

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-8-15

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

О.П. Шевченко^{1, 2}, А.А. Улыбышева^{1, 3}, Н.П. Можейко¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, Е.А. Стаханова¹, В.П. Васильева³, А.О. Шевченко^{1, 2, 3}

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

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

Цель: определить диагностическую эффективность галектина-3 у реципиентов с фиброзом миокарда и острым отторжением трансплантата, верифицированными при эндомикардиальной биопсии. **Материалы и методы.** В исследование включены 124 пациента с терминальной сердечной недостаточностью, возраст – от 16 до 71 (в среднем 48 ± 12) года, из них 106 (85%) мужчин и 18 (15%) женщин, которым в период с 2013-го по 2016 год в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена трансплантация сердца. Верификацию острого клеточного, гуморального отторжения и фиброза миокарда трансплантированного сердца проводили на основании исследования образцов эндомикардиальных биоптатов; выраженность и характер фиброза оценивали с помощью качественного метода визуализации. Концентрацию галектина-3 измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия). **Результаты.** В отдаленные сроки после трансплантации в сравнении с ранним посттрансплантационным периодом увеличивается число верифицированного фиброза миокарда трансплантата: у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения – на 88%, у реципиентов без кризов отторжения – на 37%. У реципиентов, перенесших острое гуморальное отторжение, фиброз миокарда трансплантата выявляется чаще, чем у реципиентов, перенесших острое клеточное отторжение (в 92 и 75% случаев соответственно). Уровень галектина-3 в плазме крови у реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата выше, чем у реципиентов без такового ($p = 0,05$ спустя год и $p = 0,01$ спустя 1–5 лет после ТС). У реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, риск развития фиброза миокарда трансплантата составил 1,64 ($RR = 1,64 \pm 0,1$ [95% ДИ 1,1–2,2]). **Заключение.** Галектин-3 обладает диагностической значимостью в отношении фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения.

Ключевые слова: трансплантация сердца, галектин-3, фиброз миокарда, острое отторжение, диагностическая значимость.

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

DIAGNOSTIC VALUE OF GALECTIN-3 IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS WITH MYOCARDIAL COMPLICATIONS

O.P. Shevchenko^{1, 2}, A.A. Ulybysheva^{1, 3}, N.P. Mozheiko¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, E.A. Stakhanova¹,
V.P. Vasilieva³, A.O. Shevchenko^{1, 2, 3}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

Objective: to determine the diagnostic value of galectin-3 in transplant recipients with myocardial fibrosis and acute heart transplant rejection, verified by endomyocardial biopsy. **Materials and methods.** The study included 124 patients with end-stage heart failure. Their ages ranged from 16 to 71 (average 48 ± 12) years, of which 106 (85%) were men and 18 (15%) were women. From 2013 to 2016, these patients underwent a heart transplant procedure at the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. Analysis of endomyocardial biopsy specimens was used to verify acute cellular, humoral rejection and myocardial fibrosis of the heart transplant. Severity and nature of fibrosis was evaluated using a qualitative imaging technique. Galectin-3 concentration was measured by enzyme immunoassay using Human Galectin-3 Platinum ELISA reagent kits (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria). **Results.** In the long-term post-transplantation period, in comparison with the early post-transplantation period, the number of verified graft myocardial fibrosis increased by 88% in recipients who had acute rejection crises and by 37% in recipients who had no rejection crises. Graft myocardial fibrosis was detected more often in recipients who had acute humoral rejection than in those who had acute cell rejection (92% vs 75% of cases, respectively). Plasma galectin-3 levels in recipients with graft myocardial fibrosis was higher than in recipients without it ($p = 0.05$ 1 year and $p = 0.01$ 1–5 years after heart transplantation). In recipients who had acute rejection crises, the risk of developing graft myocardial fibrosis was 1.64 (RR = 1.64 ± 0.1 [95% CI 1.1–2.2]). **Conclusion.** Galectin-3 is a biomarker for myocardial fibrosis in acute heart transplant rejection.

Keywords: heart transplantation, galectin-3, myocardial fibrosis, acute rejection, diagnostic value.

Успехи, достигнутые к настоящему времени в трансплантации сердца (ТС), обеспечили увеличение выживаемости и улучшение качества жизни реципиентов. В отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов сердца возрастает риск развития субклинической хронической сердечной недостаточности, возникающей вследствие совокупности различных патологических факторов, приводящих к формированию фиброза миокарда трансплантата, таких как артериальная гипертензия, острое отторжение и васкулопатия трансплантата, другие заболевания [1].

Объективным методом верификации патологии миокарда является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ). После трансплантации ЭМБ выполняется в сроки, предусмотренные протоколом лечения или по показаниям, однако имеется ряд ограничений и рисков, свойственных инвазивным методам диагностики. Более того, при исследовании биоптата оценивают фрагмент миокарда, который может не отражать состояние других его участков, не попавших в исследуемый материал. Разработка малоинвазивных методов выявления осложнений в посттрансплан-

тационном периоде проводится с целью улучшения доклинической диагностики, в т. ч. в связи с необходимостью сократить количество многократно повторяемых инвазивных диагностических вмешательств, частично заменив их функциональными и/или лабораторными тестами, которые могут не только выявить наличие фиброза миокарда трансплантата, но и контролировать эффективность лечения реципиента.

Особое внимание уделяется выявлению про-фиброгенных биологических агентов, способных быть индикаторами риска негативных сердечно-сосудистых событий, связанных с развитием фиброза [2, 3]. К числу относительно недавно описанных биомаркеров развития сердечной недостаточности и фиброза миокарда относится галектин-3, принадлежащий к семейству лектинов и играющий важную роль в регуляции процессов пролиферации миофибробластов, иммунного ответа, воспаления и ремоделирования сосудов сердца [4, 5]. В месте повреждения галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство и способствует развитию фиброза через активацию фибробластов [6]. У реципиентов сердца роль галектина-3 изучена в меньшей степени,

однако установлено, что его уровень в плазме крови выше у пациентов с фиброзом миокарда трансплантата [7]. Целью настоящего исследования явилось определение диагностической эффективности галектина-3 у реципиентов с фиброзом миокарда и острым отторжением трансплантата, верифицированными при эндомикардиальной биопсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 124 пациента с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в возрасте от 16 до 71 (в среднем 48 ± 12) года, из них 106 (85%) – мужчины и 18 (15%) – женщины, которым в период с 2013-го по 2016 год в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена трансплантация сердца. У 67 реципиентов (51 мужчина и 16 женщин, от 16 до 71 года; 41 ± 12) причиной развития сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия, у 57 (55 мужчин и 2 женщины, от 37 до 70 лет; 57 ± 8) – ишемическая болезнь сердца.

Все пациенты, имеющие показания к ТС, проходили плановое обследование согласно протоколу ведения пациентов в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и Национальным клиническим рекомендациям [8]. Плановое обследование реципиентов включало клинический осмотр, термометрию, вирусологическое и бактериологическое исследования, динамику изменений общих и биохимических показателей крови с

определением концентрации такролимуса, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографическое исследование, биопсии миокарда, ежегодное коронароангиографическое исследование.

Верификацию острого клеточного и гуморального отторжения, а также фиброза миокарда трансплантата производили на основании исследования образцов эндомикардиальных биоптатов. Для гистологического исследования кусочки эндомикарда фиксировали в 10% формалине, затем промывали водой, обезвоживали и заливали в парафин. На микротоме приготавливали срезы толщиной 3–4 мкм. Для верификации фиброза миокарда трансплантата срезы окрашивали трихромом по Массону, позволяющим четко различать соединительную ткань, которая, в зависимости от ее зрелости, окрашивается в различные оттенки синего и отличается от других тканей миокарда.

На рис. 1 представлены примеры гистологических препаратов биоптата трансплантированного сердца, в которых были обнаружены фибротические изменения различных видов: очаговый, диффузный, диффузно-очаговый фиброз.

Для диагностики острого клеточного отторжения (ОКО) срезы окрашивали гематоксилином и эозином, для диагностики гуморального отторжения (AMR) использовали иммуногистохимический метод исследования. Степень острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата оценивали по рекомендованным классификациям, принятым

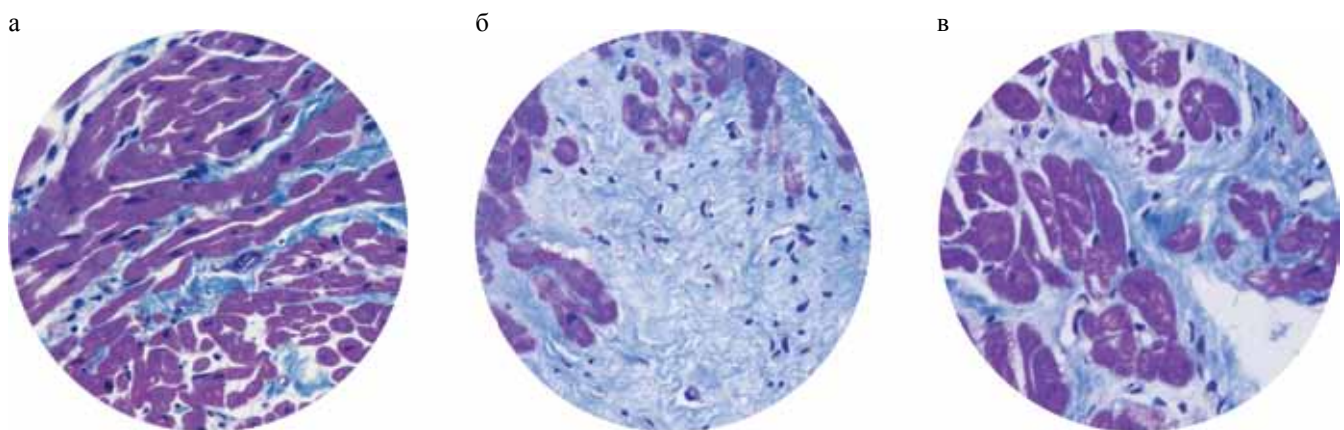


Рис. 1. Гистологические препараты эндомикардиальных биоптатов: а – диффузное разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани с единичными клетками фибробластического ряда, очаговая белковая зернистая дистрофия кардиомиоцитов; б – очаговое разрастание неоформленной соединительной ткани с единичными клетками соединительно-тканного ряда, умеренная белковая дистрофия кардиомиоцитов; в – диффузно-очаговое разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой отмечается пролиферация клеток соединительно-тканного ряда, очаговая белковая дистрофия кардиомиоцитов. Окраска трихромом по Массону (синим цветом окрашена соединительная ткань, розовым – кардиомиоциты). $\times 400$

Fig. 1. Histological preparations of endomyocardial biopsy specimens: a – diffuse growth of loose fibrous connective tissue with single fibroblastic cells, focal protein granular dystrophy of cardiomyocytes; б – focal growth of unformed connective tissue with single connective-tissue cells, moderate protein dystrophy of cardiomyocytes; в – diffuse focal growth of loose fibrous connective tissue, in which proliferation of connective-tissue cells, focal protein dystrophy of cardiomyocytes. Coloring according to Masson (connective tissue is colored blue, cardiomyocytes are pink). $\times 400$

Международным обществом трансплантации сердца и легких (ISHLT-2004 и ISHLT-2013).

Материалом для исследования концентрации галектина-3 служила плазма венозной крови. Концентрацию галектина-3 измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия).

Определение чувствительности и специфичности, подбор оптимального порога отсечения и выбор теста с наилучшей диагностической силой проводили при помощи ROC-анализа. Для оценки диагностической значимости галектина-3 использовали показатель относительного риска.

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата в различные сроки после ТС производили у 124 реципиентов, отобранных методом случайной выборки из общего числа реципиентов (n = 432), которым была выполнена ТС в 2013–2016 гг. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Исследованы 583 эндомикардиальных биоптата (от одного пациента: от 3 до 20; в среднем 5 ± 2 ЭМБ), полученные в следующие сроки после трансплантации: ранний период – первый месяц после ТС (30 ± 14 суток), спустя год (334 ± 69 суток) и спустя 1–5 лет (963 ± 273 суток).

К концу первого месяца после ТС у 58 (46%) из включенных в исследование реципиентов сердца был выявлен фиброз миокарда трансплантата; у 66 (54%) реципиентов по данным ЭМБ не было обнаруже-

но гистологических признаков фиброза. Спустя год после ТС у 74 (60%) реципиентов, а спустя 1–5 лет – уже у 95 (77%) реципиентов верифицирован фиброз миокарда трансплантата (рис. 2).

Представленные данные отражают частоту выявления фибротических изменений в миокарде трансплантата у реципиентов исследуемой группы, отобранных случайным образом, и не могут быть экстраполированы на всю популяцию реципиентов сердца, оперированных в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в период 2013–2016 гг. В то же время полученные результаты позволяют констатировать, во-первых, достаточно частое, почти в половине случаев, выявление фиброза миокарда трансплантата уже в раннем периоде после ТС; во-вторых, можно констатировать значительное увеличение доли случаев фиброза миокарда трансплантата у реципиентов с течением времени, прошедшего после ТС: в настоящем исследовании на 67% через 1–5 лет, в сравнении с ранним периодом.

Причиной фиброза миокарда в раннем посттрансплантационном периоде, очевидно, может являться наличие фибротических изменений в миокарде донорского сердца. Следует отметить, что возраст доноров сердца для включенных в настоящее исследование реципиентов составил 42 ± 11 (от 18 до 64) лет. Исследования донорского сердца с целью выявления фибротических изменений не проводились, однако выполнение подобного анализа будет целесообразным для изучения факторов, влияющих на развитие фиброза миокарда трансплантата и отдаленный прогноз реципиентов сердца.

Анализ частоты выявления различных видов фиброза в ранние и отдаленные сроки после ТС показал, что к концу первого месяца после трансплантации из 58 реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата у 13 (22%) верифицирован диффузный фиброз, у 40 (69%) – очаговый и у 5 (9%) – диффузно-очаго-



Рис. 2. Доля случаев верифицированного фиброза миокарда в исследуемой группе реципиентов в различные сроки после трансплантации сердца

Fig. 2. Percentage of verified myocardial fibrosis in the recipients at different times after HTx

вый фиброз. Спустя 1–5 лет после ТС у 20 (21%) из 95 реципиентов с фиброзом миокарда верифицирован диффузный фиброз, у 55 (58%) – очаговый и у 20 (21%) – диффузно-очаговый фиброз. Диффузный фиброз развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве, он сопровождается избыточным отложением в миокарде коллагена I типа за счет преобладания процессов его синтеза над распадом [9]. При развитии очагового фиброза происходит замещение погибших кардиомиоцитов соединитель-

ной тканью и сопровождается избыточным отложением коллагена III типа [10]. Согласно результатам настоящего исследования, имеет место увеличение доли наиболее тяжелой, диффузно-очаговой формы фиброза в исследуемой группе реципиентов: от 9% в раннем посттрансплантационном периоде до 21% в отдаленные сроки.

Ранее было установлено, что уровень галектина-3 в плазме крови выше у реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата; более высокие значения обнаружены при диффузно-очаговом фиброзе [7]. Для определения диагностической значимости галектина-3 в качестве маркера фиброза миокарда трансплантата использовали анализ ROC-кривой (рис. 3).

Расчеты показали, что площадь под ROC-кривой галектина-3 спустя 1–5 лет после трансплантации у реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата составила $0,765 \pm 0,060$ [0,64–0,88], $p = 0,00$.

Пороговые уровни галектина-3, значимые для диагностики фиброза миокарда трансплантата спустя 1–5 лет после трансплантации сердца, определяли в точке по оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности. На графике зависимостей чувствительности и специфичности от концентрации галектина-3 в плазме крови точка пересечения кривых отражает величину порогового уровня (рис. 4).

Пороговое значение галектина-3, значимое для диагностики фиброза миокарда трансплантата в отдаленные сроки после ТС, составило 16,9 нг/мл. При уровне галектина-3, превышающем найденное пороговое значение, вероятность риска развития фиброза миокарда трансплантата у реципиентов сердца в 1,6 раза выше ($RR = 1,6 \pm 0,1$ [95% ДИ 1,2–2,0]), чем у реципиентов с уровнем галектина-3 ниже это-

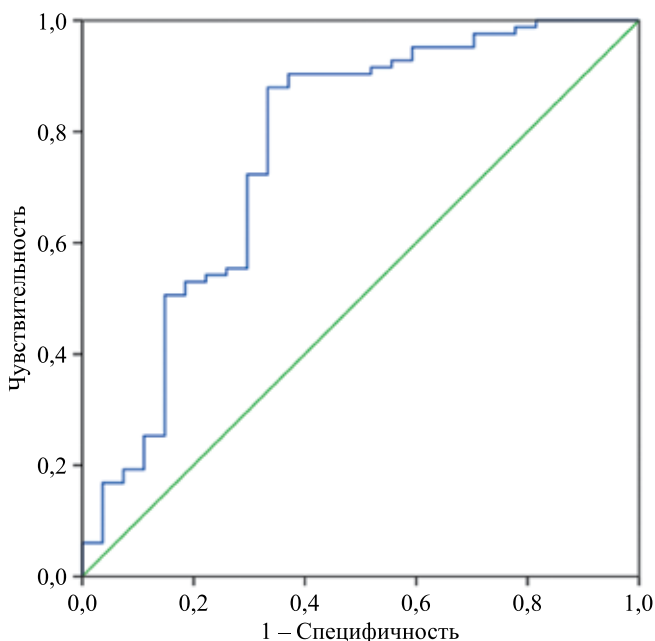


Рис. 3. ROC-кривая галектина-3 спустя 1–5 лет после трансплантации у реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата

Fig. 3. Galectin-3 ROC curve 1–5 years after HTx in recipients with transplant myocardial fibrosis

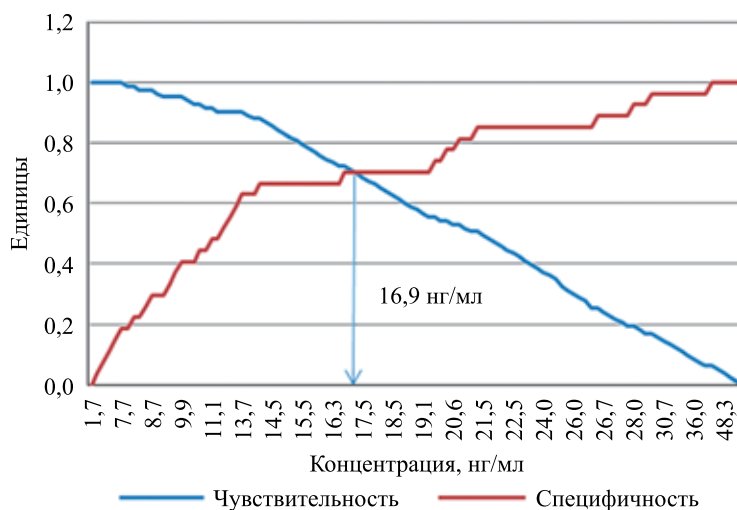


Рис. 4. Определение диагностически значимого порогового значения уровня галектина-3 спустя 1–5 лет после трансплантации в отношении фиброза миокарда трансплантата

Fig. 4. The diagnostic significant threshold value of the galectin-3 1–5 years after HTx for transplant myocardial fibrosis

го порогового значения (чувствительность – 71%, специфичность – 70%).

К числу основных факторов, ограничивающих выживаемость реципиентов сердца в раннем послеоперационном периоде и в течение первого года жизни после ТС, относится острое отторжение трансплантированного сердца. Реакция отторжения сердечного трансплантата – проявление защитной реакции организма реципиента против чужеродных клеток донорского органа, включает механизмы врожденного, клеточного и антителоопосредованного (гуморального) иммунного ответа, вследствие чего эпизоды острого отторжения трансплантата являются фактором, стимулирующим развитие фибротических изменений в трансплантированном сердце.

Среди 124 пациентов, включенных в настоящее исследование, 75 (60%) реципиентов перенесли кризы острого отторжения трансплантированного сердца в раннем посттрансплантационном периоде. Спустя год после трансплантации – уже 89 (72%), а спустя 1–5 лет – 92 (74%) реципиента сердца перенесли кризы острого отторжения.

Из числа пациентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, фиброз миокарда в ранние сроки после ТС обнаружен у 31 (41%) из 75 реципиентов; спустя год – у 51 (57%) из 89 реципиентов; спустя 1–5 лет верифицирован у 71 (77%) из 92 реципиентов.

У пациентов, не перенесших кризы острого отторжения, в ранние сроки фиброз миокарда трансплантата был выявлен у 27 (55%) из 49 реципиентов сердца; спустя год фиброз миокарда верифицирован у 23 (65%) из 35 реципиентов; спустя 1–5 лет – у 24 (75%) из 32 реципиентов.

Хотя в отдаленные сроки после трансплантации доля реципиентов с верифицированным фиброзом миокарда практически не различалась в группах перенесших и не перенесших острое отторжение (77 и 75% соответственно), анализ показал, что у реципиентов сердца, перенесших кризы острого отторжения, доля реципиентов с фиброзом миокарда спустя 1–5 лет в сравнении с ранним сроком после трансплантации возросла на 88%, а у реципиентов, не перенесших кризов острого отторжения, – на 37% (рис. 5).

Связь перенесенных эпизодов острого гуморального отторжения с развитием фиброза миокарда трансплантата более выражена: у реципиентов сердца, перенесших гуморальное отторжение, фиброз миокарда трансплантата в отдаленные сроки выявляется в 92% случаев, у реципиентов, перенесших кризы острого клеточного отторжения, – в 75% случаев (рис. 6).

По-видимому, обнаруженные различия связаны с дополнительным негативным влиянием иммунных

факторов, действующих при гуморальном отторжении на миокард трансплантата.

Результаты настоящего исследования подтверждают представление о влиянии эпизодов острого клеточного и острого гуморального отторжения на развитие фибротических изменений в трансплантированном сердце. Очевидно, формированию последних способствуют развивающиеся при остром отторжении отек, инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, продукция активированными клетками воспаления и фибробластами провоспалительных и профиброгенных медиаторов и др. [11, 12].

Сравнительный анализ диагностической эффективности галектина-3 при фиброзе миокарда у реципиентов, перенесших и не перенесших острое отторжение трансплантата, показал следующее. В отдаленные сроки после ТС концентрация галектина-3 у реципиентов, перенесших и не перенесших острое отторжение трансплантата, составила 20,57 [13,92; 27,24] и 15,25 [12,06; 19,47] нг/мл соответственно, $p = 0,00$. У пациентов с фиброзом миокарда трансплантированного сердца и без фиброза, по данным ЭМБ, уровень галектина-3 составил 20,60 [14,52; 26,29] и 15,36 [11,95; 22,42] нг/мл соответственно, $p = 0,05$ [7].

При концентрации галектина-3, превышающей рассчитанное пороговое значение (16,9 нг/мл), от-

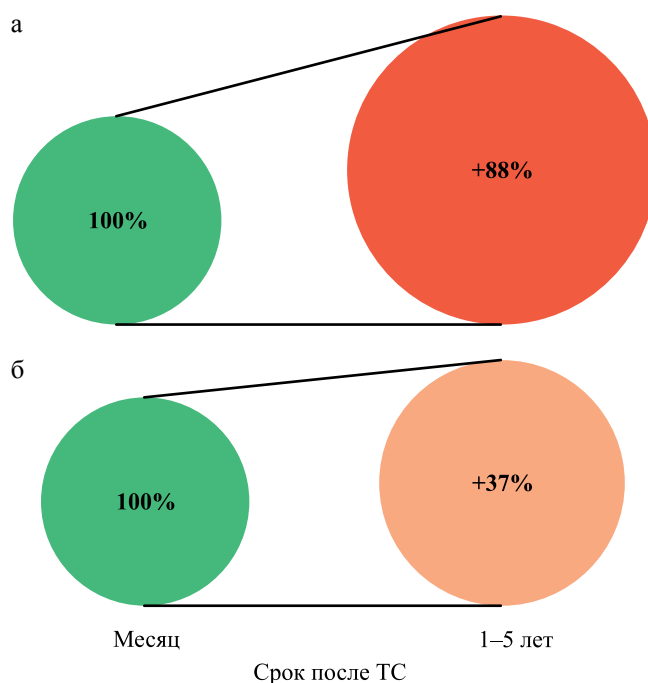


Рис. 5. Рост числа верифицированных случаев фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших (а) и не перенесших (б) кризы острого отторжения трансплантата

Fig. 5. An increase in the number of verified cases of graft myocardial fibrosis in recipients with (a) and without (b) episodes of acute rejection

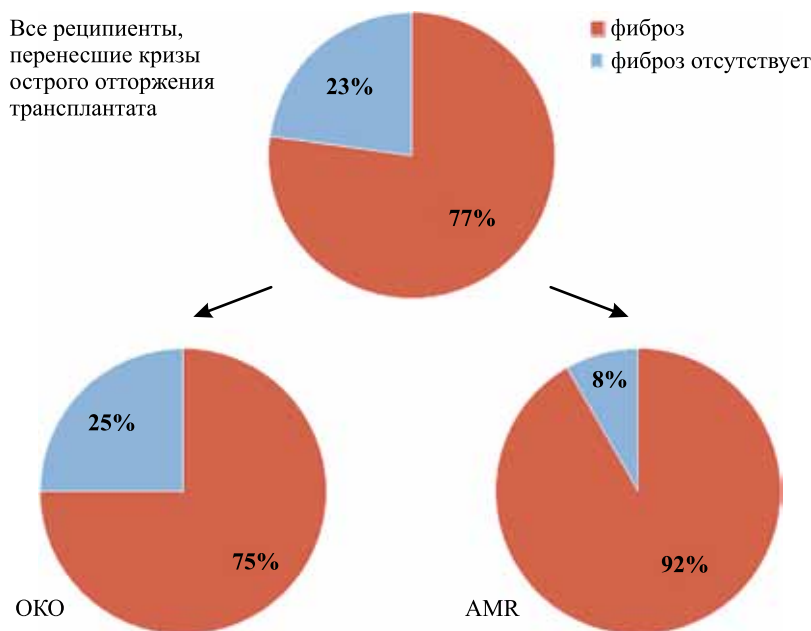


Рис. 6. Частота выявления фиброза миокарда (%) спустя 1–5 лет после трансплантации сердца у реципиентов, перенесших кризы острого клеточного (ОКО) и гуморального отторжения (AMR) трансплантата

Fig. 6. The frequency of detection of myocardial fibrosis (%) after 1–5 years after HTx in recipients with acute cellular (ACR) and humoral rejections (AMR) graft episodes

носительный риск фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, RR = 1,64 ± 0,1 [95% ДИ 1,1–2,2] (чувствительность – 71%, специфичность – 75%).

У реципиентов с уровнем галектина-3 выше 16,9 нг/мл, но не перенесших острое отторжение, относительный риск развития фиброза миокарда RR = 1,38 ± 0,2 [95% ДИ 0,8–2,3] (чувствительность – 71%, специфичность – 57%) и не был статистически значимым (границы доверительного интервала включали единицу).

Таким образом, в отдаленные сроки после ТС величина концентрации галектина-3 в плазме крови обладает диагностической значимостью в отношении фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения. В то же время у реципиентов, не перенесших кризы отторжения, тест на галектин-3 для выявления фиброза миокарда трансплантата незначим. Вероятно, последнее связано с меньшей активностью процессов фиброгенеза, происходящих в организме реципиентов, не перенесших острое отторжение, на что указывают и обнаруженные в настоящей работе различия в увеличении числа верифицированных случаев фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших (на 88%) и не перенесших (на 37%) кризы острого отторжения, за период от 1 месяца до 1–5 лет после ТС. У реципиентов сердца, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, при уровне галектина-3 ≥ 16,9 нг/мл

риск развития фиброза миокарда трансплантата выше в 1,64 раза, чем у реципиентов с уровнем галектина-3 ниже порогового значения.

Исследование профинансировано грантом Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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. Kontroliruemaja arterial'naja gipertenzija i vyzhivaemost' bez nezhelatel'nyh sobytij u recipientov serdca. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2018; 17 (4): 4–11. [In Russ, English abstract].
2. 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.
3. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiova-

- scular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *J Am Coll Cardiol HF*. 2015; 3: 30–39.
4. Dunic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006. 1760: 6616–6635.
 5. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (15): 1696–1706. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.02.
 6. Драпкина ОМ, Деева ТА. Галектин-3 – биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 9 (125): 96–102. Драпкина ОМ, Деева ТА. Galectin-3 – biomarker fibroza u patsientov s metabolicheskim sindromom. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; 9 (125): 96–102. [In Russ, English abstract].
 7. 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. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-62-68>.
 8. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsiyent s transplantirovannym serdtsem. М.–Tver’: Triada, 2014: 144. (In Russ.).
 9. González A, López B, Ravassa S, San José G, Díez J. The Complex Dynamics of Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. Focus on Collagen Cross-Linking. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019; 1866 (9): 1421–1432.
 10. Wan YJ, Guo Q, Liu D, Jiang Y. Protocatechualdehyde reduces myocardial fibrosis by directly targeting conformational dynamics of collagen. *Eur J Pharmacol*. 2019; 855: 183–191.
 11. Gyongyosi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19 (2): 177–191. doi: 10.1002/ejhf.696.
 12. 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*. 2017; Part 1: 257–268. doi: 10.1007/978-981-10-4307-9_14.

Статья поступила в редакцию 18.11.2019 г.
The article was submitted to the journal on 18.11.2019