

Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами

Курбонов А. К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н. М., Эрнazarов М. М., Насретденова Д. О.

Цель. Изучить взаимодействие сывороточного галектина-3 (Г-3) с фиброгенными факторами, ремоделированием сердца, а также показателями центральной гемодинамики при различных гемодинамических фенотипах хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Обследовано 210 пациентов с ХСН обоого пола, средний возраст $64,1 \pm 1,4$ лет. Диагноз ХСН был установлен на основании жалоб пациентов, анамнеза, объективного обследования и лабораторных исследований с использованием рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН (2016). Помимо общепринятых лабораторно-инструментальных исследований, были проведены иммуноферментные анализы: сывороточный Г-3, альдостерон, матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1).

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: I группа состояла из 59 пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ФВ ЛЖ <40%), II группа — 56 пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ 41-49%) и III группа состояла из 95 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ >50%). Референсные значения биологически активных веществ в сыворотке крови пациентов составили: Г-3 — $8,6 [3,7; 11,7]$ нг/мл; альдостерон — $86,8 [47,8; 199,1]$ нг/мл; ММП-1 — $14,5 [8,5; 18,7]$ нг/мл; ТИМП-1 — $87,4 [68,6; 115,2]$ нг/мл. У больных с ХСН уровни Г-3, альдостерона и ТИМП-1 повысились синхронно с функциональным классом (ФК) заболевания, так у пациентов I группы достоверно увеличались от референсного значения в $1,7-2,5$ ($p < 0,01$), $4,1-5,9$ ($p < 0,05$) и $4,1-5,7$ ($p < 0,05$); во II группе в $1,8-2,8$ ($p < 0,01$), $5,6-6,8$ ($p < 0,01$) и $6,1-8,3$ ($p < 0,01$); в III группе в $2,1-3,1$ ($p < 0,01$), $6,1-6,9$ ($p < 0,01$) и $6,8-9,3$ раза ($p < 0,01$), соответственно. Установлена положительная корреляционная связь с ФК заболевания: в I и II группах Г-3 имел достоверную отрицательную связь с ФВ ЛЖ ($p < 0,001$); ($p < 0,01$); в III группе Г-3 имел среднюю положительную связь с толщиной задней стенки ЛЖ ($p < 0,05$), толщиной межжелудочковой перегородки ($p < 0,05$), индексом массы миокарда ЛЖ ($p < 0,01$) и относительной толщиной стенки ЛЖ ($p < 0,01$).

Заключение. Уровни Г-3 и альдостерона повышались в соответствии с ФК ХСН и показывали релевантность с активацией ряда других нейрогуморальных факторов. Г-3 можно использовать в качестве раннего биомаркера фиброза миокарда и ремоделирования сердца на ранних стадиях, при прогнозировании и оценке факторов риска, течения и исхода заболевания, а также для оценки эффективности лечения при данных гемодинамических фенотипах ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, галектин-3, альдостерон, фиброз миокарда, биологические маркеры.

Конфликт интересов: нет.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан.

Курбонов А. К. — к.м.н., ассистент кафедры Внутренних болезней № 1 ТМА, ORCID: 0000-0002-4428-1700, Гадаев А. Г. — д.м.н., профессор кафедры Внутренних болезней № 3 ТМА, ORCID: 0000-0001-9103-3358, Нуриллаева Н. М.* — д.м.н., зав. кафедрой Внутренних болезней № 1 ТМА, ORCID: 0000-0002-4417-0875, Эрнazarов М. М. — зав. отделением кардиореанимации филиала многопрофильной клиники ТМА, ORCID: 0000-0002-3703-4162, Насретденова Д. О. — врач отделения неотложной терапии Ургенчского областного медицинского объединения Хорезмской области, ORCID: 0000-0003-1305-9389.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nargizanur@yandex.ru

Г-3 — галектин-3, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ММП — матриксная металлопротеиназа, ММП-1 — матриксная металлопротеиназа-1, НД — недостоверно, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СД — сахарный диабет, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 30.08.2019

Рецензия получена 06.01.2020

Принята к публикации 20.01.2020



Для цитирования: Курбонов А. К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н. М., Эрнazarов М. М., Насретденова Д. О. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3476. doi:10.15829/1560-4071-2020-3476

Galectin-3: role in the formation of various hemodynamic phenotypes of heart failure and interaction with some neurohumoral factors

Kurbonov A. K., Gadaev A. G., Nurillaeva N. M., Ernazarov M. M., Nasretdenova D. O.

Aim. To study the interaction of serum galectin-3 (Gal-3) with fibrogenic factors, cardiac remodeling, as well as parameters of central hemodynamics in various hemodynamic phenotypes of heart failure (HF).

Material and methods. A total of 210 male and female patients with HF were examined (mean age $64,1 \pm 1,4$ years). HF was established on the basis of patient complaints, medical history, physical examination and laboratory tests using the

2016 ESC Chronic Heart Failure Guidelines. In addition to standard diagnostic tests, enzyme immunoassays were performed: serum Gal-3, aldosterone, matrix metalloproteinase 1 (MMP1), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP1).

Results. Patients were divided into two groups: group I (n=59) — patients with HF with reduced ejection fraction (LVEF <40%), group II (n=56) — patients with HF with mid-range EF (LVEF 41-49%), group III (n=95) — patients with HF with preserved EF (LVEF

>50%). Reference values of studied substances were as follows: Gal-3 — 8,6 [3,7; 11,7] ng/ml; aldosterone — 86,8 [47,8; 199,1] pg/ml; MMP1 — 14,5 [8,5; 18,7] ng/ml; TIMP1 — 87,4 [68,6; 115,2] ng/ml. In patients with HF, the levels of Gal-3, aldosterone and TIMP1 increased with the disease functional class (FC). In patients of group I, it significantly increased by 1,7-2,5 ($p<0,01$), 4,1-5,9 ($p<0,05$) and 4,1-5,7 ($p<0,05$); in group II, 1,8-2,8 ($p<0,01$), 5,6-6,8 ($p<0,01$) and 6,1-8,3 ($p<0,01$); in group III, by 2,1-3,1 ($p<0,01$), 6,1-6,9 ($p<0,01$) and 6,8-9,3 times ($p<0,01$), respectively. A positive correlation was established with FC: in groups I and II, Gal-3 had a significant negative relationship with LVEF ($p<0,001$; $p<0,01$, respectively); in group III, Gal-3 had a moderate positive relationship with LV posterior wall thickness ($p<0,05$), interventricular septum thickness ($p<0,05$), the left ventricle mass index ($p<0,01$) and LV relative wall thickness ($p<0,01$).

Conclusion. Levels of Gal-3 and aldosterone increased with HF FC and had a relevant relationship with the activation of some other neurohumoral factors. Gal-3 can be used as an early biomarker of myocardial fibrosis and cardiac remodeling, in predicting and evaluating risk factors, clinical course and outcome of the disease, as well as to assess the effectiveness of treatment in patients with these HF phenotypes.

Key words: heart failure, galectin-3, aldosterone, myocardial fibrosis, biological markers.

Relationships and Activities: none.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Kurbonov A.K. ORCID: 0000-0002-4428-1700, Gadaev A.G. ORCID: 0000-0001-9103-3358, Nurillaeva N.M.* ORCID: 0000-0002-4417-0875, Ernazarov M.M. ORCID: 0000-0002-3703-4162, Nasretdenova D.O. ORCID: 0000-0003-1305-9389.

*Corresponding author:
nargizanur@yandex.ru

Received: 30.08.2019 **Revision Received:** 06.01.2020 **Accepted:** 20.01.2020

For citation: Kurbonov A.K., Gadaev A.G., Nurillaeva N.M., Ernazarov M.M., Nasretdenova D.O. Galectin-3: role in the formation of various hemodynamic phenotypes of heart failure and interaction with some neurohumoral factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3476. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3476

Сердечная недостаточность представляет собой важную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Распространенность сердечной недостаточности среди взрослого населения оценивается в 2-3% и увеличивается с возрастом. Несмотря на научный прогресс последнего десятилетия, особенно, появление натрийуретических пептидов, которые широко использовались в качестве надежных маркеров для диагностической и прогностической оценки, необходима идентификация новых надежных маркеров для диагностики, анализа, прогноза смертности и предотвращения госпитализации больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1].

Результаты многочисленных исследований, касающихся патогенетических механизмов и патофизиологии течения и прогрессирования заболевания, указывают на ряд изменений и совершенствований в суждениях о патогенетической концепции заболевания [1]. На сегодняшний день роль нейрогуморальных механизмов в патогенезе ХСН изучена в многочисленных исследованиях, но процесс миокардиального фиброза, являющийся ключевым механизмом патологического ремоделирования сердца в течении ХСН и возникновении неблагоприятных осложнений (случаи смерти и госпитализации), остается относительно неизученным.

Как известно, фиброз миокарда различается качественно и количественно при разных гемодинамических фенотипах заболевания. Действительно, при ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) наблюдается резкое снижение числа действующих кардиомиоцитов и эксцентрическая гипертрофия миокарда из-за длительно существующей ишемической болезни сердца или перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). С другой стороны, при

сохраняющемся гемодинамическом фенотипе заболевания, давление или объемное напряжение ЛЖ, апоптоз кардиомиоцитов, дисфункции, вызванные воспалением коронарных сосудов, и бессимптомная ишемия вызывают фибропролиферативные процессы, в т.ч. концентрическую гипертрофию и концентрическое ремоделирование с четко развитыми фиброзными процессами в интерстициальной ткани, которые могут привести к повреждению диастолической функции ЛЖ [1, 2].

Клеточные процессы, включая гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, активацию мастоцитов и фибробластов, патологические изменения в структуре интерстициальной ткани, непосредственно участвуют в ремоделировании миокарда и приводят к прогрессированию заболевания. Фиброзные процессы в миокарде являются одним из основных патологических процессов в ремоделировании сердца [1, 2]. Идентификация и практическое применение биологических маркеров, которые качественно и количественно представляют эти процессы, открывают новые перспективы для альтернативного лечения различных гемодинамических фенотипов ХСН [3].

Галектин-3 (Г-3) является активным биомаркером, непосредственно участвующим в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который производится пенистыми клетками, нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и остеокластами. Г-3 участвует в процессах воспаления, заживления ран и фиброза, стимулируя пролиферацию фибробластов и выработку коллагена. Он непосредственно участвует в клеточной адгезии, апоптозе и ангиогенезе, может стимулировать или блокировать созревание клеток в зависимости от их количества в ЭЦМ и интрацеллюлярном пространстве. В настоящее время определена его роль в качестве промежуточ-

ного медиатора альдостерон-индуцированного периваскулярного фиброза при атеросклерозе и сахарном диабете (СД) [2, 4].

Ряд проведенных исследований доказывает, что активность Г-3 у пациентов с ХСН в сыворотке крови взаимосвязана с гипертрофией миокарда. Все это стимулирует миграцию макрофагов, пролиферацию фибробластов, а также фиброз при ремоделировании сердца. Можно говорить о важности Г-3 для прогноза прогрессирования заболевания, а также развития его неблагоприятных осложнений [5].

В научных работах Carrasco-Sanchez FJ, et al. (2013) [6] по изучению прогностической ценности сывороточных уровней Г-3 у пациентов с острой сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ, путем вычисления кривой выживаемости Каплана-Майера, показано значительное повышение первичной конечной точки и смертности от всех причин при ХСН в соответствии с квартилями Г-3 ($p < 0,001$). Уровень Г-3 в сыворотке выше среднего (13,8 нг/мл) был значимым предиктором риска в первичной конечной точке вместе с возрастом, скоростью клубочковой фильтрации, анемией, диабетом, уровнем натрия в сыворотке, мозговым натрийуретическим пептидом, классом ХСН по Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и мочевиной, соответственно (отношение рисков: 1,43, 95% доверительный интервал 1,07-1,91; $p = 0,015$) [6].

Таким образом, в зависимости от наличия той или иной коморбидной патологии, образа жизни и особенностей течения ХСН внутри изучаемой популяции, необходимо проанализировать роль Г-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов ХСН. Требуется доказательство по добавлению Г-3 в строку новых биомаркеров развития ХСН и участию его в предикторной роли неблагоприятных исходов ХСН с различными степенями ФВ ЛЖ.

Цель исследования — изучить взаимодействие сывороточного Г-3 с факторами миокардиального фиброза, ремоделированием сердца, а также показателями центральной гемодинамики при различных гемодинамических фенотипах ХСН.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 210 пациентов с ХСН. Диагноз ХСН был установлен на основании жалоб пациентов, анамнеза, объективного обследования и лабораторных исследований с использованием рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению критериев ХСН (2016). Функциональный класс (ФК) заболевания определялся на основе классификации НУНА (1964) и результатов 6-минутного теста. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с их клинико-гемодинамическим состоянием и результатами эхокардиографии (ЭхоКГ):

— I группа состояла из 59 пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) (32 — II ФК ХСН, средний возраст которых составил 62,3 года, 15 мужчин и 17 женщин; 27 — III ФК ХСН, в среднем $67,4 \pm 2,5$ года, 15 мужчин и 12 женщин);

— II группа состояла из 56 пациентов с ХСН со средней ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ, 41-49%) (28 — II ФК ХСН, в среднем $65,5 \pm 1,7$ года, 21 мужчина и 7 женщин; 28 — III ФК ХСН, средний возраст $61,4 \pm 1,7$ года, 23 мужчины и 5 женщин);

— III группа состояла из 95 пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ $> 50\%$) (41 — II ФК ХСН, средний возраст $64,7 \pm 1,3$ года, 20 мужчин и 21 женщина; 54 — III ФК ХСН, в среднем $64,6 \pm 0,9$ года, 20 мужчин и 34 женщины).

У всех пациентов ХСН была вызвана ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. Согласно клинической характеристике пациентов, включенных в исследование, в таблице 1 выделены превалирующие факторы, сыгравшие роль в развитии ХСН у наших пациентов. Среди пациентов I группы 23 (38,9%) перенесли ИМ в течение 6 мес., 7 (11,9%) имели в анамнезе коронарное шунтирование или стентирование, 17 (28,8%) пациентов имели нарушения ритма и проводимости, у 1 (1,7%) больного была аневризма сердца после перенесенного ИМ. В этой же группе были выявлены следующие коморбидные патологии: СД 2 типа — у 18 (30,5%), ожирение — у 22 (37,3%), анемия — у 8 (13,6%) пациентов. Среди пациентов II группы 46 (82,1%) перенесли ИМ в течение 6 мес., 10 (16,9%) имели коронарное шунтирование или стентирование в анамнезе, у 14 (25%) респондентов имелись нарушения ритма и проводимости, 11 (19,6%) респондентов имели аневризму сердца после перенесенного ИМ. Кроме того, у 22 (39,3%) пациентов в этой группе был диагностирован СД 2 типа, у 24 (42,9%) — ожирение и у 12 (21,4%) больных — анемия. Среди пациентов III группы 32 (33,7%) перенесли ИМ в течение 6 мес., у 7 (7,4%) больных в анамнезе коронарное шунтирование или стентирование, у 18 (18,9%) — нарушения ритма и проводимости, у 2 (2,1%) — диагностирована аневризма сердца. В этой группе 23 (24,2%) пациента имели СД 2 типа, 26 (27,4%) страдали ожирением, а у 15 (15,8%) больных обнаружена анемия, как сопутствующее заболевание.

У всех пациентов были проведены следующие исследования: общеклинические анализы — общий анализ крови и мочи, анализ сахара в крови; биохимические анализы — трансферазы печени, билирубин, мочевиная кислота, креатинин, липидный спектр крови, коагулограмма; иммуноферментные анализы — сывороточный Г-3, альдостерон, матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1); инструментальные исследования — электрокардиогра-

Таблица 1

Клинические характеристики больных ХСН

Показатели	Всего, n=210	ХСН с низкой ФВ ЛЖ, I группа, n=59	ХСН со средней ФВ ЛЖ, II группа, n=56	ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, III группа, n=95
Возраст, год	64,1±1,4	64,7±1,2	63,4±1,1	64,7±0,8
Пол, мужской/женский	114/96	30/29	44/12	40/55
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9±0,8	30,8±0,8	31,4±0,7	30,9±0,6
Продолжительность ХСН, лет	4,7±2,6	4,9±2,8	4,5±2,4	3,9±1,9
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	101	23 (38,9%)	46 (82,1%)	32 (33,7%)
Процедура коронарного шунтирования/или стентирования аорты, n (%)	24	7 (11,9%)	10 (16,9%)	7 (7,4%)
Нарушения ритма и блокады, n (%)	49	17 (28,8%)	14 (25%)	18 (18,9%)
Аневризмы сердца, n (%)	14	1 (1,7%)	11 (19,6%)	2 (2,1%)
ФВ ЛЖ, %	48,8±0,3	36,7±0,3	46,1±0,3	60,2±0,4
Шкала оценки клинического состояния, балл	6,5±0,2	6,3±0,2	6,7±0,2	6,8±0,2
Индекс качества жизни (опросник Миннесота), балл	49,4±1,0	45,5±1,3	51,7±1,2	54,2±0,9
6-минутный теста на ходьбу, м	285,6±9,8	294,4±10,1	290,5±10,4	279,7±8,1
Коморбидные состояния:				
Сахарный диабет, n (%)	63 (30%)	18 (30,5%)	22 (39,3%)	23 (24,2%)
Ожирение, n (%)	72 (34,3%)	22 (37,3%)	24 (42,9%)	26 (27,4%)
Анемия, n (%)	35 (16,7%)	8 (13,6%)	12 (21,4%)	15 (15,8%)

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

фия, холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки (кардиоторакальный индекс).

Все иммуноферментные анализы были проведены в лаборатории иммунопатологии Педиатрического научно-практического медицинского центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Уровни Г-3 в сыворотке измерялись с использованием реагента human Galectin-3 ELISA (Германия) посредством прибора Cobas — 6000 (Roche, Германия); уровни альдостерона — с использованием реагента Aldosterone ELISA (Канада); уровни матриксной металлопротеиназы (ММП) — с использованием реагента AbFrontier human MMP-1 ELISA (Южная Корея); ТИМП-1 — с использованием human TIMP-1 ELISA (Австрия). ЭхоКГ производилась с использованием трансторакального доступа на приборе PHILIPS Affiniti 70 (Нидерланды) с частотой 5.1 МГц. Обследование было проведено в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE, 2015), чтобы обеспечить четкую картину структуры сердца использовались режимы М и В в разных положениях пациента. При обследовании были выявлены следующие параметры: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), размер левого предсердия, ФВ ЛЖ, ударный объём, разница между КДО и КСО, масса миокарда левого желудочка

(ММЛЖ) с использованием формулы Devereux RB — $ММЛЖ = 0,8 [1,04 (КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - КДР^3] + 0,6$ г, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) с использованием формулы $ИММЛЖ = ММЛЖ / S$ (тело), г/м². Наличие гипертрофии ЛЖ выявляется, когда у мужчин $ИММЛЖ \geq 115$ г/м² и у женщин $ИММЛЖ \geq 95$ г/м². Ремоделирование миокарда ЛЖ определялось на основании относительной толщины его стенки ($ОТСЛЖ = ТМЖП + ТЗСЛЖ / КДР$). Данные исследования сравнивались с показателями контрольной группы, состоящей из 40 здоровых добровольцев.

Для статистической обработки полученных данных использовалась компьютерная программа MS Excel (2010). Были рассчитаны среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm m$) показателей, приведенных во всех таблицах. Достоверность отклонений между группами была определена путем применения нечетных и четных различий критериев Стьюдента. Дифференцирование числа обнаружений качественных признаков между группами проводилось посредством критерия Хи-квадрат. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и определения его значимости на основе таблиц достоверности. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом участвующей клиники.

Результаты

У пациентов всех 3 групп количественные значения Г-3, а также нейрогормонов, которые непосредственно участвуют в коллагеновом балансе, были

Количественные показатели нейрогуморальных факторов у пациентов с ХСН

Показатели	Показатели контрольной группы	ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, I группа, n=59		ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, II группа, n=56		ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, III группа, n=95	
		II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК
Галектин-3, нг/мл	8,6 [3,7;11,7]	14,3 [9,8;18,5]	21,4*** [10,9;35,6]	14,9 [8,2;22,5]	24,4*** [17,7;31,6]	18,3 [10,8;24,9]	26,1*** [17,7;34,6]
Альдостерон, пг/мл	86,8 [47,8;199,1]	358,5 [211,1;502,4]	513,1*** [338,8;674,9]	490,7 [356,7;658,5]	590,4*** [529,7;656,8]	528,3 [411,4;667,7]	603,4*** [523,5;723,7]
ММП-1, нг/мл	14,5 [8,5;18,7]	28,1 [16,8;37,7]	36,6*** [21,2;44,6]	25,5 [17,8;31,4]	26,7 [16,8;48,8]	19,2 [14,4;29,8]	16,3* [12,1;22,3]
ТИМП-1, нг/мл	87,4 [68,6;115,2]	432,6 [392,2;465,5]	503,8*** [485,6;522,6]	536,7 [490,3;583,7]	729,8*** [611,5;764,3]	601,2 [530,5;658,8]	814,6*** [724,3;890,6]

Примечание: * — достоверность разности показателей, $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: ММП-1 — матриксная металлопротеиназа-1, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

статистически значимо повышены по сравнению с референтными показателями (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, во всех 3 группах, аналогично другим нейрогуморальным факторам в сыворотке крови, уровни Г-3 повышались синхронно с ФК ХСН. У пациентов I группы уровни Г-3 в сыворотке крови при ХСН II и III ФК повысились в 1,7 и 2,5 раза выше референсного значения, соответственно ($p < 0,001$). Во II группе пациентов при II и III ФК ХСН, уровни Г-3 были в 1,8 и 2,8 раза выше референсных уровней, соответственно ($p < 0,001$). Данный биологический маркер, который указывает на активность фиброзных процессов у пациентов III группы, увеличился в 2,1 и 3,1 раза от референсного значения при II и III ФК заболевания, соответственно ($p < 0,001$).

Ряд проведенных исследований у пациентов с ХСН выявил повышение уровня альдостерона, который является неотъемлемой частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в ремоделировании сердца и фиброзе [7]. В нашем исследовании уровни альдостерона также были статистически значимо повышены у всех пациентов ($p < 0,001$). Обнаружено, что у пациентов I группы уровни альдостерона были в 4,1 и 5,9 раза выше референтных уровней при II и III ФК, соответственно ($p < 0,05$), а у пациентов II группы уровни гормона были в 5,6 и 6,8 раза выше, чем референтные уровни ХСН II и III ФК, соответственно ($p < 0,01$). А у пациентов III группы уровни альдостерона были в 6,1 и 6,9 раз выше референтных уровней ХСН II и III ФК, соответственно ($p < 0,01$). Это показывает взаимозависимость между уровнем интенсивности нарушения метаболизма коллагена в миокарде и тяжестью ФК.

У пациентов I и II групп значения сывороточного уровня члена ферментативной системы ММП-1, который контролирует баланс коллагенов в ЭЦМ, были синхронно повышены вместе с ФК ХСН (соот-

ветственно, от 28,1 до 36,6 ($p < 0,001$) и от 25,5 до 26,7 ($p > 0,05$) нг/мл) и были достоверно выше, чем результаты в контрольной группе ($p < 0,05$). Отмечена отрицательная корреляция между уровнями ММП-1 в сыворотке крови и ФК заболевания у пациентов III группы ($p < 0,05$). Это объясняется резким повышением уровня тканевого ингибитора в сыворотке крови у этих пациентов. Действительно, активация или блокада ММП-1 в организме напрямую зависит от уровней ТИМП-1. Активация последнего приводит к накоплению коллагена в ЭЦМ, ригидности миокарда, периваскулярному и интерстициальному фиброзу.

В нашем исследовании у пациентов всех трех групп было выявлено, что количественный уровень ММП-1 и ТИМП-1 в сыворотке был статистически значимо выше, чем контрольные значения ($p < 0,001$). А именно, его уровни у пациентов с ХСН II-III ФК в I группе были в 4,1 и 5,7 раз выше эталонных значений ($p < 0,05$), соответственно; у пациентов во II группе: в 6,1 и 8,3 раза выше ($p < 0,01$); а у респондентов в III группе в 6,8 и 9,3 раза выше ($p < 0,01$). Тот факт, что уровень ТИМП-1 в сыворотке крови является высоким, соответствует увеличению ФК ХСН и указывает на выраженные процессы фиброза в миокарде (замечное повышение у пациентов II и III групп).

При проведении анализа взаимозависимости между Г-3 и вышеупомянутыми другими нейрогуморальными факторами, была обнаружена положительная корреляция у всех пациентов между Г-3 и биологически активными соединениями, указывающими на дисбаланс обмена коллагена в организме, включая альдостерон (табл. 3). У пациентов со II ФК ХСН I группы корреляция была в среднем положительной ($p < 0,01$), у пациентов с III ФК ХСН той же группы ($p < 0,001$) и у пациентов II и III группы с II-III ФК ХСН обнаружена сильно положительная корреляция ($p < 0,001$).

Таблица 3

Корреляционная зависимость между Г-3 и некоторыми нейрогуморальными факторами

Показатели	ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, I группа, n=59		ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, II группа, n=56		ХСН с сохранением ФВ ЛЖ, III группа, n=95	
	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК
Галектин-3 + Альдостерон	r=0,47 p<0,001	r=0,65 p<0,001	r=0,52 p<0,001	r=0,77 p<0,001	r=0,62 p<0,001	r=0,78 p<0,001
Галектин-3 + ММП-1	r=-0,12 p=НД	r=-0,36 p<0,01	r=-0,26 p<0,05	r=-0,39 p<0,01	r=-0,23 p=НД	r=-0,16 p=НД
Галектин-3 + ТИМП-1	r=0,25 p=НД	r=0,32 p<0,05	r=0,32 p<0,05	r=0,38 p<0,01	r=0,57 p<0,001	r=0,69 p<0,001
Альдостерон + ММП-1	r=-0,07 p=НД	r=-0,26 p<0,05	r=-0,34 p<0,01	r=-0,35 p<0,01	r=-0,25 p=НД	r=-0,07 p=НД
Альдостерон + ТИМП-1	r=0,26 p<0,05	r=0,33 p<0,01	r=0,24 p=НД	r=0,42 p<0,001	r=0,48 p<0,001	r=0,51 p<0,001
ММП-1 + ТИМП-1	r=-0,11 p=НД	r=-0,27 p<0,05	r=-0,28 p<0,05	r=-0,29 p<0,05	r=-0,44 p<0,001	r=-0,66 p<0,001

Сокращения: Г-3 — галектин-3, ММП-1 — матриксная металлопротеиназа-1, НД — недостоверно, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Корреляционная связь между показателями центральной гемодинамики и Г-3 у пациентов с ХСН

Показатели	Корреляционная зависимость, r					
	I группа, n=59		II группа, n=56		III группа, n=95	
	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК
КДР, мм	0,14	0,18	0,17	0,35**	0,15	0,20
КДО, мл	0,13	0,34**	0,19	0,39**	0,15	0,21
КСО, мл	0,03	0,18	0,11	0,35**	0,17	0,21
ТЗСЛЖ, мм	0,20	0,22*	0,23	0,28*	0,33*	0,38**
ТМЖП, мм	0,09	0,14	0,12	0,17	0,31*	0,34**
ФВ ЛЖ, %	-0,70***	-0,75***	-0,37**	-0,38**	-0,07	-0,08
ИММЛЖ, г/м ²	0,21	0,20	0,31*	0,43***	0,44***	0,50***
ОТСЛЖ, мм	0,13	0,12	0,13	0,15	0,38**	0,41**

Примечание: * — достоверность разности показателей, p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Анализ корреляционной взаимосвязи альдостерона с ММП-1 указывает на неблагоприятное течение заболевания у пациентов с ХСН. Было обнаружено, что этот гормон с ММП-1 у пациентов I группы с III ФК ХСН (p<0,05), во II группе со II-III ФК ХСН (p<0,01), соответственно, и такая же взаимосвязь в III группе со II ФК ХСН (p=недостоверно (НД)) показал среднюю негативную корреляцию. А с показателем ТИМП-1 во всех трех группах пациентов, в т.ч. в I группе с II-III ФК ХСН (p<0,05 и p<0,01), во II группе — II-III ФК (соответственно, p=НД;

и p<0,001) и III группе — II-III ФК (соответственно, p<0,01; и p<0,001) показал достоверную умеренно или сильно положительную корреляционную связь.

Отрицательная корреляция была отмечена между ММП-1 и ТИМП-1 у пациентов со II-III ФК ХСН в I группе (p>0,05 и p<0,05), со II-III ФК ХСН во II группе (соответственно, p<0,05 и p<0,05) и со II-III ФК ХСН в III группе (соответственно, p<0,05 и p<0,001). Это указывает на то, что ММП-1, который обеспечивает расщепление коллагена, блокируется ТИМП-1, что в результате приводит к накоплению избытка коллагена в ЭЦМ.

При анализе корреляционной взаимозависимости между уровнями Г-3 и показателями центральной гемодинамики у пациентов, участвующих в исследовании, согласно таблице 4, было обнаружено, что у пациентов со II-III ФК ХСН I группы — недостоверная слабая положительная корреляция между Г-3 и ТЗСЛЖ и достоверно сильная отрицательная корреляция между Г-3 и ФВ ЛЖ (соответственно, p<0,001 и p<0,001). Ситуация, сложившаяся в этой группе, может быть объяснена резким снижением сократительной способности миокарда из-за хронической системной гипоксии, медленно действующих воспалительных и фиброзных процессов в организме, в которых явно развивается дезадаптивное ремоделирование.

У больных с III ФК ХСН II группы отмечена достоверная средней силы положительная корреляция между Г-3 и КДР, с одной стороны, КДО и КСО, с другой (p<0,01). Со II-III ФК ХСН данной группы корреляция между Г-3 и ТЗСЛЖ была слабо положительной (p<0,05), между Г-3 и ИММЛЖ была определена достоверная средняя положительная (p<0,01) и достоверная средне-отрицательная связь между Г-3 и ФВ ЛЖ (p<0,01). У больных со II-III ФК ХСН III

группы была выявлена достоверная средняя положительная корреляция между Г-3 и ТЗСЛЖ ($p < 0,01$), между Г-3 и ТМЖП ($p < 0,01$), между Г-3 и ИММЛЖ ($p < 0,001$) и между Г-3 и ОТСЛЖ ($p < 0,01$). Поскольку у пациентов во II и III группе ФВ ЛЖ была в норме или слегка уменьшена, достоверной корреляции между Г-3 и ФВ ЛЖ у этих пациентов не было обнаружено. Но существует положительная корреляция между Г-3 и ТЗСЛЖ, ТМЖП, ИММЛЖ и ОТСЛЖ. Данное сочетание повышенного уровня Г-3 с тяжестью заболевания указывает на интенсивность гипертрофии ЛЖ, патологического ремоделирования сердца и фиброза миокарда, которые лежат в основе возникновения и развития ХСН.

Обсуждение

Известно, что многие биологические маркеры необходимы для диагностики ХСН, и только некоторые из них были рекомендованы для клинического использования Европейской и Российской ассоциациями кардиологов. Одним из таких биомаркеров является Г-3, который продуцируется макрофагами в организме под воздействием альдостерона и принимает непосредственное участие в пролиферации фибробластов и выработке коллагена I типа. Г-3 имеет особое значение в прогнозировании течения и исхода заболевания у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Действительно, у пациентов с ХСН с высоким уровнем Г-3 частота госпитализации и смертности была в 2-3 раза выше по сравнению с пациентами с ХСН с нормальным уровнем Г-3 [8].

Повышение уровня Г-3 в сыворотке на 1% привело к увеличению общей смертности на 28% и сердечно-сосудистой смертности на 59%. Кроме того, Г-3 превосходит другие биологические маркеры (NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида и ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2) в том, что он устойчив к гемодинамическому стрессу, а также является ранним предвестником фиброза миокарда, ремоделирования желудочков и почечной дисфункции [9]. Поэтому, в настоящее время Г-3 признан биологическим маркером фиброза миокарда и ремоделирования сердца и его рекомендуют использовать при оценке факторов риска у пациентов с ХСН, прогнозировании течения и исходов заболевания, при мониторинге эффективности лечения [10].

В нашем же исследовании показано статистически достоверное повышение уровня Г-3 в сыворотке пациентов с ХСН в соответствии с ФК ХСН по сравнению с контрольными уровнями. В частности, уровни Г-3 у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ были в 1,7-2,5 раза выше значений контрольной группы, а у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в 1,8-2,8 и 2,1-3,1 раза выше, соответственно, что свидетельствует об интенсивных

воспалительных и фиброзных процессах при тяжелых ФК заболевания.

При ХСН локальная и системная гиперпродукция гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенная экспрессия минералокортикоидных рецепторов в сердечно-сосудистой системе, лежат в основе патогенетической основы возникновения гипертрофии миокарда и фиброза [11, 12]. Вторичный гиперальдостеронизм у пациентов с ХСН влияет на пролиферацию фибробластов, нарушение синтеза и деградации коллагена, ММП и ферментативной системы ее тканевого ингибитора, что еще больше усугубляет развитие органических изменений в сердечно-сосудистой системе [3].

По мнению ряда экспертов, патофизиологические процессы (нарушения ритма сердца, усиление отека, дальнейшие застойные явления в печени, гиперволемиа и т.д.), наблюдаемые при концентрическом и эксцентрическом ремоделировании ЛЖ, связаны с эффектом альдостерона, а не с ранее рассчитанным эффектом ангиотензина II. Наличие высоких уровней этого гормона у пациентов с ХСН свидетельствует о развитии различных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [11, 12]. Во всех трех группах пациентов, участвовавших в нашем исследовании, было обнаружено, что уровни альдостерона в сыворотке статистически значимо выше, чем в контрольной группе. У пациентов со II-III ФК ХСН со сниженными уровнями ФВ ЛЖ этот гормон был в 4,1-5,9 раза выше, чем референтные значения, со II-III ФК пациентов с ХСН с промежуточными и сохраненными гемодинамическими фенотипами он был в 5,6-6,8 и 6,1-6,9 раз выше, соответственно. Возникновение такого вторичного гиперальдостеронизма у пациентов I группы обусловлено увеличением секреции этого гормона надпочечниками вследствие почечной гипоперфузии, как и во всех органах, в результате резкого снижения ФВ ЛЖ и нарушения обмена веществ в печени [7].

В последние годы было доказано, что мониторинг сывороточных уровней биологических маркеров ММП-1 и ТИМП-1, которые указывают на интенсивность фиброзных процессов у пациентов с ХСН, имеет научное и клиническое значение [13]. Следовательно, семейство ММП непосредственно участвует в метаболизме белков межклеточного матрикса и играет важную роль в физиологических и патологических процессах. В ряде исследований были обнаружены изменения в сыворотке ММП-1 и ТИМП-1 у пациентов, перенесших ИМ, и было признано, что эти ферменты непосредственно участвуют в ремоделировании компонентов ЭЦМ, которые компенсируют повреждение миокарда [14].

Активность этих ферментов также изменяется у пациентов с артериальной гипертензией, и была обнаружена корреляция между ТИМП-1 и гипертро-

фией ЛЖ, массой миокарда, степенью диастолической дисфункции и ригидностью артерий. ММП-1 и ТИМП-1 могут рассматриваться как высокоинформативные биологические маркеры в прогнозировании течения и исхода заболевания [15, 16]. В нашем исследовании уровни ММП-1, которые вызывают распад избыточного коллагена при ЭЦМ у пациентов I и II группы, коррелировали с увеличением ФК заболевания, что проявлялось в снижении сократительной способности миокарда и ухудшении показателей ремоделирования ЛЖ.

Наличие корреляции между Г-3 и показателями центральной гемодинамики у пациентов нашего исследования, особенно, сильная положительная корреляция между биомаркером и сократительной функцией ЛЖ у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, свидетельствует о тяжелом ремоделировании миокарда. Положительная корреляция между Г-3, который непосредственно участвует в нарушении метаболизма коллагена, и ТЗСЛЖ, ТМЖП, ИММЛЖ и ОТСЛЖ у пациентов II и III групп, а также зависимость этой корреляции от ФК ХСН, указывают на гипертрофию ЛЖ, патологическое ремоделирование сердца и фиброз миокарда, который лежит в основе патогенеза ХСН. Медведева Е.А. (2017), в своем исследовании выявила повышение риска прогрессирования заболевания, повторной госпитализации и смертности у пациентов с уровнем Г-3 в сыворотке $>21,0$ нг/мл [17].

Исследования McEvoy JW, et al. (2016) показали, что количество Г-3 у пациентов с ХСН связано с расой, его значение в прогнозировании исхода заболевания у белых пациентов выше, чем у чернокожих [18]. И наоборот, исследование Besler C, et al. (2017) не выявило корреляции между уровнями Г-3 в сыворотке и уровнями Г-3 в миокарде или уровнями фиброза миокарда у пациентов с ХСН [19]. Клинические испытания, проведенные в экспериментальных модулях, показали, что Г-3 связывается непосредственно с рецепторами инсулина и может увеличивать резистентность к инсулину в организме, приводя к развитию СД [20, 21].

В нашем исследовании уровни Г-3 в сыворотке были статистически значимо выше у пациентов, перенесших ИМ 6 мес. назад, с хронической сердечной аневризмой и сопутствующими заболеваниями, включая СД 2 типа, анемию и ожирение, по сравнению с пациентами с ХСН, не имеющими таких сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$). Исследование не выявило корреляции между уровнями Г-3 с одной

стороны, а также возрастом и полом пациентов, с другой.

Ограничения исследования. На сегодняшний день для более глубокого понимания миокардиального фиброза наряду с определением маркеров фиброза рекомендуется проведение электроанатомического картирования. В связи с невозможностью выполнения данного инвазивного метода исследования в наших условиях, нам не удалось провести параллель и установить корреляционные связи с уровнем альдостерона и Г-3. Также существует разница в концентрации циркулярного Г-3 и эндомиокардиального Г-3, определение этого соотношения требует проведения биопсии из нескольких участков миокарда, что в нашем исследовании не было выполнено. Вышеперечисленные исследования, возможно, послужат подтверждением в понятии процесса миокардиального фиброза на популяционном уровне.

Заключение

Таким образом, результаты различных крупных исследований, посвященных Г-3, в разных популяциях отличаются друг от друга. Это показывает, что данный многогранный биомаркер в разной степени участвует в иммунно-воспалительных и фиброзных процессах, которые могут протекать на различных стадиях заболевания. На основании полученных нами результатов исследования мы пришли к выводу, что увеличение уровня маркера воспаления и фиброза Г-3 в тандеме с ФК ХСН происходит вместе с активацией ряда других нейрогуморальных факторов. Комбинированное действие этих факторов приводит к патологическому ремоделированию миокарда и тяжелому течению заболевания, а также увеличению риска развития осложнений. Действительно, у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ с сопутствующими заболеваниями или без них — СД 2 типа, анемия и ожирение, уровни Г-3 высоки. Достоверная положительная корреляция между Г-3 и другими нейрогуморальными факторами, включая маркеры фиброза и гипертрофию ЛЖ, доказывают, что Г-3 можно использовать для выявления фиброза миокарда и ремоделирования сердца на ранних стадиях, определения факторов риска, оценки течения и исхода, а также эффективности лечения.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Hrynchynshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: A New Biomarker for the Diagnosis, Analysis and Prognosis of Acute and Chronic Heart Failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):541-6. doi:10.1016/j.acvd.2013.06.054.
- Dubolazova YuV, Drapkina OM. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. *Russ J Cardiol.* 2017;1141:95-101. (In Russ.) Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-proBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):95-101. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
- Kurbonov AK. The value of biological markers in the diagnosis, prediction and evaluation of the effectiveness of treatment of chronic heart failure. *Central Asian Journal of Medicine.* 2019;1(9):65-73. Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2019/iss1/9>.
- Tseluyko VI, Lozova TA, Sasyuk OS. Galectin-3 as a risk factor for adverse cardiovascular events during long-term observation in patients with right ventricular myocardial infarction on the background of Q myocardial infarction of the posterior wall of the left ventricle. *Emergency medicine.* 2015;6(69):61-5. (In Russ.) Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Сасюк О.С. Галектин-3 как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. *Медицина неотложных состояний.* 2015;6(69):61-5. doi:10.22141/2224-0586.5.76.2016.76438.
- Kalan M, Witczak A, Mosiewicz J, et al. Rola galektyny-3 w niewydolności serca. *Postepy Hig Med Dosw.* 2015;69:1107-111.
- Carrasco-Sánchez FJ, Aramburu-Bodas O, Salamanca-Bautista P, et al. Predictive Value of Serum galectin-3 Levels in Patients With Acute Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):177-82. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.081
- Vatutin NT, Shevelyok AN. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):92-8. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-92-98.
- Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:214-23. doi:10.1002/ehfj.203.
- Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med.* 2017;902:129-32. doi:10.15386/cjmed-751.
- Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, et al. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):75-92. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.009.
- Kawarazaki W, Fujita T. The Role of Aldosterone in Obesity — Related Hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2016;29(4):415-23. doi:10.1093/ajh/hpw003.
- Schutten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, et al. The Link Between Adipose Tissue Renin — Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity — Associated Hypertension. *Physiology.* 2017;32(3):197-209. doi:10.1152/physiol.00037.2016.
- Aksenov AI, Polunina OS, Myasoedova EI. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with chronic coronary heart disease. *Zabaykalsky Medical Bulletin.* 2016;4:64-9. (In Russ.) Аксенов А.И., Полунина О.С., Мясоедова Е.И. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016;4:64-9.
- Van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J.* 2016;24(4):227-36. doi:10.1007/s12471-016-0810-1.
- Moskalenko MI. Involvement of matrix metalloproteinase genes in the formation of arterial hypertension and its complications. *Medicine and pharmacy.* 2018;4(1):53-69. (In Russ.) Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений. *Медицина и фармация.* 2018;4(1):53-69. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.
- Hopps E, Lo Presti R, Caimi G. Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42:347-57. doi:10.1159/000477785.
- Medvedeva EA. biomarkers of fibrosis, renal dysfunction and inflammation, their correlations in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Journal of Heart Failure.* 2017;18(101):83-6. (In Russ.) Медведева Е.А. Биомаркеры фиброза, почечной дисфункции и воспаления, их корреляционные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18(101):83-6. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2302.
- McEvoy JW, Chen Y, Halushka MK, et al. Galectin-3 and risk of heart failure and death in blacks and whites. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):003079. doi:10.1161/jaha.115.003079.
- Besler C, Lang D, Urban D, et al. Plasma and Cardiac Galectin — 3 in Patients With Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis *Circ. Heart Failure.* 2017;10(3):003804. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804.
- Li P, Liu S, Lu M, et al. The galactopoietic derivative galectin-3 induces cellular and systemic insulin resistance. *Cell.* 2016;167:973-84. doi:10.1016/j.cell.2016.10.025.
- Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, et al. Activation and inhibition of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease: update. *Theranostics.* 2018;8(3):593-609. doi:10.7150/thno.22196.