

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-145-149

## ГАЛЕКТИН-3 У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

А.А. Улыбышева<sup>1, 2</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 3</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 3</sup>, А.О. Шевченко<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Представлен анализ опубликованных данных о диагностической ценности и прогностической роли галектина-3 у пациентов при сердечной недостаточности и у реципиентов трансплантированного сердца. Изменение уровня галектина-3 у реципиентов сердца предположительно может иметь значение для оценки риска развития отторжения, а также фиброза трансплантированного сердца, однако данных об эффективности галектина-3 как биомаркера развития посттрансплантационных осложнений недостаточно, необходимы дальнейшие исследования.

*Ключевые слова:* галектин-3, сердечная недостаточность, фиброз миокарда, трансплантация сердца.

## GALECTIN-3 IN HEART RECIPIENTS

A.A. Ulybysheva<sup>1, 2</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 3</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 3</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature devoted to the analysis of the diagnostic and prognostic role of biomarker galectin-3 in patients with heart failure and heart recipients. Measuring the level of galectin-3 in heart recipients may presumably be important for assessing the risk of developing rejection and fibrosis of the transplanted heart, but data on the effectiveness of galectin-3 as a biomarker for the development of post-transplant complications are not enough, further studies are needed.

*Key words:* galectin-3, heart failure, myocardial fibrosis, heart transplantation.

В последнее десятилетие в клинической трансплантологии одним из активно разрабатываемых вопросов является поиск подходов и методов неинвазивной (малоинвазивной) диагностики осложнений у реципиентов солидных органов [1].

Актуальность постановки подобной задачи очевидна и связана с ростом количества трансплантаций, увеличением продолжительности и улучшением качества жизни реципиентов с трансплантированными органами (сердцем, легкими, печенью, почкой); с необходимостью если не отказаться от многократно повторяемых инвазивных диагностических проце-

дур, в первую очередь биопсий, то хотя бы сократить их количество, частично заменив функциональными и/или лабораторными тестами [2].

Определенные успехи на этом пути уже были достигнуты. Среди таковых следует упомянуть функциональный тест, основанный на оценке упруго-эластических свойств крупных магистральных артерий при помощи ультрасонографического исследования. Этот показатель отражает изменения внутреннего просвета общей сонной артерии под воздействием пульсовой волны, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отноше-

**Для корреспонденции:** Улыбышева Адэля Анверовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

**For correspondence:** Ulybysheva Adelya Anverovna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

нии отторжения сердечного трансплантата и может служить скрининговым тестом для выявления пациентов с высоким риском развития посттрансплантационных осложнений [3].

Использование биомаркеров как количественных показателей и индикаторов физиологических и/или патологических процессов у реципиентов донорских органов активно развивается в течение последних двух десятилетий. Так, показана перспективность оценки риска выявления и прогнозирования развития отторжения сердечного трансплантата с помощью измерения концентрации в периферической крови растворимой формы лиганда (CD40) sCD40L, тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), плацентарного фактора роста (PlGF-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), стимулирующего фактора роста (ST2) и др. [4–6]. Поиск новых биомаркеров и разработка неинвазивных методов позволит улучшить доклиническую диагностику осложнений у пациентов с трансплантированным сердцем.

Одним из перспективных диагностических маркеров развития и тяжести течения сердечной недостаточности (СН) является галектин-3 [7]. Настоящий обзор посвящен анализу опубликованных данных о диагностической и прогностической роли галектина-3 у реципиентов трансплантированного сердца.

## СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГАЛЕКТИНА-3

Галектин-3 (Mac-2, СВР-35, L29, LBP) относится к семейству  $\beta$ -галактозидсвязывающих белков, которые играют важную роль в регуляции процессов воспаления, иммунного ответа, дегенерации нервной ткани и фиброза. Галектин-3 экспрессируется многими клетками – нейтрофилами, макрофагами, эозинофилами, остеокластами, а также фибробластами миокарда и др. Его экспрессия наиболее выражена в легких, желудке, кишечнике, матке, надпочечниках, в меньшей степени – в сердце, печени, почках, головном мозге и поджелудочной железе [8].

В структуре галектина-3 различают два функциональных домена – N-концевой (регуляторный) домен и C-концевой (углеводсвязывающий) домен, связанных между собой углеводраспознающим доменом [9]. Галектин-3 обладает способностью к распознаванию молекул углеводов и коллагенподобных доменов вследствие его пространственной конфигурации и химической структуры, что позволяет ему взаимодействовать с широким спектром внеклеточных веществ – углеводами, белками, а также негликозилированными молекулами и внеклеточными рецепторами [10, 11].

Механизм действия галектина-3 может быть различным и зависит от его локализации: внутри клетки он позволяет защитить клетки от апоптоза, вне клетки его действие, напротив, способствует гибели

клеток, так как он является ингибитором апоптоза. Галектин-3 также может инициировать клеточный рост, дифференцировку, адгезию, хемотаксис и миграцию клеток [12].

Галектин-3 играет важную роль в защите организма от различных патогенов. Обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, галектин-3 индуцирует адгезию нейтрофилов и высвобождение провоспалительных факторов лейкоцитов и тучных клеток, а также участвует в фагоцитозе [13].

## ГАЛЕКТИН-3 – МАРКЕР СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Одни из первых исследований галектина-3 при СН были выполнены van Kimmenade et al. Исследование диагностического и прогностического значения галектина-3 по сравнению с уже зарекомендовавшим себя в клинической практике натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) показало, что галектин-3 обладает лучшей прогностической значимостью в отношении 60-дневной смертности в сравнении с NT-proBNP [14]. При совместном определении галектина-3 с NT-proBNP прогностическая значимость второго повышалась; а увеличение концентрации обоих биомаркеров могло указывать на возрастание риска госпитализации или смертности пациентов [15].

Исследование 190 пациентов с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) провели Medvedeva et al. У всех пациентов в плазме крови были определены уровни следующих биомаркеров: галектин-3, NT-proBNP, С-реактивный белок, IL-6, цистатин-С и др. Было установлено, что галектин-3 является наиболее чувствительным и специфичным биомаркером для определения риска смерти у пациентов с ХСН: уровень галектина-3 повышается у всех пациентов, независимо от функционального класса СН по NYHA [16]. Было обнаружено, что экспрессия галектина-3 повышена у пациентов с острой СН и ХСН [17].

В ходе исследования Lok et al. был обнаружен повышенный уровень галектина-3 и NT-proBNP у пациентов с СН и выраженным нарушением функции почек [18]. Felker et al. у пациентов с СН установили достоверную связь между уровнем галектина-3 и тяжестью почечной дисфункции [15]. Однако уровень галектина-3 может быть также увеличен у пациентов с онкологическими заболеваниями, при фиброзе печени, при аутоиммунных заболеваниях, что требует осторожности при интерпретации результатов его определения [19, 20].

Установлено, что величина уровня галектина-3 в плазме крови более 17,8 нг/мл связана с повышенным риском развития неблагоприятного исхода у пациентов, страдающих СН [18, 21].

Галектин-3 может иметь прогностическое значение в отношении развития отдаленных событий среди пациентов, страдающих СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [22]. Наблюдается зависимость между уровнем галектина-3 и течением СН: при уменьшении тяжести заболевания наблюдается снижение концентрации биомаркера, и наоборот, повышение уровня галектина-3 указывает на развитие СН [23].

В исследованиях Veiras-Fernandes et al. наблюдалась повышенная экспрессия галектина-3 у пациентов с терминальной стадией СН, которые были поставлены в лист ожидания на трансплантацию сердца (ТС), по сравнению со здоровыми добровольцами. Уровень галектина-3 в плазме крови коррелировал с фракцией выброса левого желудочка миокарда и был выше у пациентов с СН. Таким образом, определение уровня галектина-3 может быть потенциально значимо в отношении прогноза нежелательных сердечно-сосудистых событий [24].

### ГАЛЕКТИН-3 ПРИ ФИБРОЗЕ МИОКАРДА

Фиброз сердца является одним из ключевых компонентов в патогенезе СН. Разрастание фиброзной ткани в межклеточном пространстве создает благоприятные условия для развития спаечного процесса в полости перикарда с последующим нарушением насосной функции сердца. Это способствует снижению притока кислорода и питательных веществ к кардиомиоцитам, замедляет прохождение по ним нервных импульсов [25]. Галектин-3 был идентифицирован как фактор, влияющий на развитие фиброза в миокарде [26]. В эксперименте на лабораторных животных установлено, что в ответ на стимуляцию альдостероном макрофаги начинают экспрессию галектина-3, который является стимулом пролиферации фибробластов и выработки коллагена в миокарде [27, 28].

При исследовании сыворотки крови 60 пациентов с СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка было показано, что уровень галектина-3 у больных с СН с сохраненной фракцией выброса достоверно выше, чем у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса и достоверно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка ( $p < 0,05$ ). Это может свидетельствовать о прогрессировании диастолической дисфункции левого желудочка вследствие выраженного фиброза миокарда у больных с СН со сниженной фракцией выброса [29].

Экспрессия галектина-3 увеличивается при развитии фиброза и снижается после приема лекарственной терапии, плановое измерение уровня биомаркера у пациентов с СН может использоваться для выявления лиц с высоким риском повторной госпитализации [30]. Gandhi et al. исследовали концентрацию галектина-3 во время лечения хронической СН

антагонистами минералкортикоидных рецепторов. В исследование был включен 151 пациент. Пациенты были распределены на группы по исходным показателям уровня галектина-3 и влиянию лечения на развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий на протяжении 10 месяцев. Хотя статистический анализ не выявил наличия связи между уровнем галектина-3 в плазме крови и применением антагонистов минералкортикоидных рецепторов, авторы делают заключение о необходимости дополнительных клинических исследований роли галектина-3 в подборе лечебной терапии у больных СН [31].

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Предположительно измерение уровня галектина-3 при трансплантации сердца может иметь диагностическое и прогностическое значение для оценки риска развития посттрансплантационных осложнений [32, 33].

Franeckova et al. исследовали значения ряда биомаркеров, оказывающих влияние на развитие следующих процессов после ТС: фиброз миокарда (галектин-3), сердечная недостаточность (NT-proBNP), кардиоренальный синдром (цистатин С) и некроз кардиомиоцитов (hsTnT – высокочувствительный тропонин Т). В исследование был включен 121 пациент. У пациентов оценивали следующие показатели: фракция выброса левого желудочка, наличие отторжения и выживаемость в течение года после ТС. Измерение концентрации биомаркеров в плазме крови проводили спустя 10 суток и через год после операции. Через год после ТС уровни цистатина С, тропонина Т и галектина-3 были повышены у лиц со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Ни один из исследуемых биомаркеров не был связан с развитием отторжения трансплантированного сердца, но концентрации тропонина Т и NT-proBNP у пациентов с отторжением были несколько выше через год после ТС [34].

Grupper et al. исследовали динамику концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов сердца. Уровень галектина-3 измеряли у 62 пациентов до и спустя год после ТС. Уровень галектина-3 был достоверно выше референсного значения, используемого для стратификации риска СН ( $>17,8$  нг/мл), у 35 пациентов, перенесших ТС. Выявлена обратная корреляция между уровнем галектина-3 и скоростью клубочковой фильтрации как до, так и после ТС. Не выявлено связи между уровнем галектина-3, наличием гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза после ТС. Результаты исследования позволили предположить, что галектин-3 является скорее системным биомаркером, нежели кардиоспецифическим [35].

Опубликованные в последние годы данные позволяют полагать, что повышенная экспрессия галектина-3 в ответ на патологический процесс в сердце может иметь диагностическое значение. Экспрессия галектина-3 минимальна или практически отсутствует у здоровых лиц, а также у пациентов во время ремиссии или заболевания в компенсированной стадии. Экспрессия галектина-3 максимальна на пике формирования фиброза и воспаления. Имеются данные о потенциальной связи галектина-3 с развитием посттрансплантационных осложнений, однако требуются дополнительные исследования.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Patel JK, Kobashigawa JA. Thoracic organ transplantation: Laboratory methods. *Methods in Molecular Biology*. 2013; 1034: 127–143.
2. Labarrere CA, Jaeger BR. Biomarkers of heart transplant rejection: the good, the bad, and the ugly! *Transplantational Research*. 2012; 159 (4): 238–251.
3. Shevchenko AO, Nasyrova AA, Tunyaeva IU, Ilynsky IV, Shevchenko OP, Poptzov VN, Gautier SV. Cardiac transplant rejection correlated with non-invasive predictors: common carotid artery wall functional indices and blood levels of biomarkers. *ESOT Brussels*. 2015; 53 (S1): 367.
4. Maisel AS. Cardiac biomarkers: expert advice for clinicians. *JayPee Brothers*. 2012.
5. McMinn JF, Lang NN, McPhadden A et al. Biomarkers of acute rejection following cardiac transplantation. *Biomarkers in Medicine*. 2014; 8 (6): 815–832.
6. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко АО. Микро-РНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (7): 403–409. Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko AO. Mikro-RNK: rol' v razvitii serdechno-sosudistykh zabolevanij, perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63 (7): 403–409. [In Russ, English abstract].
7. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M et al. Novel biomarkers of heart failure. *Advanced in Clinical Chemistry*. 2016. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002
8. Diaz-Alvarez L, Ortega E. The Many Roles of Galectin-3, a Multifaceted Molecule, in Innate Immune Responses against Pathogens. *Mediators Inflamm*. 2017. doi: 10.1155/2017/9247574.
9. Dalzell JR, Jackson CE, McDonagh TA, Gardner RS. Novel biomarkers in heart failure: An overview. *Biomarkers in Medicine*. 2009; 3 (5): 453–463.
10. Васильева ОА, Якушина ВД, Рязанцева НВ, Новицкий ВВ. Возможности использования галектина-3 в лабораторной диагностике. *Клинико-лабораторный консилум*. 2011; 2: 12–16. Vasiljeva OA, Yakushina VD, Ryazantseva NV, Novitsky VV. Use galectine-3 in laboratory diagnostics. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2011; 2: 12–16. [In Russ, English abstract].
11. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004; 110: 3121–3128.
12. Hoyer KK, Pang M, Gui D et al. An antiapoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. *Am J Pathol*. 2004; 164: 893–902.
13. Bik MA. The role of galectin-3 and galectin-9 in the chronic inflammation of rheumatoid arthritis. *A thesis submitted to the University of Birmingham for the degree of Doctor of Philosophy*. 2009: 1–194.
14. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT et al. Utility of amino-terminal probrain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1217–1224.
15. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK et al. Prognostic value of galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study. *Eur Heart J*. 2010; 31 (Suppl 1): 429.
16. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiol*. 2016; 64 (6): 595–602.
17. De Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010; 7 (1): 1–8.
18. Lok DJA, van der Meer P, Bruggink-Andre' de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *ClinResCardiol*. 2010; 99: 323–328.
19. Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. ST2 and galectin-3: ready for prime time? *EJIFCC*. 2016; 3: 238–252.
20. Maisel AS, Choudhary R. Biomarkers in acute heart failure – state of the art. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9: 478–490.
21. Qiu-Sheng Yin, Bing Shi, Lan Dong, Lei Bi. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol*. 2014 Mar; 11 (1): 79–82. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.014.
22. Малинова ЛИ, Подболотов РА, Поварова ТВ, Плетнева ГФ. Натрийуретические пептиды и галектин-3 у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 1: 41–46. Malinova LI, Podbolotov RA, Povarova TV, Pletneva GF. Natriuretic peptides and Galectin-3 in senile heart failure patients with preserved ejection fraction. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015; 1: 41–46. [In Russ, English abstract].
23. Coromilas E, Que-Xu E, Moore D, Kato TS, Wu Ch, JiR, Givens R et al. Dynamics and prognostic role of galectin-3 in patients with advanced heart failure, during left ventricular assist device support and following heart transplantation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 138–148.

24. *Beiras-Ferdnandez A, Weis F, Rothkopf J, Kaczmarec I, Ledderose C, Dick A et al.* Local expression of myocardial galectin-3 does not correlate with its serum levels in patients undergoing heart transplantation. *Ann Transplant.* 2013; 18: 643–650.
25. *Драпкина ОМ, Емельянов АВ.* Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19: 487–494. *Drapkina OM, Emel'yanov AV.* Fibroz i fibrillyatsiya predserdiy – mekhanizmy i lechenie. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19: 487–494. [In Russ, English abstract].
26. *Lok SI, Nous FM, van Kuik J et al.* Myocardial fibrosis and pro-fibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48: 407–415.
27. *Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, De Boer RA.* Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2013; 33 (1): 67–75.
28. *Traber PG, Chou H, Zomer E, Hong F, Klyosov A, Fiel MI, Friedman SL.* Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS One.* 2013; 8: e75361.
29. *Дуболазова ЮВ.* Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. *Dubolazova YuV.* Ocenka klinicheskogo techeniya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti s sokhranennoy frakciej vy'brosa: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 2012. [In Russ, English abstract]
30. *Лакомкин СВ, Скворцов АА, Горюнова ТВ, Масенко ВП, Терещенко СН.* Галектин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2012; 3: 45–52. *Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goryunova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN.* Galektin-3 – novyy marker diagnostiki i prognoza khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Kardiologiya.* 2012; 3: 45–52. [In Russ, English abstract].
31. *Gandhi PU, Motiwala SR, Belcher AM, Gaggin HK, Weiner RB, Baggish AL, Januzzi JL.* Galectin-3 and mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *American Heart Journal.* 2015; 169 (3): 404–411.e3.
32. *Maisel A, Kim P.* Galectin-3 After Heart Transplantation: Does it Get Better? *JACC: Heart Failure.* 2016; 4 (11): 857–859.
33. *Maisel A, Kim P, Stendardi W.* Galectin-3 After Heart Transplantation Does it Get Better? *JACC: Heart failure.* 2016; 4(11).
34. *Franekova J, Hoskova I, Secnik P, Pazdernik M, Kotrbata M, Kubicek Z, Jabor A.* The role of timely measurement of galectin-3, NT-proBNP, cystatin C, and hsTnT in predicting prognosis and heart function after heart transplantation. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 2: 339–344.
35. *Grupper A, Nativi-Nativi J, Maleszewski JJ, Geske JR, Kremers WK, Edwards BS et al.* Circulating galectin-3 levels are persistently elevated after heart transplantation and are associated with renal dysfunction. *JACC: Heart Failure.* 2016; 4: 847–856.

Статья поступила в редакцию 15.03.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 15.03.2019