

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-129-139

ГАЛЕКТИН-3 У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ТРАНСПЛАНТАТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Д.А. Великий¹, М.А. Особливая¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Галектин-3 – важный регулятор процессов клеточной адгезии, миграции, пролиферации, дифференцировки и апоптоза при физиологических и патологических состояниях. Особое значение галектин-3 имеет при развитии заболеваний, связанных с хроническим воспалением и фиброзом. Последние годы показано изменение концентрации галектина-3 в крови реципиентов солидных органов при верификации патологии трансплантата почки, печени, сердца и легких. Результаты исследований содержания и динамики галектина-3 у реципиентов солидных органов могут служить для оценки состояния трансплантата с помощью новых малоинвазивных методов и выявления терапевтических мишеней для персонализированной терапии. Появляются первые данные клинических исследований о фармакологическом ингибировании галектина-3. В настоящем обзоре суммированы современные представления о роли галектина-3 в развитии патологии трансплантата и перспективах его применения в качестве диагностического маркера и терапевтической мишени у реципиентов солидных органов.

Ключевые слова: галектин-3, трансплантация солидных органов, патология трансплантата.

GALECTIN-3 IN SOLID ORGAN RECIPIENTS: ROLE IN GRAFT PATHOLOGY AND PROSPECTS FOR USE

D.A. Velikiy¹, M.A. Osoblivaya¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Galectin-3 (Gal-3) is an important regulator of cell adhesion, migration, proliferation, differentiation and apoptosis under pathophysiological conditions. It plays a crucial role in diseases associated with chronic inflammation and fibrosis. In recent years, there have been reports indicating changes in serum Gal-3 levels in solid organ transplant recipients in the verification of kidney, liver, heart and lung transplant pathologies. Studies on Gal-3 levels and dynamics in solid organ recipients may serve to assess graft conditions using new minimally invasive methods and to identify therapeutic targets for personalized therapy. The first clinical trial data on Gal-3 pharmacological inhibition are emerging. This review summarizes the current understanding of the role of Gal-3 in transplant pathology and the prospects for its use as a diagnostic marker and therapeutic target in solid organ recipients.

Keywords: galectin-3, solid organ transplantation, graft pathology.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в условиях улучшения выживаемости и качества жизни реципиентов солидных органов – сердца, печени, почки, легких – особую

актуальность приобретают методы неинвазивного скрининга и диагностики патологии трансплантата. Длительное функционирование трансплантата позволяют обеспечить ранняя диагностика осложнений

Для корреспонденции: Особливая Мария Александровна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: osoblivaya-91@yandex.ru

Corresponding author: Maria Osoblivaya. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: osoblivaya-91@yandex.ru

и назначение своевременного лечения. В настоящее время для определения и верификации патологии трансплантированного органа используются инвазивные методы диагностики – биопсия (эндомиокардиальная, трансбронхиальная, пункционная), коронароангиографическое, бронхоскопическое исследования и другие, выполнение которых предусмотрено протоколами ведения реципиентов или продиктовано появлением признаков нарушения функции трансплантата. Многократное применение инвазивных методов связано с определенными ограничениями и риском развития осложнений.

Изменение концентрации отдельных молекул в плазме или сыворотке крови реципиентов солидных органов может быть связано с клиническими симптомами, прогнозом и структурными изменениями, обнаруживаемыми при биопсии и последующем морфологическом исследовании трансплантата. При условии точности измерения концентрации и доказанной диагностической значимости такие молекулы относят к группе биомаркеров [1]. В трансплантологии разработано отдельное направление по изучению биомаркеров для диагностики и прогноза развития посттрансплантационных осложнений у реципиентов солидных органов с целью сокращения частоты инвазивных диагностических вмешательств или частичной их замены; отдельное значение биомаркеры могут иметь в качестве мишеней терапии [2].

Одним из активно изучаемых биомаркеров является галектин-3, который экспрессируется во многих органах (почки, легкие, желудок, толстая кишка, матка и др.) различными клетками (воспалительными, эндотелиальными, мышечными, фибробластами, опухолевыми), что предполагает возможность его участия в процессах регуляции при физиологических и патологических состояниях. Особое значение галектин-3 имеет при развитии заболеваний, связанных с хроническим воспалением и фиброзом [3].

Целью настоящего обзора является анализ последних данных о роли галектина-3 в развитии патологии трансплантата и перспективах его применения в качестве диагностического маркера и терапевтической мишени у реципиентов солидных органов.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ГАЛЕКТИНА-3

По молекулярной структуре галектины относятся к семейству β -галактозидсвязывающих белков, которые могут взаимодействовать с несколькими внутриклеточными протеинами. Это взаимодействие осуществляется через специфический углевод-распознающий домен (англ. CRD – carbohydrate recognition domain) [4], благодаря чему галектины принимают участие в различных биологических процессах – активации провоспалительных факторов,

индукции адгезии, фагоцитозе нейтрофилов и макрофагов, сплайсинге пре-мРНК и др. [5].

У млекопитающих на сегодняшний день выявлено 15 типов галектинов. Они разделены на три группы в соответствии с организацией полипептидных доменов: галектины с одним-единственным CRD, галектины с двумя tandemно-повторяющимися CRD и галектины с одним CRD, соединенным с N-концевым доменом (химерного типа) [6, 7].

Уникальную организацию полипептидных доменов имеет галектин-3, его химерная и специфическая структура включает CRD – полипептидный домен, связывающий углеводы, который может взаимодействовать со множеством углеводовсодержащих белков, активируя различные сигнальные пути. Коллагеноподобная последовательность связывает CRD с N-link-доменом и состоит из девяти коллагеноподобных последовательностей (домен, богатый пролином/глицином), расщепляемых матриксной металлопротеазой. Домен N-link необходим для реализации биологической активности галектина-3. Этот домен имеет два сайта, где фосфорилируются серины.

Молекулярная масса галектина-3 человека составляет 35 кДа, этот белок экспрессируется геном LGALS3 14-й хромосомы (локус 14q21-q22). Галектин-3 обладает уникальной способностью связывать белки двумя способами: углеводозависимым и независимым. С помощью C-концевого CRD галектин-3 может соединяться с гликоконъюгатами, которые содержат N-ацетиллактозамин, а благодаря N-концевому домену происходит процесс мультимеризации. N-концевой домен галектина-3 способен связываться с белками внутри клетки и обладает чувствительностью к протеолизу со стороны матриксных металлопротеиназ. Данные особенности галектина-3 определяют его биологические свойства [8].

Экспрессия галектина-3 была обнаружена в различных тканях: в эпителиальных и эндотелиальных клетках, во многих типах иммунных клеток, а также в сенсорных нейронах [9, 10]. На ранних стадиях эмбриогенеза экспрессия галектина-3 в тканях более выражена и преимущественно локализуется в почках, печени, эпителии и хондроцитах [11,12].

Соотношение внутри- и внеклеточного уровня галектина-3 определяет его способность как индуцировать рост и дифференцировку клеток, так и ингибировать эти процессы [13]. Галектин-3 может играть также важную роль в защите организма от патогенов. Он обладает хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам и усиливает провоспалительные сигналы. Также участвует в фагоцитозе нейтрофилов и макрофагов, индуцирует адгезию нейтрофилов и активацию провоспалительных факторов лейкоцитов [14].

Галектин-3 преимущественно локализуется в цитоплазме и в небольших количествах в ядре клеток. Кроме того, он секретируется на поверхность клетки и в биологические жидкости. В зависимости от локализации у галектина-3 выявлены противоположные эффекты: внутриклеточно он защищает клетки от их гибели, а внеклеточно может вызвать их апоптоз.

В ядре клеток галектин-3 принимает участие в регуляции транскрипции генов и сплайсинге матричной РНК. Цитоплазматический галектин-3 необходим для сохранения жизнеспособности клеток, так как он взаимодействует с некоторыми критическими белками, включая ген K-Ras, активированный гуанозин-5'-трифосфатом (GTP), и противоапоптотический белок (Bcl-2). Противоапоптотическое действие галектина-3 внутри клеток реализуется путем связывания со специфическим белком синексином (фосфолипид-связывающий и Ca^{2+} -зависимый белок). Образовавшийся при этом комплекс проникает в митохондрии, где галектин-3 связывается с Bcl-2, что приводит к стабилизации мембран митохондрий и предотвращению высвобождения цитохрома C [12].

Галектин-3 вне клеток играет важную роль при адгезивном взаимодействии эпителиальных клеток и внеклеточного матрикса. С другой стороны, имеются данные о том, что галектин-3 вне клеток индуцирует апоптоз Т-клеток [16]. Все это позволяет предположить участие галектина-3 в различных физиологических и патологических процессах, среди которых рост и дифференцировка клеток, апоптоз, воспаление и фиброз [9, 15].

Показано, что при некоторых воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит, рецидивирующий хронический васкулит), а также при развитии атеросклероза у пациентов отмечается повышение уровня галектина-3 в плазме крови. Это может быть связано с провоспалительными эффектами галектина-3, к которым относятся: стимуляция миграции иммунных клеток в ткани, усиление адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке и адгезии к ламинину [17].

ГАЛЕКТИН-3 КАК ФАКТОР СПЛАЙСИНГА

Сплайсинг пре-мРНК является важным этапом экспрессии генов, во время которого незрелая пре-мРНК превращается в зрелую мРНК, с которой считываются (транслируются) белки клетки. Сплайсинг представляет собой котранскрипционный процесс, во время которого некодирующие участки (интроны) вырезаются из молекул пре-мРНК, а кодирующие участки (экзоны) сшиваются вместе [18].

В бесклеточной системе для оценки роли галектина-3 в процессинге пре-мРНК были проанализированы критерии уменьшения и восстановления активности сплайсинга. Результаты исследования позволили предположить, что галектин-3 является одним из белков, участвующих в ядерном сплайсинге

пре-мРНК. При этом нарушение процесса сплайсинга пре-мРНК может вызывать или модифицировать различные заболевания человека [19].

В другом исследовании по определению внутриклеточной локализации галектина-3 также показано, что этот маркер является фактором сплайсинга. Иммунофлуоресцентная микроскопия выявила вкрапления в ядерных структурах, содержащие как галектин-3, так и известные факторы сплайсинга (snRNPs и SC35). Высказаны предположения, что доменная структура галектина-3, а точнее, именно гомологичный CRD необходим для активности сплайсинга. Экспериментальные данные подтвердили, что изолированный CRD галектина-3 восстанавливал активность сплайсинга в обедненной галектином системе, хотя целостная структура галектина-3 проявляла в 10 раз большую эффективность при восстановлении сплайсинга, чем любой из CRD по отдельности [20].

Установлено, что добавление богатого пролином и глицином N-концевого домена галектина-3 к комплексу для сплайсинга приводило к дозозависимому ингибированию активности сплайсинга и сопутствующему блокированию образования активных сплайсосом, тогда как интактный галектин-3 или его C-концевой домен не влияли на активность сплайсинга или образование сплайсосом. Это определяет влияние N-концевого домена на сплайсинг пре-мРНК и предполагает, что галектин-3 образует олигомеры или взаимодействует с другими компонентами сплайсинга [21].

СВЯЗЬ ГАЛЕКТИНА-3 И МИКРОРНК

МикроРНК представляют собой класс небольших (20–23 нуклеотида) эндогенных некодирующих РНК. Они способны регулировать трансляцию или непосредственно разрушать свои гены-мишени путем связывания с областями соединения оснований. Благодаря способности регулировать гены-мишени микроРНК играют важную роль в клеточных процессах, таких как клеточная дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Появляется все больше информации о роли микроРНК в регуляции функций сердца и прогрессировании сердечной недостаточности [22].

МикроРНК были идентифицированы как важный регулятор повреждения сердца, вызванного ишемией. В работе Z. Song et al. было исследовано влияние miR-27-3p, галектина-3 и HIF-1 α (индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа) на жизнеспособность клеток и апоптоз при ишемическом повреждении миокарда. Показано, что уровень экспрессии miR-27-3p был снижен в миокарде во время гипоксии. Усиление сверхэкспрессии miR-27-3p, как и HIF-1 α , снижало индуцированное ишемией повреждение миокарда. При этом повышение экспрессии галектина-3 приводило к снижению защитной функции miR-27-3p при ишемии кардиомиоцитов, а снижение

экспрессии miR-27-3p способствовало повреждению клеток миокарда и являлось стимулом для активации галектина-3 [23].

В исследовании Meiqi Zhang et al. на модели гипертрофии миокарда *in vivo* и *in vitro* показано, что уровень экспрессии miR-27b был снижен у мышей с гипертрофией миокарда. При этом функция сердца у животных с гипертрофией миокарда могла быть восстановлена при усилении экспрессии miR-27b. Снижение концентрации галектина-3 значительно уменьшало гипертрофию сердца как в тестах *in vitro*, так и *in vivo*. Высказано предположение, что галектин-3 является мишенью для miR-27b, как следствие miR-27b можно использовать для защиты сердца от дисфункции и гипертрофии миокарда путем снижения уровня экспрессии галектина-3 [24].

В исследовании Ali A. Shati et al. изучалось действие ресвератрола (RES), антиапоптотического лектина, который сверхэкспрессируется в раковых клетках яичников, на уровень галектина-3. Ресвератрол в клеточных линиях SKOV3 и OVCAR-3 ОС индуцировал гибель, миграцию и инвазию клеток. Ресвератрол повышает экспрессию miR-424-3p, который влияет на уровень галектина-3. Результаты этого исследования показывают, что индуцированный ресвератролом апоптоз в раковых клетках связан с повышением уровня miR-424-3p и снижением уровня галектина-3 [25].

РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 В РАЗВИТИИ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Отдаленный период после трансплантации у реципиентов солидных органов может характеризоваться развитием фиброза трансплантата. Результатом фибротических изменений в трансплантированном органе является его дисфункция вследствие структурного и функционального ремоделирования. К основным причинам прогрессирования фиброза относят перенесенное острое или хроническое отторжение трансплантата, а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, нарушение липидного обмена и другие [3, 49].

Показано, что во время деления фибробластов галектин-3 перемещается из цитоплазмы в ядро клетки, что наряду с усилением экспрессии может говорить о вовлеченности галектина-3 в пролиферативные процессы. При этом активация и размножение фибробластов, находящихся в состоянии покоя, происходит под действием галектина-3, который секретируется в области повреждения тканей [26]. Активация фибробластов стимулирует синтез белков цитоскелета COL1A1 (англ. collagen type I alpha 1 chain) и α SMA (англ. smooth muscle alpha-actin), что приводит к развитию фибротических изменений.

Имеются данные, что галектин-3 опосредованно через взаимодействие с матриксными металлопротеиназами может индуцировать деградацию компонентов внеклеточного матрикса [27].

Галектин-3 обладает способностью к хемотаксису в отношении моноцитов и макрофагов, что стимулирует процессы фагоцитоза и секрецию цитокинов, в том числе интерлейкина-1. Установлено, что галектин-3 может взаимодействовать с тканевыми базофилами, индуцируя тем самым высвобождение медиаторов воспаления и развитие реакций гиперчувствительности. Кроме того, было показано участие галектина-3 в процессе ангиогенеза и развитии атеросклеротического поражения в сосудах [27].

Экспрессия галектина-3 наиболее выражена в легких, селезенке, желудке, надпочечниках, матке и клетках иммунной системы, особенно при онкологических заболеваниях [28]. Он также экспрессируется в меньшей степени в сердце, печени, почках, головном мозге и поджелудочной железе [29]. При этом было показано изменение концентрации галектина-3 в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [30], нарушениями функции органов дыхания [31] и печени [32], что позволяет предполагать его возможную диагностическую значимость.

ГАЛЕКТИН-3 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

В почке галектин-3 экспрессируется главным образом в собирательных протоках почечных канальцев, внутри или на апикальной мембране α -интеркалированных клеток, что позволяет предположить роль галектина-3 в развитии канальцев почек посредством межклеточной адгезии или взаимодействия с внеклеточным матриксом для содействия тубуллогенезу. Во взрослой почке экспрессия галектина-3 обнаруживается в основных и интеркалированных клетках, в проксимальных канальцах и восходящей толстой ветви [33].

Галектин-3 связывается с β -галактозидными сахарами в своем домене распознавания углеводов, проявляя разнообразные свойства, включая клеточную адгезию и пролиферацию через несколько гликозилированных матриксных белков (ламинин, фибронектин и интегрины). Галектин-3 также способствует развитию патологических процессов, таких как воспаление, ангиогенез и фиброгенез органов при наличии повреждения тканей. Было обнаружено, что истощение галектина-3 уменьшает накопление коллагенового матрикса и тяжесть фиброза почек [34, 35]. В других работах было показано, что более высокие уровни галектина-3 в плазме или сыворотке крови были связаны с повышенным риском развития хронической болезни почек (ХБП) и быстрого снижения функции почек [33]. В работе M.T. Tsai

et al. было установлено, что более высокие уровни галектина-3 в плазме крови связаны с более тяжелым фиброзом почек, верифицированным по результатам биопсии [36].

В работе O'Seaghdha et al. были представлены данные о том, что уровень галектина-3, циркулирующего в крови, обратно связан с функцией почек и развитием хронических заболеваний почек [37]. Полученные данные согласуются с исследованием взаимосвязи между концентрацией галектина-3 и прогрессированием врожденной хронической болезни почек [38]. Было установлено, что фиброгенез почек, в том числе после трансплантации, зависит от экспрессии и секреции галектина-3 [33]. При этом экспериментальные исследования показали, что повреждение почек и фиброз возможно предотвратить фармакологическим ингибированием галектина-3 [39–41].

Связь галектина-3 в плазме крови с фиброзом органов описана, но вопрос о том, является ли галектин-3 в моче потенциальным биомаркером прогрессирования заболевания почек, ранее был мало изучен. В работе S.M. Ou et al. были обследованы три группы пациентов, разделенные на основе уровня галектина-3 в моче (<354,6, 354,6–510,7 и $\geq 510,8$ пг/мл). Критериями для оценки прогрессирования заболеваний почек были снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации $\geq 40\%$ или развитие терминальной стадии ХБП. Показано, что уровень галектина-3 в моче обратно коррелировал с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) и положительно с уровнем галектина-3 в плазме крови, уровнем креатинина и UPCr (соотношение креатинина и белка в моче). Более того, наблюдалось постепенное повышение уровня галектина-3 в моче по мере прогрессирования ХБП, причем увеличение было наибольшим среди пациентов с ХБП 5-й стадии. Сочетанное определение концентрации галектина-3 в моче и плазме крови может обеспечить более высокую диагностическую эффективность мониторинга заболевания почек [42].

В последние годы было показано, что галектин-3 модулирует воспаление и инфильтрацию иммунных клеток при различных патофизиологических состояниях. Дисфункция трансплантата связана с активацией иммунных клеток. В исследовании Dang et al. на двух группах животных было показано, что у мышей с нулевым уровнем галектина-3 в трансплантате было меньше повреждений канальцев, умеренный фиброз и более низкая инфильтрация иммунными клетками по сравнению с группой обычных животных, у которых в трансплантате определялись характерные изменения в виде атрофии почечных канальцев, а также усиление экспрессии галектина-3 в тканях и плазме крови [43]. Это исследование позволяет предположить роль галектина-3 в рекрути-

ровании иммунных клеток при отторжении, что подтверждается улучшением исхода поражения почек при фармакологическом ингибировании галектина-3.

Таким образом, галектин-3 может играть важную роль в воспалении и фиброзе почек, которые вовлечены в развитие дисфункции почечного трансплантата. Необходимы дальнейшие клинические исследования для изучения потенциальной связи галектина-3 с неблагоприятными исходами у пациентов с хронической болезнью почек и у реципиентов почечного трансплантата.

ГАЛЕКТИН-3 У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

В ряде исследований показан диагностический потенциал галектина-3 в качестве биомаркера развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН). Изменение концентрации галектина-3 отмечалось при развитии фибротических нарушений в миокарде, а также под действием медикаментозной терапии. Оценка уровня галектина-3 в плазме крови пациентов с СН может позволить определить тех пациентов, у кого повышен риск повторной госпитализации [44, 45].

В работе Ю.В. Шукина и соавт. показана патогенетическая роль галектина-3 при развитии сердечной недостаточности. Уровень галектина-3 в крови пациентов был связан со степенью выраженности хронической сердечной недостаточности и коррелировал с маркерами окислительного стресса и воспаления [46].

В другом исследовании также было установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца уровень галектина-3 в крови прогрессивно возрастал соответственно тяжести СН. При этом концентрация галектина-3 у пациентов коррелировала с уровнем маркеров воспаления: С-реактивным белком и интерлейкином-6. Было показано, что галектин-3 способен взаимодействовать с трансмембранным гликопротеином CD98, активируя тем самым фосфатидилинозитол-3-киназу, что запускает процесс альтернативной активации макрофагов, следствием чего является повышение инфильтрации миокарда активированными макрофагами [47].

Известно, что с течением времени у реципиентов сердца увеличивается риск развития субклинической хронической сердечной недостаточности вследствие совокупности различных патологических факторов, что приводит к формированию фиброза миокарда трансплантата [48, 49]. Роль галектина-3 у реципиентов сердца изучена в меньшей степени, однако было показано, что у пациентов с фиброзом миокарда трансплантированного сердца концентрация

галектина-3 в плазме крови выше, чем у реципиентов без фибротических изменений [50].

В нашем предыдущем исследовании было установлено, что более чем у 75% реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации были верифицированы фибротические изменения миокарда трансплантата по данным эндомикардиальной биопсии. Кроме того, было показано, что среди реципиентов сердца, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, доля пациентов с фиброзом миокарда в отдаленном посттрансплантационном периоде увеличивается практически в два раза. При этом галектин-3 был диагностически значим при фиброзе миокарда трансплантата: у реципиентов сердца с концентрацией галектина-3 в плазме крови выше определенного порогового значения частота выявления фибротических изменений в миокарде увеличивалась более чем в полтора раза [51].

Результаты данной работы подтверждают предположение о том, что перенесенные кризы острого отторжения влияют на развитие фиброза миокарда в трансплантированном сердце. Это происходит на фоне развития отека и инфильтрации интерстиция лимфоцитами и макрофагами, усиления продукции провоспалительных и профиброгенных медиаторов, характерных для острого отторжения трансплантата [52, 53].

ГАЛЕКТИН-3 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Галектин-3, участвующий в развитии фиброза и воспаления, активно экспрессируется у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени. Уровень экспрессии галектина-3 коррелирует с концентрацией маркеров воспаления печени, печеночной декомпенсации и может быть полезен для выявления пациентов высокого риска. Показано, что галектин-3 является медиатором активации звездчатых клеток печени и играет важную роль при развитии фибротических изменений печени. Уровень галектина-3 при циррозе печени выше по сравнению с концентрацией у здоровых пациентов. Внутривеночный галектин-3 также был обнаружен при гепатоцеллюлярной карциноме и при биопсии печени пациентов с циррозом [32].

Галектин-3 играет важную иммунологическую роль, и как было установлено, способствует регуляции врожденных и адаптивных реакций иммунитета. Исследования показали, что галектин-3 уменьшает количество моноцитов посредством влияния на дифференцировку из дендритных клеток, а также презентацию Т-клеточного антигена. Он также ингибирует активацию Т-клеток путем снижения уровня Т-клеточного рецептора и индуцирует выработку IL-2 и вызывает апоптоз активированных Т-клеток и подавляет их пролиферацию [54].

В исследовании H.W. Zimmermann et al. также было показано, что у пациентов с прогрессирующим циррозом печени концентрация галектина-3 в сыворотке крови была значительно повышена. При этом уровень галектина-3 коррелировал с такими показателями, как интерлейкин-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), интерлейкин-8 и моноцитарный хемотоксический протеин-1 (MCP-1) [55]. Установленная связь между галектином-3 и активацией воспалительных и повреждающих факторов при циррозе печени требует дальнейшего изучения.

При трансплантации печени уровень циркулирующего галектина-3 может рассматриваться в качестве биомаркера для выявления реципиентов с более высоким риском развития инфекционных осложнений, которые являются одним из важных факторов, влияющих на выживаемость реципиентов после трансплантации. Было показано, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов печени с более высокой частотой инфекционных осложнений была значительно выше, чем у остальных реципиентов [54].

ГАЛЕКТИН-3 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Трансплантация легких (ТЛ) является единственно возможным методом лечения пациентов с терминальными стадиями заболеваний легких, таких как эмфизема, муковисцидоз, легочный фиброз и легочная артериальная гипертензия, которые не поддаются медикаментозному лечению [56–58]. Показатели выживаемости реципиентов на длительных сроках после ТЛ по-прежнему ниже, чем при трансплантации других солидных органов, в связи с развитием хронической дисфункции трансплантата [59]. В настоящее время выделяют несколько форм хронической дисфункции трансплантата легких – это синдром облитерирующего бронхолита и синдром рестриктивного аллотрансплантата.

Синдром облитерирующего бронхолита (BOS) характеризуется утолщением бронхиол и обструкцией вследствие повреждения и воспаления эпителиальных клеток и мелких субэпителиальных структур дыхательных путей. Затем развивается фибропролиферативная стадия с пролиферацией фибробластов и накоплением коллагена под бронхиолярным эпителием, что приводит к облитерации просвета дыхательных путей [60].

В исследовании Miriana d’Alessandro et al. была выполнена оценка концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов после ТЛ с синдромом облитерирующего бронхолита и без него, а также у здоровых лиц контрольной группы, чтобы оценить потенциальную диагностическую роль данного биомаркера [61]. Установлено, что у пациентов с верифицированным BOS концентрация галектина-3

была выше, чем у здоровых лиц, однако при этом достоверно не отличалась по сравнению с реципиентами легких без признаков хронической дисфункции трансплантата.

Респираторные осложнения, связанные с обструкцией дыхательных путей, приводят к дисфункции трансплантата в послеоперационном периоде у реципиентов легких. Известно, что галектин-3 активно экспрессируется при воспалительных процессах и фибротических изменениях в различных органах. Другими потенциальными биомаркерами респираторных заболеваний и посттрансплантационных осложнений являются небольшие регуляторные молекулы микроРНК.

В нашей предыдущей работе в плазме крови реципиентов легких оценивали уровень экспрессии miR-339 и концентрацию галектина-3. У реципиентов легких с обструкцией дыхательных путей уровень экспрессии miR-339 и концентрация галектина-3 были значительно выше по сравнению с реципиентами без каких-либо осложнений. Превышение

рассчитанных пороговых значений miR-339 и галектина-3 в плазме у реципиентов легких было связано с высоким риском обструкции дыхательных путей после ТЛ. Определение уровня экспрессии miR-339 в сочетании с галектином-3 может быть перспективным для выявления реципиентов легких с высоким риском респираторных осложнений и дисфункции трансплантата [31].

ИНГИБИТОРЫ ГАЛЕКТИНА-3

Фармакологическое ингибирование галектина-3 было исследовано для оценки его участия в повреждении органов-мишеней. Этот лектин связывается с несколькими клеточными сайтами и обладает способностью к внеклеточной фиксации. Это свойство имеет решающее значение для ингибиторов галектина-3, которые классифицируются в соответствии с их характеристиками в отношении связывания углеводов. Используемые в настоящее время ингибиторы галектина-3 приведены в таблице [38].

Таблица

Препараты – ингибиторы галектина-3 [38]

Galectin-3 inhibitors [38]

Название препарата	Структура	Фармакокинетика	Клинические данные
Модифицированный цитрусовый пектин (MCP)	Полипептид, образованный ангидро-галактуроновой кислотой и галактозой с более короткими углеводными цепями, модифицированными рН и воздействием температуры	Антагонист Gal-3, растворимый белок, связывающийся с Gal-3 CRD.	<i>Рак</i> Фаза II, одноцентровое, открытое исследование, оценивающее безопасность и эффективность MCP в отношении кинетики простатического специфического антигена при раке предстательной железы (NCT01681823) <i>Фиброз сердца</i> Фаза III, рандомизированное исследование, одноцентровое исследование, оценивающее эффективность лечения MCP для уменьшения сердечного фиброза у пациентов с артериальной гипертензией. (NCT01960946)
GBC590 / GCS100 Комбинация очищенных MCP (полимеризованных белков)	Комбинация очищенных MCP (полимеризованных белков)	Антагонист Gal-3, связывание растворимого белка с CRD	<i>Заболевания почек</i> – Фаза I, открытое исследование, оценивало безопасность еженедельных доз GCS-100 у пациентов с хроническим заболеванием почек. (NCT01717248) – Фаза IIa, плацебо-контролируемое, рандомизированное, однократное слепое исследование с оценкой еженедельных доз GCS-100 у пациентов при хроническом заболевании почек и изменении рСКФ. (NCT01843790) <i>Рак</i> Испытания фазы II оценивали уменьшение метастазирования и стабилизацию колоректальных карцином во время ингибирования Gal-3, связанного с рецепторами. (NCT00110721)
Даванат и Белапектин	Полисахарид галактоманнана	Мультивалентное связывание с Gal-3 CRD	<i>Фиброз печени</i> Фазы I, II и III многоцентрового исследования для оценки безопасности и фармакокинетики у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с прогрессирующим фиброзом печени для улучшения портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода (NCT02462967, NCT04365868)

Результаты данных мультицентровых исследований позволят оценить перспективу терапевтического использования ингибиторов галектина-3 при фибротических изменениях в различных органах и при онкологических заболеваниях.

В слепом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании фазы IIa пациенты с хронической болезнью почек 3b и 4-й стадии получали ингибитор галектина-3 – GCS100 [62]. У пациентов с хроническими заболеваниями почек, получавших фармакологический ингибитор галектина-3, значительно улучшалась скорость клубочковой фильтрации, снижался уровень мочевой кислоты и азота мочевины в крови по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Авторы исследования не сообщали о каких-либо серьезных побочных эффектах при применении GCS100 в дозировке 1,5 мг/м² [63].

В работе Lau et al. изучали использование модифицированного цитрусового пектина (MCP) при сердечно-сосудистых нарушениях, вызванных артериальной гипертензией, в рандомизированном контролируемом исследовании. Было установлено, что ингибирование галектина-3 не влияло на экспрессию сердечных биомаркеров фиброза, но оказалось связано со снижением уровня креатинина в плазме крови и увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов, получавших MCP [64].

В исследовании Hirani et al. галектин-3 оценивали как терапевтическое средство для лечения фиброза при заболеваниях легких. Были показаны хорошая переносимость ингаляционного ингибитора галектина-3 у здоровых лиц и снижение плазменных маркеров, связанных с легочным фиброзом у пациентов [65].

Необходимы дополнительные доклинические исследования, чтобы подтвердить целесообразность ингибирования галектина-3 в качестве потенциальной терапевтической мишени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологические эффекты галектина-3 включают участие в регуляции различных физиологических и патологических процессов, среди которых рост и дифференцировка клеток, апоптоз, воспаление и фиброз.

У реципиентов солидных органов показано изменение концентрации галектина-3 при верификации патологии трансплантата. При трансплантации почки менее выраженное повреждение канальцев, умеренная степень фиброза и более низкая инфильтрация иммунными клетками в трансплантате были связаны с более низким уровнем галектина-3. При трансплантации печени показатели концентрации галектина-3 были значительно выше у реципиентов с прогрессирующим фиброзом трансплантата и ин-

фекционными осложнениями. У реципиентов сердца и легких была показана диагностическая значимость галектина-3 в отношении развития посттрансплантационных осложнений как в качестве независимого теста, так и в сочетании с молекулярно-генетическими маркерами (микроРНК). Все это позволяет рассматривать галектин-3 в качестве перспективного диагностического маркера повреждения органов после трансплантации.

Полученные в последние годы данные клинических исследований о фармакологическом ингибировании галектина-3 позволяют предположить возможность использования этого белка в качестве терапевтической мишени для замедления и предотвращения развития патологии трансплантата у реципиентов солидных органов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шевченко АО. Методы оценки и сравнительного анализа клинической эффективности биомаркеров при диагностике острого коронарного синдрома. *Биомаркеры в лабораторной диагностике*. Под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. М.: Триада, 2014. 288 с. *Shevchenko AO. Metody ocenki i sravnitel'nogo analiza klinicheskoy jeffektivnosti biomarkerov pri diagnostike ostrogo koronarnogo sindroma. Biomarkery v laboratornoj diagnostike. Pod red. V.V. Dolgova, O.P. Shevchenko, A.O. Shevchenko. M.: Triada, 2014. 288 s.*
2. Шевченко ОП, Аксенова АВ, Улыбышева АА, Можейко НП, Никитина ЕА, Орлов ВИ и др. Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017. 19 (2): 27–33. *Shevchenko OP, Aksyonova AV, Ulybysheva AA, Mozheiko NP, Nikitina EA, Orlov VI et al. Comparative analysis of diagnostic significance of biomarkers' panels in cardiac recipients in the long term period after transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017; 19 (2): 27–33.*
3. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, Ardehali R. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res*. 2019 Jul; 209: 121–137. doi: 10.1016/j.trsl.2019.03.001.
4. Лахтин М, Лахтин В, Алешкин В, Афанасьев С. Лектины полезных микробов: системная организация, функционирование и функциональное суперсемейство. *Польза. Микробы*. 2011; 2: 155–165. *Lahtin M, Lahtin V, Aleshkin V, Afanas'ev S. Lektiny poleznyh mikrobov: sistemnaja organizacija, funkcionirovanie i funkcional'noe supersemejstvo. Pol'za. Mikroby. 2011; 2: 155–165.*

5. Slack RJ, Mills R, Mackinnon AC. The Therapeutic Potential of Galectin-3 Inhibition in Fibrotic Disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021; 130: 105881.
6. Argüeso P, Panjwani N. Focus on molecules: Galectin-3. *Exp Eye Res.* 2011 Jan; 92: 2–3.
7. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 34–47.
8. Menon RP, Hughes RC. Determinants in the N-terminal domains of galectin-3 for secretion by a novel pathway circumventing the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Eur J Biochem.* 1999; 264: 569–576.
9. Nowlaczyk AU, Yu LG. Galectin-3 – a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett.* 2011; 313: 123–128.
10. De Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015; 240 (8): 1019–1028.
11. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52 (10): 1413–1423.
12. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1760: 616–635.
13. Ochieng J, Leite-Browning ML, Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 May 29; 246 (3): 788–791. doi: 10.1006/bbrc.1998.8708.
14. Karlsson A, Christenson K, Matlak M, Björstad A, Brown KL, Telemo E et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils. *Glycobiology.* 2009 Jan; 19 (1): 16–20. doi: 10.1093/glycob/cwn104.
15. Chen SC, Kuo PL. The role of Galectin-3 in the kidneys. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (4): 565.
16. Novak R, Dabelic S, Dumic J. Galectin-1 and galectin-3 expression profiles in classically and alternatively activated human macrophages. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Sep; 1820 (9): 1383–1390.
17. Gao Z, Liu Z, Wang R, Zheng Y, Li H, Yang L. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2020 Feb 14; 2020: 5284728.
18. Montes M, Sanford BL, Comiskey DF, Chandler DS. RNA Splicing and Disease: Animal Models to Therapies. *Trends Genet.* 2019 Jan; 35 (1): 68–87.
19. Gajendra Singh, Divisha Rao, Alok Kumar. Chapter 1 – Molecular Basis of Neurological Disorders. *The Molecular Immunology of Neurological Diseases.* Academic Press, 2021: 1–13.
20. Rabinovich GA, Rubinstein N, Toscano MA. Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1572 (2–3): 274–284.
21. Yang RY, Hill PN, Hsu DK, Liu FT. Role of the carboxyl-terminal lectin domain in self-association of galectin-3. *Biochemistry.* 1998 Mar 24; 37 (12): 4086–4092. doi: 10.1021/bi971409c.
22. Chen WJ, Yin K, Zhao GJ, Fu YC, Tang CK. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012 Jun; 222 (2): 314–323. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.
23. Song Z, Zhong X, Ning Z, Song X. The Protective Effect of miR-27-3p on Ischemia-Reperfusion-Induced Myocardial Injury Depends on HIF-1 α and Galectin-3. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022 Aug; 15 (4): 772–785.
24. Zhang M, Cheng K, Chen H, Tu J, Shen Y, Pang L, Wu W. MicroRNA-27 attenuates pressure overload-Induced cardiac hypertrophy and dysfunction by targeting galectin-3. *Arch Biochem Biophys.* 2020 Aug 15; 689: 108405. doi: 10.1016/j.abb.2020.108405.
25. El-Kott AF, Shati AA, Ali Al-Kahtani M, Alharbi SA. The apoptotic effect of resveratrol in ovarian cancer cells is associated with downregulation of galectin-3 and stimulating miR-424-3p transcription. *J Food Biochem.* 2019 Oct 11; 43 (12).
26. Lin HM, Moon BK, Yu F, Kim HR. Galectin-3 mediates genistein-induced G(2)/M arrest and inhibits apoptosis. *Carcinogenesis.* 2000 Nov; 21 (11): 1941–1945. doi: 10.1093/carcin/21.11.1941.
27. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct; 10 (10): 933–989. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005.
28. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *Int J Mol Med.* 2018 Feb; 41 (2): 599–614.
29. Дранкина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 – биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 9 (125): 96–102. Дранкина О.М., Деева Т.А. Galectin-3 – biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Russ J Cardiol.* 2015; 9 (125): 96–102.
30. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 3; 21 (23): 9232.
31. Shevchenko O, Tsurulnikova O, Sharapchenko S, Pashkov I, Bekov M, Shigaev E et al. MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation. *Transpl Int.* 2021 Sep; 34 (9): 1733–1739. doi: 10.1111/tri.13986.
32. An Y, Xu S, Liu Y, Xu X, Philips CA, Chen J et al. Role of Galectins in the Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Oct 27; 8: 744518.
33. Sotomayor CG, Te Velde-Keyzer CA, Diepstra A, van Londen M, Pol RA, Post A et al. Galectin-3 and Risk of Late Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: A 10-year Prospective Cohort Study. *Transplantation.* 2021 May 1; 105 (5): 1106–1115.
34. Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, Leffler H, Nilsson UJ, Delaine T et al. Regulation of transforming

- growth factor- β 1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 537–546.
35. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 59–67.
36. Tsai MT, Yang RB, Ou SM, Tseng WC, Lee KH, Yang CY et al. Plasma Galectin-9 Is a Useful Biomarker for Predicting Renal Function in Patients Undergoing Native Kidney Biopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 2023 Feb 1; 147 (2): 167–176.
37. O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, Vasan RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1470–1477.
38. Boutin L, Dépret F, Gayat E, Legrand M, Chadjichristos CE. Galectin-3 in Kidney Diseases: From an Old Protein to a New Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 14; 23 (6): 3124.
39. Desmedt V, Desmedt S, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander. *Am J Nephrol.* 2016; 43 (5): 305–317.
40. Prud'homme M, Coutrot M, Michel T, Boutin L, Genest M, Poirier F et al. Acute kidney injury induces remote cardiac damage and dysfunction through the Galectin-3 pathway. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4 (6): 717–732.
41. Sun H, Jiang H, Eliaz A, Kellum JA, Peng Z, Eliaz I. Galectin-3 in septic acute kidney injury: a translational study. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 109.
42. Ou SM, Tsai MT, Chen HY, Li FA, Lee KH, Tseng WC et al. Urinary Galectin-3 as a Novel Biomarker for the Prediction of Renal Fibrosis and Kidney Disease Progression. *Biomedicines.* 2022 Mar 2; 10 (3): 585.
43. Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, Sethi T. Tubular Atrophy and Interstitial Fibrosis after Renal Transplantation Is Dependent on Galectin-3. *Transplantation.* 2012; 93: 477–484.
44. Karatolios K, Chatzis G, Holzendorf V, Störk S, Richter A, Binas D et al. Galectin-3 as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy. *Dis Markers.* 2018 Jun 19; 2018: 2958219.
45. Binas D, Daniel H, Richter A, Ruppert V, Schlüter KD, Schieffer B, Pankuweit S. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. *Open Heart.* 2018 Feb 26; 5 (1): e000750. doi: 10.1136/openhrt-2017-000750.
46. Щукин ЮВ, Березин ИИ, Медведева ЕА, Селезнев ЕИ, Дьячков ВА, Слатова ЛН. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозилирующего стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2013; 2 (100): 45–49. Shchukin YuB, Berezin II, Medvedeva EA, Seleznev EI, Dyachkov VA, Slatova LN. Galectin-3 as a marker and mediator of endogenous inflammation and nitrosylation oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Russ J Cardiol* 2013; 2 (100): 45–49.
47. Беленков ЮН, Татенкулова СН, Мареев ВЮ, Масенко ВП, Балахонова ТВ, Трипотень МИ и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. *Сердечная недостаточность* 2009; 10 (3): 137–139. Belenkov YuN, Tatenkulova SN, Mareev VYu, Masenko VP, Balakhonova TV, Tripoteny MI et al. Vzaimosvjaz' urovnja provospalitel'nyh faktorov s vyrazhennost'ju serdechnoj nedostatochnosti pri ishemicheskoj bolezni serdca. *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2009; 10 (3): 137–139.
48. 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. Controlled arterial hypertension and adverse event free survival rate in heart recipients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018; 17 (4): 4–11.
49. Hughes A, Okasha O, Farzaneh-Far A, Kazmirczak F, Nijjar PS, Velangi P et al. Myocardial Fibrosis and Prognosis in Heart Transplant Recipients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019 Oct; 12 (10): e009060. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009060.
50. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Гичкун ОЕ, Можейко НП, Стаханова ЕА, Кван ВС, Шевченко АО. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; 21 (3): 62–68. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Gichkun OE, Mozheiko NP, Stakhanova EA, Kvan VS, Shevchenko AO. Galectin-3 in heart transplant rejection and fibrosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019; 21 (3): 62–68.
51. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Можейко НП, Гичкун ОЕ, Стаханова ЕА, Васильева ВП, Шевченко АО. Диагностическая значимость галектина-3 при патологии миокарда трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 8–15. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Mozheiko NP, Gichkun OE, Stakhanova EA, Vasilieva VP, Shevchenko AO. Diagnostic value of galectin-3 in heart transplant recipients with myocardial complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 8–15.
52. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017 Feb; 19 (2): 177–191. doi: 10.1002/ejhf.696.
53. Kyselovic J, Leddy JJ. Cardiac Fibrosis: The Beneficial Effects of Exercise in Cardiac Fibrosis. *Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: From Molecular to Clinical.* Part 1. 2017: 257–268.
54. Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, Vilatoba M, Pérez-Monter C, Hurtado-Gomez S, Martinez-Cabrera C et al. Galectin-3 is overexpressed in advanced cirrhosis and predicts post-liver transplant infectious complications. *Liver Int.* 2022 Oct; 42 (10): 2260–2273.

55. Zimmermann HW, Seidler S, Gassler N, Nattermann J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e21381.
56. Bennett D, Fossi A, Bargagli E, Refini RM, Pieroni M, Luzzi L et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single-centre experience. *Lung*. 2015 Oct; 193 (5): 677–681.
57. Bennett D, Lanzarone N, Fossi A, Perillo F, De Vita E, Luzzi L et al. Pirfenidone in chronic lung allograft dysfunction: a single cohort study. *Panminerva Med*. 2020; 62 (3): 143–149.
58. Cameli P, Bargagli E, Fossi A, Bennett D, Voltolini L, Refini RM et al. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in lung transplanted patients. *Respir Med*. 2015; 109 (9): 1224–1229.
59. Bergantini L, d'Alessandro M, De Vita E, Perillo F, Fossi A, Luzzi L et al. Regulatory and effector cell disequilibrium in patients with acute cellular rejection and chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation: comparison of peripheral and alveolar distribution. *Cells*. 2021; 10 (4): 780.
60. DerHovanessian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA, Weigt SS. Chronic lung allograft dysfunction: evolving concepts and therapies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39 (2): 155–171.
61. d'Alessandro M, Bergantini L, Fossi A, De Vita E, Perillo F, Luzzi L et al. The Role of Galectins in Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Lung*. 2021 Jun; 199 (3): 281–288. doi: 10.1007/s00408-021-00449-3.
62. A Phase 2a Study of Weekly Doses of GCS-100 in Patients with Chronic Kidney Disease, 9 January 2022.
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov; 102 (5S): S1–S127. doi: 10.1016.
64. Lau ES, Liu E, Paniagua SM, Sarma AA, Zampierollo G, López B et al. Galectin-3 Inhibition with Modified Citrus Pectin in Hypertension. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Jan 6; 6 (1): 12–21.
65. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A et al. Target-Inhibition of Galectin-3 by Inhaled TD139 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J*. 2021 May 27; 57 (5): 2002559. doi: 10.1183/13993003.02559-2020.

Статья поступила в редакцию 02.05.2023 г.
The article was submitted to the journal on 02.05.2023