

**МЕДИЦИНА. САЛАМАТТЫК САКТОО**

**МЕДИЦИНА. ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**

**MEDICINE. HEALTHCARE**

**Курманбекова Б.Т., Дуйшеналиева М.Т., Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М.**

**ГАЛЕКТИН-3 – КАНТ ДИАБЕТИ МЕНЕН ООРУЛУУЛАРДЫН  
ӨНӨКӨТ ЖҮРӨК АЛСЫЗДЫГЫНЫН ӨНҮГҮҮ ЖАНА  
ПРОГРЕССИВДҮҮЛҮКТҮН ЖАҢЫ МАРКЕРИ**

**Курманбекова Б.Т., Дуйшеналиева М.Т., Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М.**

**ГАЛЕКТИН-3 – НОВЫЙ БИОМАРКЕР РАЗВИТИЯ  
И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**B. T. Kurmanbekova, M. T. Duishenaliyeva, G. E. Osmankulova, A. M. Noruzbaeva**

**GALECTIN-3 – NEW BIOMARKER OF CHRONIC  
HEART FAILURE DEVELOPMENT AND PROGRESSION IN PATIENTS  
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

УДК: 616.12-008.46

Ушул макалада кант диабети менен оорудуулардын өнөкөт жүрөк алсыздыгынын жаңы маркери болгон галектин-3түн аныктоосу боюнча изилдөөлөрдүн натыйжаларынын жалпы көрүнүшү көрсөтүлгөн. Эксперименталдык изилдөөлөрдүн маалыматтары Г-3 аныктоочу боюнча да көрсөтүлгөн. Өнөкөт жүрөк алсыздыгы жана кант диабети менен ооругандардын популяциясынын туруктуу өсүшү жаңы, маалыматтуулугу жогору болгон биомаркерлерди издөөнү талап кылат. Алар даражанын оордугун, тобокелдин стратификациясын, дарылоонун үзүрдүүлүгүн жана оору менен өлүмдүүлүктүн кыска жана узак мөөнөттүк божомолун көрсөтүшү керек.

**Негизги сөздөр:** галектин-3, биомаркер, өнөкөт жүрөк алсыздыгы, кант диабети, миокарддын фиброзу, тобокелдин стратификациясы, NT-proBNP, ремоделинг, терапия үзүрдүүлүгүн бейлөөсү.

Неуклонная растущая популяция больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2 типа требует поиска новых, высокоинформативных биомаркеров, дающих точное представление не только о степени тяжести, стратификации риска, эффективности терапии, но и определяющие коротко- и долгосрочный прогнозы заболеваемости и смертности. В данной статье представлен обзор результатов исследований, в которых проводилось определение галектина-3 (Г-3) в качестве нового маркера ХСН у больных СД 2 типа. Также приведены данные экспериментальных исследований по оценке Г-3 в аспекте ХСН in vivo, in vitro.

**Ключевые слова:** галектин-3, биомаркер, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, фиброз миокарда, стратификация риска, NT-proBNP, ремоделинг, мониторинг эффективности терапии.

In this article we present review with results of investigations, in which were conducted G-3 levels as new biomarker of CHF in patients with T2DM. Here also listed data of experimental researches with assessment G-3 in the aspect of CHF in vivo and in vitro. Steadily growing

population of patients with CHF and T2DM requires searching new, highly informative biomarkers, which may give accurate representation not only about disease severity, risk stratification and therapy efficiency, but also determine short-and long term prognosis of morbidity and mortality.

**Key words:** galectin-3, biomarker, chronic heart failure, T2DM, myocardial fibrosis, risk stratification, NT-proBNP, remodeling.

ХСН в настоящее время является одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний. ХСН является глобальной пандемией, затрагивающей около 26 млн. человек в западном мире, результатом чего является более 1 млн госпитализаций в год [1]. Распространенность только в США составляет более 5,8 миллионов людей, тогда как во всем мире насчитывается более 23 миллионов человек [2]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в РФ составляет 7,9 миллионов человек [3]. Ее распространенность резко возрастает с 1% у 40-летних до 10% среди пациентов в возрасте старше 75 лет [4]. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, достигая 60% у мужчин и 45% у женщин в течение 5 лет после установления первоначального диагноза [5]. В ряду пандемий хронических заболеваний также особое место занял сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. За три последних года еще 86 миллионов человек пополнили ряды больных диабетом. Сегодня это 371 млн больных, а к 2025 году ожидается 552 млн [6]. В 2011 году на 71-м конгрессе Американской диабетологической ассоциации было заявлено, что каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении своей жизни заболеет СД (ADA, 2011).

Актуальность изучения ХСН у больных СД обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2 типа ассоциируется с увеличением риска развития ХСН. У пациентов, страдающих ХСН со стабильным течением, СД 2 типа встречается у 24%, а у госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН процент больных СД достигает уже 40% [7]. С учетом патофизиологических, метаболических и нейрогуморальных нарушений эти пациенты имеют худший прогноз, чем без сопутствующих метаболических нарушений [8]. Фремингемское исследование было первым крупным эпидемиологическим исследованием, доказавшим нарастание риска развития ХСН у больных СД 2 типа [9]. Таким образом, СД 2 типа, так же, как и ХСН приобретает статус эпидемии XXI века и соответственно требует огромных затрат на профилактику и лечение этих заболеваний.

В настоящее время большой интерес представляет изучение новых биологических маркеров ХСН у больных СД 2 типа, которые могут служить полезным инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов. В клиническую практику на сегодняшний день введен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Однако его уровень обладает достаточно большим межиндивидуальным разбросом значений и зависит от пола (у женщин содержание выше, чем у мужчин), возраста (выше у пожилых), массы тела (при повышении массы тела уменьшается уровень гормона), наличия в анамнезе почечной недостаточности и мерцательной аритмии (содержание гормона при этом возрастает) [10,11]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых биомаркеров ХСН, способных возместить эти недостатки, одним из которых является Г-3.

Г-3, также известный как Мас-2, СВР-35, L29, принадлежит к семейству b-галактозидсвязывающих протеинов и играет важную роль в модуляции воспалительного и иммунологического ответа [12]. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена он связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Г-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, фибробласты и остеокласты [13]. Г-3 обнаружен также в легких, желудке, кишечнике, матке и яичниках [14]. Для него характерны многочисленные ауто- и паракринные свойства. Он ответственен за активацию нейтрофилов, лаброцитов и Т-клеток, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза, но самой известной его функцией является содействие фиброзу [15]. В зависимости от типа клеток и баланса между экстра- и интрацеллюлярным содержанием Г-3 способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток [16]. Г-3 практически не обнаруживается в кардиомиоцитах, тогда как фибробласты

миокарда экспрессируют его высокие уровни. Данные экспериментальных исследований, полученные с помощью применения разных моделей сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствуют о возможной биомаркерной функции Г-3, являющегося индуктором фиброза и ремоделирования миокарда [17]. Так, в своих исследованиях V.Schroen et al. обнаружили повышенный уровень миокардиального Г-3 у животных с прогрессирующей СН. Ученые также отмечали депозицию коллагена и ремоделирование миокарда в ответ на инфузию Г-3 в полость перикарда [18]. До 2006 г. в основном изучалась его роль в системной пролиферации, метастазировании и прогрессировании опухолей [19]. Позже была показана возможность использования Г-3 в качестве биомаркера для диагностики и прогноза ХСН [20]. В ходе ряда исследований Г-3 показана взаимосвязь его с возрастом, ожирением, СД 2 типа, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией (АГ), маркерами воспаления и поражением органов-мишеней, таким образом, указывая на тесную связь данного биомаркера с метаболическими нарушениями и ассоциированными факторами риска и осложнениями [23,24]. Это подтверждено крупным исследованием Nayor M. и соавт. с участием 2946 пациентов Framingham Heart Study, в котором авторы выявили связь между Г-3 и индексом массы тела (ИМТ), объемом талии (ОТ), уровнем триглицеридов (ТГ) ( $p < 0,0001$ ). При проспективном анализе также была выявлена корреляция с метаболическим синдромом ( $p = 0,0002$ ) и СД 2 типа ( $p = 0,02$ ) [23]. Проведено несколько исследований в отношении связи между содержанием Г-3 и ожирением, а также влияния его на углеводный обмен и чувствительность к инсулину у больных СД 2 типа. Так, J. Weigert и соавт. в своем исследовании выявили повышение уровня Г-3 у пациентов в 2 группах: с избыточной массой тела ( $n = 30$ ) и СД 2 типа ( $n = 30$ ) по сравнению с группой с нормальным ИМТ ( $n = 23$ ). В то же время у пациентов СД 2 типа наблюдалась обратная корреляция Г-3 с уровнем гликированного гемоглобина. Терапия метформином, в свою очередь, приводила к снижению уровня исследуемого маркера. [24]. Авторы недавнего исследования T. Ohkura и соавт. сообщают о связи Г-3 с чувствительностью к инсулину у пациентов СД 2 типа. После проведения эугликемической гиперинсулинемической пробы – золотого стандарта оценки чувствительности к инсулину, теста толерантности к пище и вычисления расчетного индекса инсулинорезистентности HOMA-IR index (homeostasis model assessment of insulin resistance), выявлена значимая корреляция с уровнем периферической утилизации глюкозы ( $p < 0,001$ ), индексом чувствительности к инсулину ( $p < 0,005$ ) и обратная корреляция с индексом HOMA-IR и уровнем инсулина натощак [25]. H. Yilmaz и соавт. в 2014 году выявили, что Г-3 в значительной степени коррелировал с ГЛЖ у больных с гипертензией или СД 2 типа, находившихся на гемодиализе. В их исследовании повышенные уровни Г-3 были

зарегистрированы в обоих моделях гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (концентрическая и эксцентрическая) при эхокардиографическом (ЭхоКГ) измерении толщины стенок в сравнении с контрольной группой, у которых не наблюдалось ремоделирования ЛЖ [26]. Этими же авторами исследована группа пациентов (n=174), разделенные на группы: без СД 2 типа, с предиабетом и СД 2 типа (на основании нагрузочного теста 75 мг глюкозой). Уровень Г-3 был значительно выше в группе СД 2 типа, по сравнению с 2 остальными; и в группе предиабета в сравнении с контрольной группой, соответственно. Более того, Г-3 прямо коррелировал с уровнем глюкозы натощак ( $p < 0,01$ ), индексом НОМА-IR. Данные настоящего исследования позволяют считать Г-3 маркером раннего выявления и прогрессирования предиабета и диабета [27]. Снеткова А.А. и соавт. в 2015 году изучили и сравнили уровни Г-3 и BNP, показателей антиоксидантной защиты, оксидативного стресса, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, углеводного обмена, параметров центральной гемодинамики для диагностики и оценки тяжести течения ХСН у больных без метаболических нарушений (n=31) и с сопутствующим СД 2 типа (n=60). Все пациенты с СН функционального класса (ФК) II (NYHA) и стандартной терапией ХСН. В итоге пациенты, имеющие в качестве сопутствующего заболевания СД 2 типа, имели более высокие уровни биомаркеров ХСН (галектина-3 ( $p \leq 0,001$ ), BNP ( $p \leq 0,001$ ), а также более значимые изменения в параметрах гемодинамики. В группе пациентов ХСН с сохранной фракцией выброса (сФВ) выявлены более высокие уровни маркера (0,955 нг/мл) по сравнению с пациентами с низкой ФВ ЛЖ (0,816 нг/мл), ( $p = 0,01$ ). Уровень Г-3 выше 1 нг/мл ассоциирован с неблагоприятным прогнозом по частоте госпитализаций у пациентов с ХСН [28]. Сходные данные получены в исследовании RELAX, проведенном в 2014 году Lindman B.R. и соавт. целью которого была оценка клинических проявлений, толерантности к физической нагрузке и исходов у пациентов (n=216) с ХСН сФВ (>50%) с наличием или без СД 2 типа, а также углубить понимание патофизиологических механизмов. В результате: по сравнению с контрольной группой, пациенты, имеющие СД и сФВ, в основном были представлены мужским полом, оказались моложе, имели избыточную массу тела, в большинстве своем имели АГ, почечную дисфункцию, бронхолегочную и сосудистую патологию. У них также отмечалось повышение уровней Г-3, мочевой кислоты, С-реактивного белка, эндотелина-1. Пациенты с СД 2 типа имели более выраженную ГЛЖ, однако параметры систолической и диастолической функций были схожи в 2 группах, за исключением тенденции к повышенному давлению наполнения (E/e) у больных СД. Также они чаще госпитализировались по поводу СН в течение года до начала исследования (47% против 28%), и в течение 6 месяцев после включения в исследование

по поводу СН и хронической почечной недостаточности (ХПН) (23,7% против 4,9%). Исследователи пришли к заключению, что пациенты, имеющие ХСН с сФВ и СД 2 типа имеют повышенный риск госпитализаций, а также отличаются низкой толерантностью к физическим нагрузкам [29].

Исследование PARAMOUNT было проведено Zile MR et al., целью которого было определить, отражают ли профибротические биомаркеры наличие и тяжесть заболевания, лежат ли в основе патогенеза и модифицируют ли ответ на терапию СН с сФВ. Определены уровни: растворимой формы ST2, галектина-3, MMP-2, PIIINP, исходно, через 12 месяцев, а затем через 36 месяцев. Так, у пациентов со средним содержанием Г-3 менее 17,8 нг/мл, отмечалось уменьшение объема левого предсердия. Вывод состоял в том, что у пациентов с СНсФВ биомаркеры, отражающие коллагеновый обмен, коррелируют с наличием и тяжестью СН, а также лежат в основе патофизиологии и могут модифицировать ответ на терапию [30]. В то же время Lok и соавт. в 2012 году показали, что Г-3 в значительной степени ассоциировался с ремоделированием ЛЖ. Повышение уровня Г-3 напрямую коррелировало с изменениями конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ. И наоборот, снижение КДД ЛЖ ассоциировалось с низким уровнем Г-3 (14,7 нг/мл против 19 нг/мл). [31]. В то же время результаты более длительного периода наблюдения пациентов в исследовании DEAL-HF в течение более 8 лет показали отсутствие зависимости между динамикой уровней Г-3, показателями выживаемости и конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ. Необходимо отметить, что плазменная концентрация галектина-3 в значительной степени ассоциировалась с почечной дисфункцией, часто сопровождающей ХСН и СД 2 типа [32]. Эти данные полностью соответствуют результатам недавнего исследования G.Erkilet и соавт. [33], подтверждающих тот факт, что Г-3 является не только кардиоспецифичным биомаркером, но и маркером поражения почек. В ходе исследования Massimo I. и соавт. [34] выявили независимую связь между Г-3 и микроальбуминурией – как раннего маркера нарушенной функции почек. Исходя из того, что прогностическая мощность этого биомаркера может быть обусловлена почечной дисфункцией, любые заключения, основывающиеся на плазменных уровнях галектина-3, должны всегда рассматриваться в контексте коморбидных состояний. Несмотря на то, что авторы DEAL-HF постулируют, что Г-3 может потенциально использоваться в качестве биомаркера у пациентов с ХСН, группа не приводит четких рекомендаций его применения в клинической практике. В то же время, Г-3 в исследуемых группах пациентов (n= 137) с СД 2 типа, разделенных на основании показателей альбуминурии, не показал значимых различий [35].

Корреляция между галектином-3 и факторами риска ССЗ, также как и его прогностическая мощность для сердечно-сосудистой и общей смертности,

исследовалась в крупной когорте исследования Prevention of Renal and Vascular Endstage (PREVEND) [36]. В исследование были включены 7968 человек из общей популяции с периодом наблюдения около 10 лет. Таким образом, по числу включенных субъектов и продолжительности наблюдения данное исследование представляется самым крупным по изучению уровней Г-3 в настоящее время. Согласно полученным результатам, уровни Г-3 коррелировали с возрастом, а также с такими факторами риска ССЗ, как ИМТ, АГ, изменения липидного спектра; а исходно повышенный уровень Г-3 являлся независимым предиктором смертности в общей популяции. Представляет большой интерес исследование Wouter C. и соавт. [37], целью которого было оценить связь между уровнем Г-3 и риском госпитализации. Проанализированы данные 902 пациентов, зачисленных в 3 когортные исследования (COACH, n = 592; PRIDE, n = 181; and UMD H-23258, n = 129). В результате, сравнивая с пациентами, у которых уровень Г-3 меньше 17,8 нг/мл, пациенты со значениями, превышающими эти цифры, отличались более частой регоспитализацией по поводу СН на 30, 60, 90 и 120 день после выписки. Поэтому среди пациентов, госпитализированных по поводу СН, концентрация плазменного Г-3 должна быть измерена для прогнозирования среднесрочной регоспитализации. Хотя исследования, приведенные в настоящем обзоре, являются субисследованиями более крупных исследований, в общей сложности изучение свойств Г-3 было проведено с участием более 16 900 пациентов. Это позволяет считать Г-3 наиболее изученным сердечно-сосудистым биомаркером после NT-proBNP.

Таким образом, значительное число исследований подтверждает возможность применения Г-3 в качестве биомаркера ХСН, в том числе у больных СД 2 типа. Но для выяснения возможности и необходимости его применения в повседневной клинической практике у больных СД требуется проведение новых и крупномасштабных клинических исследований.

#### Литература:

- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12):1123-33.
- Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
- Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. – М., «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 336 с
- Qiu-Sheng YIN, Bing SHI, Lan D, Lei BI. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology* 2014;11:79-82
- Ho JE, Liu C, Lyass A et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (14): 1249-1256.
- IDF Diabetes Atlas 5th edition. 2012. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, Shirolkar SC, Donahue M, Kitzman DW, Zannad F, Piña IL, O'Connor CM. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*. 2012 Jan;5(1):72-8
- Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, Tschoepe D, Doehner W, Greene SJ, Senni M, Gheorghide M, Fonarow GC. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015 Feb;3(2):136-45
- Clark C, Perry R. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am Heart J* 1999; 138: 330-3.
- Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12(6).
- Kalan M, Witzak A, Mosiewicz J, Donica H., Postery Hig Med Dosw, 2015, Sep 21).
- Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008, 10:e17
- Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Reas Rep Clin Cardiology* 2013; 4: 13-2
- Kim H, Lee J et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int* 2007; 31 (7): 655-2
- Balan V., Nangia-Makker P, Raz A. Galectins as cancer biomarkers. *Cancers* 2010; 2:592-610
- Ochieng J et al. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246 (3): 788-91
- Sharma UC et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110 (19): 3121-8
- de Boer RA et al. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7 (1): 1-8.
- Nakahara S, Oka N, Wang Y, et al. Characterization of the nuclear import pathways of Galectin-3. *Cancer Res* 2006; 66:9995-10006
- Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* 2013;17(8):1005-11].
- R. A. de Boer, D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort et al., "The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population," *Journal of Internal Medicine*, vol. 272, no. 1, pp. 55-64, 2012
- J. E. Ho, C. Liu, A. Lyass et al., "Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, no. 14, pp. 1249-1256, 2012
- J Am Heart Assoc. 2015 Dec 31;5(1). pii: e002347. doi: 10.1161/JAHA.115.002347. Circulating Galectin-3 Is Associated With Cardiometabolic Disease in the Community. Naylor M, Wang N, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Ho JE
- J. Weigert, M. Neumeier, J. Wanninger et al., "Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 3, pp. 1404-1411, 2010
- T. Ohkura, Y. Fujioka, R. Nakanishi et al., "Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus,"

- Diabetology and Metabolic Syndrome*, vol. 6, no. 1, article 106, 2014
26. Yilmaz H, Gurel OM, Celik HT, Bozkurt A, Yildirim ME, Bilgic I, Bilgic MA, Bavbek N, Akcay A. Relationship of Galectin-3 to left ventricular geometry and hypertrophy in chronic hemodialysis patients, *Herz* 2014 June 14.
  27. H. Yilmaz, M. Cakmak, O. Inan, T. Darcin, and A. Akcay, "Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor?" *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 38, no. 5, pp. 527–533, 2015
  28. Снеткова А. А., Тимофеева Н. Ю., Задонченко В. С., Рациональная фармакотерапия в кардиологии № 2 / том 11 / 2015
  29. Lindman BR, Davila – Roman VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, de las Fuentes L, Joseph SM, Vader J, Hernandez AF, Redfield MM, *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 12; 64 (6): 541-9
  30. Zile MR1, Jhund PS2, Baicu CF2, Claggett BL2, Pieske B2, Voors AA2, Prescott MF2, Shi V2, Lefkowitz M2, McMurray JJ2, Solomon SD, *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1).
  31. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Galectin 3 is independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with CHF, *Clin Res Cardiol* 2012; 102: 103-10
  32. de Boer RA et al. Predictive values of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43 (1): 60–8
  33. Erkilet G et al. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32 (2): 221–30
  34. *Res Cardiovasc Med*. 2016 Feb; 5(1): e28952. Galectin-3 Serum Levels Are Independently Associated With Microalbuminuria in Chronic Heart Failure Outpatients. Massimo Iacoviello,1, Nadia Aspromonte,2 Marta Leone,3 Valeria Paradies,3 Valeria Antoncacci,3 Roberto Valle,4 Pasquale Caldarola,5 Marco Matteo Ciccone,3 Loreto Gesualdo,6 and Francesca Di Serio
  35. *Endokrynol Pol*. 2016 Feb 17. doi: 10.5603/EP.a2016.0036. Is galectin-3 associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes? Yücel N1, Çakır Madenci Ö, Bölük A, Köroğlu Dağdelen L, Temel Y, Sargin M, Orçun A.).
  36. de Boer RA et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population. *J Intern Med* 2012; 272 (1): 55–64
  37. Wouter C. Meijers, MD, James L. Januzzi, MD, Christopher deFilippi, MD, Aram S. Adourian, PhD, Sanjiv J. Shah, MD, Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD, Rudolf A. de Boer, MD, PhD, *American Heart Journal*, June 2014, Volume 167, Issue 6, Pages 853–860.e4

Рецензент: к.м.н. Марипов А.М.