

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-62-68

## ГАЛЕКТИН-3 ПРИ ОТТОРЖЕНИИ И ФИБРОЗЕ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>, А.А. Улыбышева<sup>1, 3</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, Е.А. Стаханова<sup>1</sup>, В.С. Кван<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1, 2, 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> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель:** исследовать содержание галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца и определить потенциальную значимость уровня галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантата. **Методы.** В исследование включены 107 пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, в возрасте от 16 до 70 ( $48 \pm 13$ ) лет, из них 90 (84%) мужчин. У 57 пациентов до трансплантации сердца была диагностирована дилатационная кардиомиопатия, у 50 – ишемическая болезнь сердца. Концентрации галектина-3 и плацентарного фактора роста (PIGF) измеряли с помощью иммуноферментного анализа; факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-D и VEGF-A), хемоаттрактантного белка макрофагов (MCP-1), факторов роста тромбоцитов (PDGF-BB) и растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) измеряли с использованием мультиплексной технологии. Верификацию острого отторжения и фиброза миокарда трансплантата проводили на основании морфологического исследования образцов эндомикардиальных биоптатов. **Результаты.** Концентрация галектина-3 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (15,92 [11,80; 23,65] нг/мл) была достоверно выше, чем у здоровых лиц (11,08 [7,71; 14,47] нг/мл),  $p = 0,00$ , и не зависела от пола, возраста и диагноза до трансплантации. Спустя месяц после трансплантации концентрация галектина-3 была достоверно выше, чем до трансплантации; спустя год уровень галектина-3 снизился до уровня, определяемого до трансплантации (18,71 [13,14; 25,41] нг/мл). К концу первого года после трансплантации уровень галектина-3 был достоверно выше как у пациентов, перенесших 1–2 эпизода, так и у пациентов, перенесших 3 и более эпизодов острого отторжения, в отличие от реципиентов, у которых не было диагностировано отторжение. К концу первого года после трансплантации сердца у пациентов с фиброзом уровень галектина-3 в плазме крови был достоверно выше в сравнении с пациентами без фиброза. Уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов к концу первого года после трансплантации сердца был связан с характером фибротических изменений в миокарде: у пациентов с диффузно-очаговым фиброзом (22,52 [20,98; 26,08] нг/мл) уровень галектина-3 был достоверно выше в сравнении с пациентами без фиброза (15,36 [11,95; 22,42] нг/мл),  $p = 0,01$ . **Заключение.** Уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца к концу первого года после трансплантации связан с ранее перенесенными кризами острого отторжения трансплантата, вне зависимости от количества эпизодов отторжения. Повышенный уровень галектина-3 в плазме крови у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации связан с развитием фибротических изменений в миокарде; уровень галектина-3 связан с морфологической характеристикой фиброза трансплантированного сердца (с диффузно-очаговым фиброзом).

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, биомаркеры, галектин-3, фиброз миокарда, отторжение.

**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

## GALECTIN-3 IN REJECTION AND FIBROSIS OF THE TRANSPLANTED HEART

O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, A.A. Ulybysheva<sup>1, 2</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 2</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, E.A. Stakhanova<sup>1</sup>, V.S. Kvan<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1, 2, 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> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to estimate the level of Galectin-3 in the blood plasma of heart recipients and determine the potential significance the level of galectin-3 in rejection and fibrosis of heart transplant. **Methods.** The study included 107 heart recipients aged from 16 to 70 ( $48 \pm 13$  mean age) years, 90 (84%) men. In 57 patients dilated cardiomyopathy were diagnosed, 50 recipients were diagnosed with and-stage ischemic heart disease. The concentrations of galectin-3 and placental growth factor (PIGF) were measured by ELISA; the concentrations of vascular endothelial growth factors (VEGF-D and VEGF-A), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), platelet-derived growth factor (PDGF-BB), soluble CD40 ligand (sCD40L) were measured using xMAP technology. Verification of acute rejection and graft myocardial fibrosis was performed on the basis of morphological examination of endomyocardial biopsy specimens. **Results.** Galectin-3 concentration in patients with congestive heart failure (15.92 [11.80; 23.65] ng/ml) was significantly higher than in healthy individuals (11.08 [7.71; 14.47] ng/ml),  $p = 0.00$ . No correlation was found between the level of galectin-3 and sex, age and diagnosis before transplantation. A month after transplantation, galectin-3 concentrations were significantly higher than before transplantation; a year later, galectin-3 levels decreased to pre-transplant levels (18.71 [13.14; 25.41] ng/ml). By the end of the first year after transplantation, the level of galectin-3 was significantly higher both in patients with 1–2 episodes and in patients with 3 or more episodes of acute rejection, as opposed to recipients who were not diagnosed with rejection. By the end of the first year after heart transplantation in patients with fibrosis, the level of galectin-3 in blood plasma was significantly higher in comparison with patients without fibrosis. The level of galectin-3 in the blood plasma of the recipients by the end of the first year after heart transplantation was associated with the nature of fibrotic changes in myocardium: in patients with diffuse focal fibrosis (22.52 [20.98; 26.08] ng/ml), the level of galectin-3 was significantly higher in comparison with patients without fibrosis (15.36 [11.95; 22.42] ng/ml),  $p = 0.01$ . **Conclusion.** The level of galectin-3 in the blood plasma of heart recipients by the end of the first year after transplantation is associated with previous crises of acute graft rejection, regardless of the number of episodes of rejection. The increased level of galectin-3 in blood plasma in heart recipients in the long term after transplantation is associated with the development of fibrotic changes in the myocardium; the level of galectin-3 is associated with the morphological characteristics of fibrosis of the transplanted heart (diffuse focal fibrosis).

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

Несмотря на совершенствование иммуносупрессивной и адьювантной медикаментозной терапии и достигнутый за последние годы значительный прогресс в выживаемости пациентов с трансплантированным сердцем, в отдаленном периоде у реципиентов нередко развивается субклиническая сердечная недостаточность (СН). Одним из ключевых компонентов патогенеза СН является фиброз миокарда трансплантата, который формируется вследствие накопления в миокарде фрагментов фибриллярного коллагена. Развитию СН способствуют отторжение сердечного трансплантата, артериальная гипертензия, васкулопатия трансплантата, сопутствующие заболевания, в т. ч. метаболический синдром, сахарный диабет, нарушение функции почек и др. [1–3].

В настоящее время особое внимание уделяется выявлению профиброгенных биологических агентов – биомаркеров, способных, с одной стороны, индуцировать фиброз, с другой – быть индикаторами риска негативных событий, связанных с его развитием. Среди таких биомаркеров наиболее изучены и уже зарекомендовали себя в клинической практике трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  – маркер активации фибробластов, а также N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), синтез прогормона которого происходит в кардиомиоцитах и фибробластах [4–6]. Галектин-3 является недавно описанным индикатором риска развития хронической СН, в том числе у реципиентов сердца [7–9]. Галектин-3 экспрессируется нейтрофилами, макрофагами, эозинофилами, остеокластами,

а также фибробластами миокарда. Предполагается, что использование галектина-3 наряду с другими биомаркерами СН и повреждения миокарда может иметь прогностическое значение у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации сердца [10].

В настоящей работе исследовано содержание галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца и определена потенциальная значимость уровня галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 107 пациентов, которым в период с 2013-го по 2016 год в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (НМИЦ ТИО) была выполнена трансплантация сердца (ТС), среди них мужчин – 90 (84%); средний возраст реципиентов составил  $48 \pm 13$  (от 16 до 70) лет. У 57 пациентов причиной развития терминальной сердечной недостаточности, определившей показания к трансплантации, была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 50 – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Максимальная длительность наблюдения реципиентов после ТС составила 398, медиана 347 [289; 364] суток. Группой сравнения служили здоровые взрослые ( $n = 10$ ), не отличающиеся по полу и возрасту.

Все пациенты, имеющие показания к ТС, прошли плановое обследование согласно протоколу ведения пациентов в НМИЦ ТИО и Национальным клиническим рекомендациям «Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения». После трансплантации плановые обследования включали: клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови с определением концентрации такролимуса, суточное мониторирование артериального давления (для коррекции антигипертензивной терапии), эхокардиографическое исследование, повторные биопсии миокарда, ежегодное коронароангиографическое исследование. Все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус) и цитостатиков (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота), а также варьирующие дозы преднизолона перорально в зависимости от сроков после операции и частоты эпизодов отторжения трансплантата и адьювантную медикаментозную терапию по показаниям [2, 3].

Диагноз острого клеточного отторжения сердечного трансплантата устанавливался на основании результатов гистологического, гуморального – иммуногистохимического исследования эндомикардиальных биоптатов. Выполнение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) у реципиентов сердца проводилось по протоколу при плановом клинико-лабораторном обследовании или по показаниям. При исследовании

биоптата оценивали наличие признаков фибротических изменений трансплантата и их характер (диффузный, очаговый и диффузно-очаговый фиброз).

Материалом для исследования концентрации биомаркеров служила плазма венозной крови; всего исследовано 233 образца у пациентов (1–3 образца от каждого пациента, в среднем  $2,1 \pm 0,6$ ). Концентрацию галектина-3 измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия). Измерение уровня плацентарного фактора роста (PIGF) осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «RandD SYSTEMS», США. Концентрацию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-D и VEGF-A), хемоаттрактантного белка макрофагов (MCP-1), фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB) и растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) измеряли с использованием технологии xMAP с помощью сформированной мультиплексной панели, составленной на основе наборов реагентов Simplex ProcartaPlex™ (Affymetrix, США).

Анализ и обработка данных производились с помощью пакета прикладных программ для научно-технических расчетов *IBM SPSS STATISTICS 20* (IBM SPSS Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm S.D.$ ) для параметрических и как медиана и интерквартильный размах для непараметрических переменных. Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Уилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни. Для всех критериев критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов, страдающих СН в терминальной стадии, диапазон концентраций галектина-3 в плазме крови варьировал в широких пределах и соответствовал непараметрическому распределению. Медиана концентраций галектина-3 у пациентов с СН была выше, чем у здоровых лиц (11,08 нг/мл, интерквартильный размах [7,71; 14,47] нг/мл), и составила 15,92 [11,80; 23,65] нг/мл,  $p = 0,00$  (рис. 1).

У мужчин уровень галектина-3 составил 15,76 [11,80; 23,65] нг/мл и достоверно не отличался от такового у женщин – 18,46 [12,46; 21,56] нг/мл ( $p = 0,69$ ). Уровень галектина-3 не зависел от возраста пациента. Не выявлено различий в концентрации галектина-3 у пациентов с ДКМП – 12,21 [12,12; 23,65] нг/мл и ИБС – 15,81 [10,92; 23,48] нг/мл ( $p = 0,77$ ).

Спустя месяц после ТС уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов составил 29,21 [21,97; 37,44] нг/мл и оказался достоверно выше, чем у па-

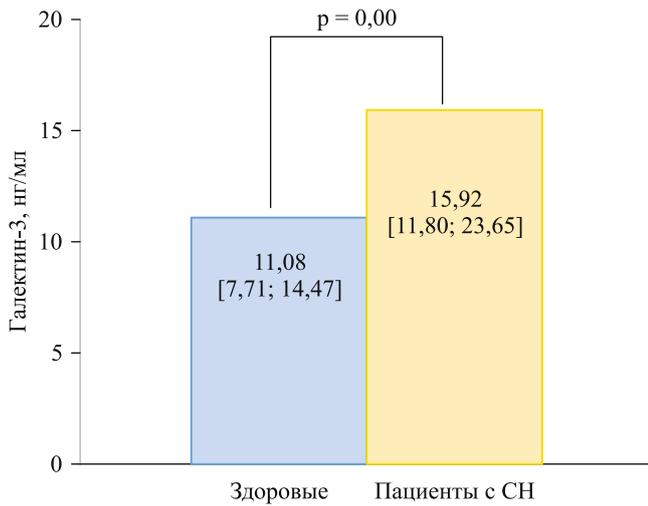
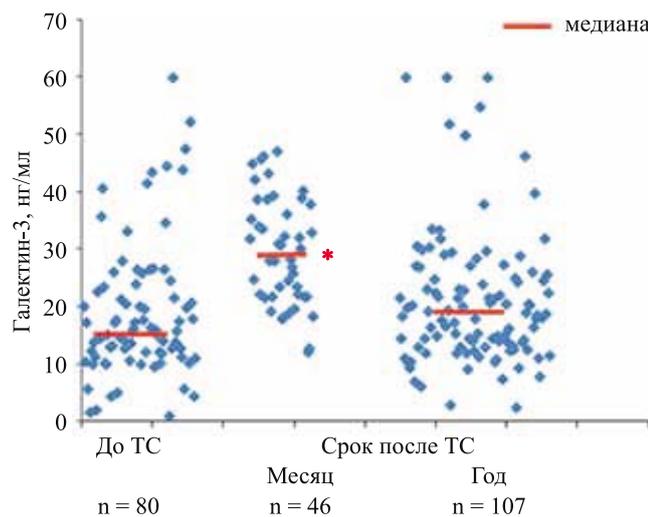


Рис. 1. Сравнительный анализ концентрации галектина-3 в плазме крови здоровых лиц и пациентов, страдающих терминальной сердечной недостаточностью

Fig. 1. Comparative analysis of galectin-3 plasma concentration of healthy individuals and patients with terminal heart failure

пациентов до ТС. Более высокий уровень галектина-3 в первый месяц после ТС может быть обусловлен действием комплекса различных факторов, связанных с оперативным вмешательством, ранним послеоперационным периодом, в т. ч. системным воспалительным ответом на оперативное вмешательство; адаптацией организма реципиента к трансплантированному органу и иммуносупрессивной терапии и др.



\* –  $p < 0,05$ , в сравнении с уровнем до ТС.  
\* –  $p < 0,05$ , compared with level before transplantation.

Рис. 2. Уровень галектина-3 у пациентов до ТС и реципиентов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца

Fig. 2. The level of galectin-3 in patients before heart transplantation and recipients in early and late period after heart transplantation

К концу первого года после ТС у пациентов уровень галектина-3 снизился до уровня, определяемого до трансплантации, и составил 18,71 [13,14; 25,41] нг/мл (рис. 2).

Концентрация галектина-3 в плазме крови реципиентов спустя год после ТС коррелировала с уровнями других биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений. Выявлена положительная корреляция концентрации галектина-3 с уровнем PIGF ( $r = 0,293$ ,  $p = 0,04$ ) и отрицательная корреляция – с VEGF-D ( $r = -0,511$ ,  $p = 0,00$ ) и MCP-1 ( $r = -0,285$ ,  $p = 0,05$ ) (табл.).

Таблица

**Корреляционная связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с содержанием биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений**

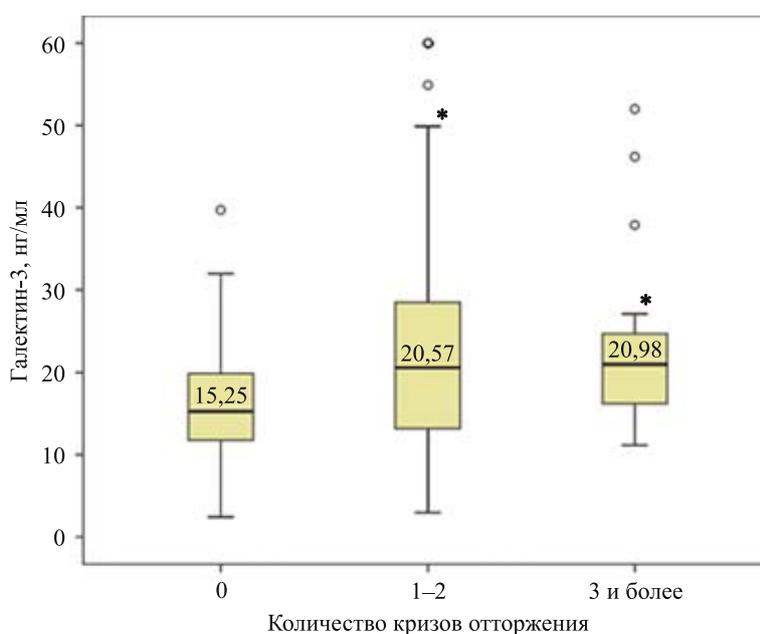
**Correlation between level galectin-3 in blood plasma of heart recipients and the level of biomarkers, potentially important for the diagnosis of post-transplant complications**

Маркер	Коэффициент корреляции, r	Достоверность, p
VEGF-A	-0,004	0,98
<b>VEGF-D</b>	<b>-0,511</b>	<b>0,00</b>
<b>PIGF</b>	<b>0,293</b>	<b>0,04</b>
PDGF-BB	-0,208	0,15
<b>MCP-1</b>	<b>-0,285</b>	<b>0,05</b>
sCD40L	-0,162	0,27

По результатам анализа связи уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с наличием и числом перенесенных эпизодов острого отторжения трансплантата установлено следующее.

К концу первого месяца после трансплантации сердца не выявлено достоверных различий медианы концентраций галектина-3 у пациентов, перенесших острое клеточное ( $n = 27$ ) и гуморальное ( $n = 1$ ) отторжение и не перенесших эпизодов отторжения ( $n = 18$ ) в течение раннего посттрансплантационного периода.

К концу первого года после трансплантации сердца у 75 из 107 включенных в исследование пациентов были верифицированы перенесенные кризы острого отторжения трансплантата: 57 пациентов перенесли 1–2 эпизода (острое клеточное,  $n = 54$ , и гуморальное,  $n = 3$ ) и 18 пациентов перенесли 3 и более эпизодов отторжения (острое клеточное,  $n = 14$ , и гуморальное,  $n = 4$ ). Уровень галектина-3 был достоверно выше у пациентов, перенесших кризы отторжения, в отличие от реципиентов, у которых не было диагностировано таких кризов. Уровень галектина-3 не зависел от числа перенесенных кризов и был выше как у пациентов, перенесших 1–2 эпизода, так и у пациентов, перенесших 3 и более кризов отторжения (рис. 3).



\* –  $p < 0,05$ , в сравнении с пациентами, не перенесшими кризы отторжения.

\* –  $p < 0,05$ , compared with recipients without rejection.

Рис. 3. Уровни галектина-3 у реципиентов спустя год после трансплантации сердца в зависимости от числа перенесенных кризов острого отторжения

Fig. 3. The levels of galectin-3 concentration in recipients one year after heart transplantation, depending on the number of acute rejection episodes

При гистологическом исследовании эндомикардиальных биоптатов с помощью качественного метода визуализации проводилась оценка наличия, выраженности и характера фиброза как проявления патологических изменений в миокарде.

Спустя месяц после ТС среди исследованных образцов эндомикардиальных биоптатов, полученных от 46 реципиентов, выявлено 32 биоптата с патологическими изменениями в миокарде, свидетельствующими о наличии фиброза различной степени выраженности, и 14 биоптатов – без указанных изменений. К концу первого месяца не было выявлено достоверных различий медианы концентраций галектина-3 в плазме крови реципиентов, в образцах миокарда которых было выявлено наличие фиброза, и реципиентов без такового, хотя имела место тенденция к более высокому содержанию галектина-3 у пациентов с фиброзом, чем без такового (30,55 и 26,39 нг/мл соответственно,  $p = 0,86$ ).

К концу первого года после ТС из 107 исследованных образцов биоптатов в 64 обнаружены фибротические изменения миокарда. Медианы концентраций галектина-3 у реципиентов с наличием фиброза миокарда трансплантированного сердца составили 20,60 [14,52; 26,29] нг/мл, без такового – 15,36 [11,95; 22,42] нг/мл; различия были достоверны ( $p = 0,05$ ; рис. 4).

Во всех биоптатах, где обнаружены склеротические изменения миокарда, была проведена качествен-

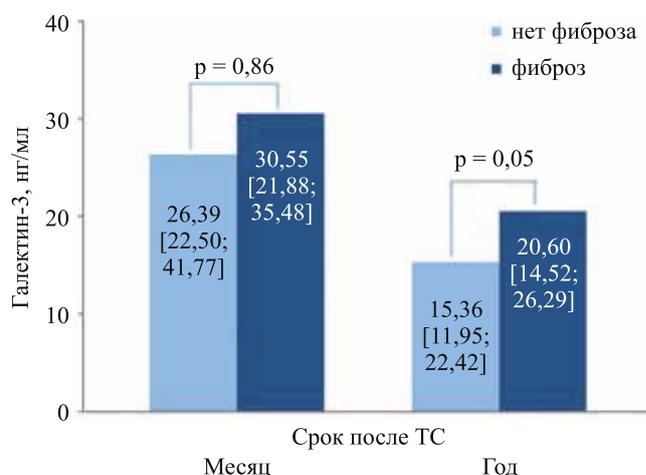


Рис. 4. Сравнительный анализ концентраций галектина-3 в ранние и отдаленные сроки после ТС у пациентов с наличием морфологических признаков фиброза миокарда и без таковых

Fig. 4. Comparative analysis the concentration of galectin-3 in the cardiac recipients the early and long-term periods after transplantation with and without morphological signs of myocardial fibrosis

венная оценка степени выраженности фиброза. На рис. 5, а, представлен пример гистологического исследования биоптата, в котором не было обнаружено фибротических изменений. Диффузный фиброз, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и не сопровождается

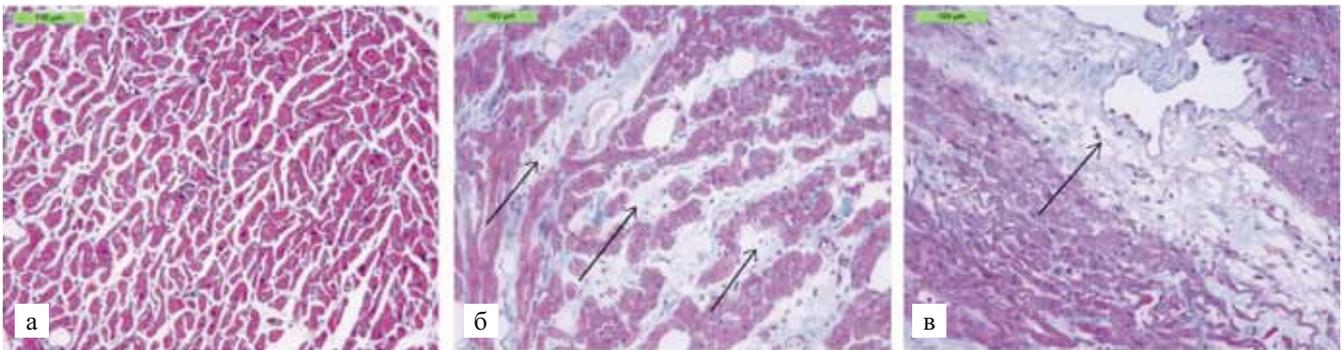


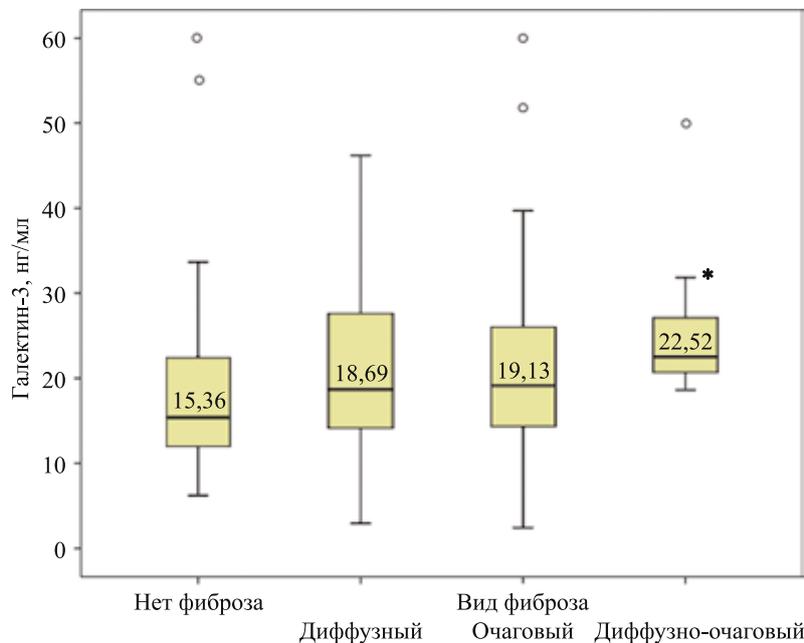
Рис. 5. Гистологическое исследование эндомикардиальных биоптатов: а – очаговая белковая дистрофия кардиомиоцитов, очаговый умеренный отек интерстиция, фиброз отсутствует; б – диффузная умеренная белковая дистрофия кардиомиоцитов, диффузный склероз интерстиция; в – белковая дистрофия кардиомиоцитов, очаговое разрастание волокнистой соединительной ткани. Окраска по Массону.  $\times 200$

Fig. 5. Histological examination of endomyocardial biopsy specimens: а – focal protein dystrophy of cardiomyocytes, focal moderate edema of interstitium, no fibrosis; б – diffuse moderate protein dystrophy of cardiomyocytes, diffuse fibrosis; в – protein dystrophy of cardiomyocytes, focal fibrosis. Coloring according to Masson.  $\times 200$

существенной потерей функционирующих клеток, был обнаружен в биоптатах 16 реципиентов (рис. 5, б). Очаговый фиброз, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов с формированием соединительной ткани, был обнаружен в биоптатах 38 реципиентов (рис. 5, в). В биоптатах 10 реципиентов выявлялись признаки наиболее тяжелой формы фиброза – диффузно-очаговой.

Результаты анализа показали, что уровень галектина-3, который выявляли в плазме крови ре-

ципиентов к концу первого года после ТС, связан с характером патологических изменений в миокарде. У пациентов с диффузно-очаговым фиброзом уровень галектина-3 был достоверно выше в сравнении с пациентами без фиброза (22,52 [20,98; 26,08] нг/мл,  $p = 0,01$ ). У пациентов с диффузным, как и у пациентов с очаговым фиброзом, не было обнаружено достоверных различий в сравнении с пациентами без фиброза (18,69 [14,31; 26,14] нг/мл и 19,13 [14,36; 25,81] нг/мл соответственно,  $p > 0,05$ ) (рис. 6).



\* –  $p = 0,01$ , в сравнении с пациентами без фиброза миокарда.

\* –  $p = 0,01$ , compared with patients without myocardial fibrosis.

Рис. 6. Сравнительный анализ медианы концентраций галектина-3 к концу первого года после трансплантации сердца у реципиентов с разными видами фиброза и без такового

Fig. 6. Comparative analysis median concentration of galectin-3 by the end of first year after transplantation in cardiac recipients with different types of fibrosis and without it

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что концентрация галектина-3 у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью в терминальной стадии – потенциальных реципиентов сердца, превышает таковую у здоровых лиц. В ранние сроки после трансплантации концентрация галектина-3 была выше, чем до операции, что может быть связано с действием факторов раннего послеоперационного периода; спустя год средний уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов не отличался от такового, определяемого до трансплантации.

К концу первого года после трансплантации уровень галектина-3 достоверно выше у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, вне зависимости от их числа: у пациентов, перенесших 1–2 криза, и у пациентов, перенесших 3 и более кризов отторжения, содержание галектина-3 в плазме крови не различалось.

У реципиентов, в образцах биоптатов миокарда которых обнаруживались морфологические признаки фиброза, уровень галектина-3 был достоверно выше, чем у реципиентов без такового, и был связан с характером патологических изменений в миокарде (с диффузно-очаговым фиброзом).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Андрющенко АВ, Арутюнов ГП, Атьков ОЮ, Балахонova ТВ, Баранова ЕИ, Большакова ОО и др. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. (2-е издание, переработанное и дополненное). М., 2018. *Andryushchenko AV, Arutyunov GP, At'kov OYu, Balakhonova TV, Baranova EI, Bol'shakova OO i dr. Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. (2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe). M., 2018. [In Russ, English abstract].*
2. Шевченко АО, Никитина ЕА, Колоскова НН, Шевченко ОП, Готье СВ. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (4): 4–11. *Shevchenko AO, Nikitina EA, Koloskova NN, Shevchenko OP, Gautier SV. Kontroliruemaya arterial'naya gipertenzija i vyzhivaemost' bez nezhelatel'nyh sobytij u recipien-*
3. *Мареєв ВЮ, Фомин ІВ, Агєєв ФТ, Бєграбєкєва ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганєєва АА и др. Клинические рекомендации оССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология.* 2018; 58 (S6): 8–158. *Ma-reev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA i dr. Klinicheskie rekomendatsii oSSN – RKO – RN MOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompen-sirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya.* 2018; 58 (S6): 8–158. [In Russ, English abstract].
4. Patel JK, Kobashigawa JA. Thoracic organ transplantation: Laboratory methods. *Methods in Molecular Biology.* 2013; 1034: 127–143.
5. 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.
6. 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 gipertenzija.* 2013; 19: 487–494. [In Russ, English abstract].
7. Suarez-Fuentetaja N, Barge-Caballero E, Bayes-Genesis A. Circulating galectin-3 following heart transplant: long-term dynamics and prognostic value. *Rev Esp Cardiol.* 2018. doi: 10.1016/j.rec.2018.10.0055.
8. Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. ST2 and galectin-3: ready for prime time? *EJIFCC.* 2016; 3: 238–252.
9. 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].
10. 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.

*Статья поступила в редакцию 21.06.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 21.06.2019*