

# Галектин-3 – новый биомаркер хронической сердечной недостаточности

*М.Л. Максимов, К.А. Гямджян, В.Г. Кукес, О.А. Горошко*

В статье представлен обзор результатов исследований, в которых производилось определение галектина-3 в качестве биомаркера хронической сердечной недостаточности. Также приведены данные экспериментальных исследований по оценке галектина-3 в аспекте сердечной недостаточности в условиях *in vitro* и *in vivo*.

**Ключевые слова:** галектин-3, хроническая сердечная недостаточность, мониторинг эффективности терапии, прогноз заболевания, стратификация риска.

В настоящее время актуальны поиск и изучение новых биологических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые могут быть полезным инструментом контроля эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов. На сегодняшний день в клинической практике широко используется всего лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide (BNP)). Последний выделяется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона и уже в кровотоке расщепляется на С-фрагмент (собственно BNP) и неактивный N-фрагмент (N-концевой фрагмент предшественника BNP, или NT-proBNP) в соотношении 1 : 1 [1–4]. Определение уровня BNP и NT-proBNP используется для скрининга бессимптомной дисфункции желудочков сердца, диагностики и прогноза ХСН, оценки эффективности терапии. Однако уровень BNP и NT-proBNP обладает достаточно большим межиндивидуальным разбросом значений и зависит от пола (у женщин содержание выше, чем у мужчин), возраста (содержание выше у пожилых людей), массы тела (при повышении массы тела уменьшается уровень гормона), наличия в анамнезе почечной недостаточности и мерцательной аритмии (содержание гормонов возрастает) [4, 5]. В связи с этим представляется актуаль-

ным поиск новых биомаркеров ХСН, способных компенсировать указанные недостатки.

Галектин-3 принадлежит к семейству β-галактозид-связывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты; он обнаружен в легких, желудке, кишечнике, матке и яичниках [6, 7].

Галектин-3 обладает многочисленными аутокринными и паракринными свойствами. Он ответственен за активацию нейтрофилов, лаброцитов и Т-лимфоцитов, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза. В зависимости от типа клеток и баланса между экстрацеллюлярным и интрацеллюлярным содержанием галектин-3 способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток [8]. Галектин-3 также играет важную роль в защите организма от патогенов. Он усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов и высвобождение провоспалительных факторов лейкоцитов и лаброцитов, участвует в фагоцитозе [9].

Галектин-3 практически не обнаруживается в кардиомиоцитах, тогда как фибробласты миокарда экспрессируют его высокие уровни [10]. В недавних исследованиях В. Schroen et al. обнаружили выраженную экспрессию рецепторов галектина-3 матричной РНК на модели артериальной гипертонии у крыс [11]. В последующих исследованиях авторы обнаружили повышенный уровень миокардиального галектина-3 у животных с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Ученые также наблюдали отложение коллагена и ремоделирование миокарда в ответ на введение галектина-3 в полость перикарда [10]. В дополнение к вышесказанному последние исследования иллюстрируют роль галектина-3 в качестве медиатора васкулярного фиброза, индуцированного альдостероном [12]. Показано дозозависимое нарастание экспрессии га-

**Максим Леонидович Максимов** – профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва.

**Карине Арменовна Гямджян** – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва.

**Владимир Григорьевич Кукес** – академик РАМН, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва.

**Ольга Александровна Горошко** – канд. фармац. наук, мл. науч. сотр. Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва.

лектина-3 в культуре гладкомышечных клеток сосудов крыс в ответ на введение альдостерона в течение 24 ч. Гиперэкспрессия галектина-3, в свою очередь, в 1,6 раза повышала степень отложения коллагена I типа в этих клетках.

Таким образом, данные экспериментальных исследований, полученные с помощью применения различных моделей сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), свидетельствуют о возможной биомаркерной функции галектина-3, являющегося индуктором фиброза и ремоделирования миокарда [13].

В последние годы опубликовано значительное количество клинических исследований, посвященных оценке галектина-3 как биомаркера ССЗ. Эти исследования подразделяются на 4 группы: 1) определяющие диагностическую ценность плазменной/сывороточной концентрации галектина-3; 2) изучающие стратификацию риска с целью назначения адекватной терапии; 3) мониторирующие ответ на назначенную терапию; 4) прогнозирующие кратко- и долгосрочную заболеваемость и смертность.

### Диагностическая ценность галектина-3

В 2006 г. R.R. van Kimmenade et al. провели исследование по изучению диагностической роли нового биомаркера галектина-3 у пациентов с острой сердечной недостаточностью (СН). В исследование было включено 599 пациентов с одышкой и другими симптомами острой СН. У всех пациентов определяли уровень галектина-3 и NT-proBNP плазмы крови. В результате исследования было показано отсутствие корреляции уровня галектина-3 с тяжестью состояния пациента по NYHA (New York Heart Association). Для галектина-3 была характерна более низкая диагностическая специфичность и чувствительность для диагностики СН в сравнении с NT-proBNP (анализ ROC-кривых NT-proBNP и галектина-3: 0,94 ( $p < 0,0001$ ) и 0,72 ( $p < 0,0001$ ) соответственно). Более того, не отмечалось статистически значимой разницы между медианами концентраций галектина-3 у пациентов с СН ишемического и неишемического генеза, а также с систолической СН и СН с сохранной систолической функцией [14].

Представляет интерес исследование Ю.В. Дуболазовой, включившее 60 пациентов с СН с сохранной и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), согласно результатам которого уровень галектина-3 в сыворотке крови больных с СН с сохранной ФВ достоверно превышал таковой у пациентов с СН со сниженной ФВ и имел достоверную корреляцию с ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ). Эти данные могут свидетельствовать о более выраженном фиброзе миокарда у больных с СН со сниженной ФВ, приводящем к прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ. Автор считает целесообразным однократно определять уровень галектина-3, тогда как совместное определение уровня NT-proBNP и галектина-3 в сыворотке крови помогает установить тип СН, уточнить тяжесть ее течения, оценить

эффективность проводимой терапии, прогноз больного и риск развития у него неблагоприятного исхода [15].

### Стратификация риска

Плазменные концентрации галектина-3 определялись у лиц с ХСН в субпопуляции пациентов исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [16]. Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения розувастатина у пациентов с систолической СН ишемического генеза с низким уровнем галектина-3 плазмы крови. Плазменная концентрация галектина-3 определялась у 1492 пациентов, у 411 из которых в течение 33 мес наблюдения были зафиксированы случаи нефатального инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на то что терапия розувастатином в целом не снижала частоту первичных конечных точек, у пациентов с уровнем галектина-3 плазмы крови ниже среднего или равным ему отмечалось снижение частоты событий на 30,4% в сравнении с пациентами той же группы, получавшими плацебо ( $p = 0,019$ ) [17]. Интересно отметить, что у пациентов с уровнем галектина-3 ниже среднего или равного ему и NT-proBNP ниже 102,7 пмоль/л, получавших розувастатин, наблюдалась статистически достоверно более низкая частота сердечно-сосудистых событий (относительный риск 0,33, доверительный интервал 0,16–0,67;  $p = 0,002$ ). И наоборот, у пациентов с плазменной концентрацией галектина-3 выше среднего уровня терапия розувастатином была менее эффективна [16].

В подисследовании, включившем около 30% пациентов, принявших участие в крупном исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), эффективность терапии валсартаном оценивалась у пациентов как с низким, так и с высоким уровнем галектина-3 плазмы крови [18, 19]. У пациентов с низким уровнем галектина-3 валсартан, подобно розувастатину, способствовал значительному снижению частоты госпитализаций по поводу ХСН, тогда как у пациентов с высоким уровнем галектина-3 терапия валсартаном была неэффективна.

Несмотря на то что данные, полученные в результате исследований CORONA и Val-HeFT, крайне важны для дальнейшего понимания роли галектина-3 как биомаркера ССЗ, они до сих пор не нашли своего применения в клинической практике. В связи с этим представляется необходимым проведение дополнительных исследований, целью которых будет как оценка влияния фармакотерапии на уровень галектина-3 плазмы крови, так и ценность этого протеина для стратификации риска и прогнозирования клинических исходов ССЗ.

### Мониторинг эффективности терапии

Не менее важным аспектом является влияние проводимой фармакотерапии на уровень галектина-3 как биомаркера ССЗ. К сожалению, в большинстве опубликованных

исследований определяли только исходный уровень галектина-3. Способность галектина-3 прогнозировать эффективность фармакотерапии изучалась в исследовании CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), целью которого явилось изучение уровня галектина-3 плазмы крови при проведении сердечной ресинхронизирующей терапии. В исследование было включено 260 пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, период наблюдения составил 18 мес. Несмотря на положительную динамику клинического состояния пациентов в ответ на ресинхронизирующую терапию, значительного изменения уровня галектина-3 плазмы крови отмечено не было, в то время как уровень NT-proBNP отражал позитивный эффект проводимой терапии [20].

Наблюдения о неспособности галектина-3 отражать эффект проводимой терапии были недавно подтверждены результатами исследования DEAL-HF (Deventer-Alkmaar heart failure) [21]. В исследование было включено 182 пациента с ХСН III–IV ФК (NYHA). Корреляции между динамикой уровня галектина-3 плазмы крови в течение периода наблюдения 12 мес (через 3 и 12 мес), динамикой конечно-диастолического объема ЛЖ и параметрами ремоделирования ЛЖ отмечено не было.

Таким образом, согласно результатам перечисленных выше наблюдений, мы можем сделать заключение о том, что в настоящее время нет доказательств, подтверждающих ценность галектина-3 плазмы или сыворотки крови в качестве инструмента, позволяющего мониторировать эффективность терапии.

### Прогностическая роль

Краткосрочная прогностическая ценность галектина-3 изучалась в исследовании PRIDE (The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department study) с участием 209 пациентов с острой одышкой, поступивших в отделение реанимации [22]. Уровень галектина-3 плазмы крови у пациентов с острой СН был изначально высоким. В течение 60-дневного периода наблюдения рецидив острой СН отмечался у 29% пациентов (8% пациентов умерли). Площадь под ROC-кривой 60-дневной смертности и рецидива острой СН для галектина-3 составила 0,74 ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с 0,67 ( $p < 0,009$ ) для NT-proBNP. На основании этих данных был определен прогностический показатель 60-дневной смертности для галектина-3, равный 9,42 нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 56%). Общая частота смертности и рецидивов острой СН была наиболее высокой у пациентов с комбинацией высоких уровней как галектина-3, так и NT-proBNP [22]. Хотя диагностическая ценность NT-proBNP для СН превышала таковую у галектина-3, последний являлся более мощным предиктором краткосрочной смертности.

В исследовании CARE-HF оценивалось влияние галектина-3 на средний по сроку прогноз пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции

ЛЖ и диссинхронией миокарда по данным эхокардиографии. Уровень галектина-3 плазмы крови определялся в начале и через 3 и 18 мес наблюдения. Согласно результатам исследования, начальный уровень галектина-3 находился в прямой корреляции с показателями смертности и госпитализации по причине ХСН. Уровень галектина-3 плазмы крови  $>30$  нг/мл повышал риск наступления конечных точек (смертности и госпитализации по причине ХСН) в 2,05 раза (относительный риск) [20].

Целью анализа в подгруппе исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) было выявление корреляции между исходным уровнем галектина-3 плазмы и показателями общей смертности и госпитализации больных с ХСН и ФВ ЛЖ  $<35\%$  [23]. Повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с более высоким функциональным классом по NYHA, повышенным уровнем креатинина плазмы, низким максимальным уровнем потребления кислорода и более низким систолическим артериальным давлением. Представляет интерес отсутствие значимой корреляции между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы в данном исследовании. При группировке пациентов в соответствии с уровнем каждого из биомаркеров дискордантность между уровнями галектина-3 и NT-proBNP отмечалась у 36% пациентов (292/815). Однако риск наступления конечных точек прогрессировал в следующей последовательности: низкий NT-proBNP/высокий галектин-3, высокий NT-proBNP/низкий галектин-3 и высокий NT-proBNP/высокий галектин-3 [23].

Прогностическая ценность галектина-3 была проанализирована в исследовании DEAL-HF, включившем 232 пациента с ХСН III–IV ФК (NYHA) [24]. За период наблюдения, составивший 6,5 лет, 42% пациентов умерли. Приблизительно у 50% пациентов уровень галектина-3 был выше верхней границы нормы (17,7 нг/мл). Плазменные концентрации галектина-3 статистически достоверно коррелировали с возрастом и уровнем NT-proBNP, тогда как зависимости между показателями ФВ ЛЖ, генеза СН и уровнем галектина-3 обнаружено не было. При анализе ROC-кривой галектина-3 по смертности площадь под кривой составила 0,612 ( $p = 0,004$ ), что было сравнимо с показателем NT-proBNP (0,611). Даже после поправки по ковариатам возраста, пола, скорости клубочковой фильтрации и NT-proBNP галектин-3 оставался наиболее мощным предиктором смертности [24].

Результаты более длительного периода наблюдения пациентов в исследовании DEAL-HF ( $8,7 \pm 1$  год) подтвердили и расширили понимание первичных результатов исследования [21]. Анализ кривых Каплана–Мейера выявил прямую зависимость уровня галектина-3 плазмы от показателя смертности в течение всего периода наблюдения. Определение уровня галектина-3 плазмы производилось в начале исследования, через 3 и 6 мес. При повторном из-

мерении уровня галектина-3 плазмы крови исследователями было обнаружено отсутствие зависимости между динамикой его уровня, показателями выживаемости и конечно-диастолическим объемом ЛЖ. Необходимо отметить, что плазменная концентрация галектина-3 в значительной степени ассоциировалась с почечной дисфункцией, часто сопровождающей ХСН. Эти данные полностью соответствуют результатам исследования COACH, подтверждающим тот факт, что галектин-3 является не только кардиоспецифичным биомаркером [25]. Исходя из того, что прогностическая мощность этого биомаркера может быть обусловлена почечной дисфункцией, любые заключения, основанные на плазменных уровнях галектина-3, должны всегда рассматриваться в контексте коморбидных состояний. Хотя авторы DEAL-HF считают, что галектин-3 может потенциально использоваться в качестве биомаркера у пациентов с ХСН, они не приводят четких рекомендаций к его применению в клинической практике [24].

В опубликованных недавно результатах исследования R.V. Shah et al., включившего 115 пациентов с острой декомпенсированной СН – субпопуляции исследования PRIDE, галектин-3 явился мощным предиктором четырехлетней смертности в мультивариантном анализе, включавшем показатели эхокардиографии. Относительный риск для пациентов с уровнем галектина-3 плазмы выше 14,97 нг/мл составил 5,5 [14, 26].

Корреляция между уровнем галектина-3 и факторами риска ССЗ, так же как и его прогностическая мощность для сердечно-сосудистой и общей смертности, изучалась в крупной когорте исследования PREVENT (Prevention of Renal and Vascular END-stage Disease) [27]. В исследование было включено 7968 человек из общей популяции с периодом наблюдения около 10 лет. Таким образом, по числу включенных участников и продолжительности наблюдения данное испытание представляется самым крупным по изучению уровня галектина-3 в настоящее время. Плазменная концентрация галектина-3 была оценена в начале исследования. Согласно полученным результатам, уровень галектина-3 коррелировал с возрастом; медиана уровня галектина-3 была выше у женщин; уровень галектина-3 коррелировал с такими факторами риска ССЗ, как индекс массы тела, артериальное давление, липидный спектр и функция почек – данная корреляция была более выражена среди женщин. Исходный уровень галектина-3 являлся независимым предиктором общей смертности в общей популяции, но не онкологической или сердечно-сосудистой [27].

### Обсуждение

Последние исследования в области биомаркеров позволяют найти новые пути к решению проблем ранней диагностики заболеваний, подбора наиболее эффективной терапии (персонализированная медицина), мониторинга ответа на вмешательство, исключению пациентов, у которых возможно развитие нежелательных побочных эффектов,

и прогнозированию исхода. Биомаркеры, имеющие идентичные свойства как в моделях животных, так и у людей, могут служить связующим звеном между научными исследованиями и клиническими разработками.

Хотя исследования, приведенные в настоящем обзоре, являются частью более крупных испытаний, в общей сложности изучение свойств галектина-3 было проведено с участием более 16 900 пациентов. Это позволяет считать галектин-3 наиболее изученным сердечно-сосудистым биомаркером после BNP и NT-proBNP. Однако до настоящего времени остается неясной его практическая ценность и возможность применения в клинической практике. В то время как использование биомаркеров с целью идентификации пациентов прочно заняло свое место в повседневной онкологической практике, применение биомаркеров в области ССЗ только начинается. Таким образом, значительное количество исследований подтверждают возможность применения галектина-3 в качестве биомаркера СН. Для выяснения возможности его применения в повседневной клинической практике и в процессе разработки новых лекарственных препаратов необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

### Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Хроническая сердечная недостаточность. М., 2010.
2. Ho J.M., Liu C., Lyass A. et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incidence heart failure in the community // JACC. 2012. V. 60. P. 1249–1256.
3. Максимов М.Л. Влияние кардиоселективного бета-блокатора небиволола на глобальную и локальную сократимость миокарда у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Агеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности // Сердечн. недостат. 2011. Т. 12. № 2 (64). С. 108–114.
5. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности // Сердечн. недостат. 2011. Т. 12. № 6 (68). С. 364–372.
6. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure // Res. Rep. Clin. Cardiol. 2013. V. 4. P. 13–22.
7. Kim H., Lee J., Hyun J.W. et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues // Cell. Biol. Int. 2007. V. 31. P. 655–662.
8. Ochieng J., Leite-Browning M.L., Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3 // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. V. 246. P. 788–791.
9. Karlsson A., Christenson K., Matlak M. et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // Glycobiology. 2009. V. 19. P. 16–20.
10. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J. et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction // Circulation. 2004. V. 110. P. 3121–3128.
11. Schroen B., Heymans S., Sharma U. et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy // Circ. Res. 2004. V. 95. P. 515–522.
12. Calvier L., Miana M., Reboul P. et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013. V. 33. P. 67–75.



13. de Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010. V. 7. P. 1–8.
14. van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr., Ellinor P.T. et al. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. V. 48. P. 1217–1224.
15. Дуболазова Ю.В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
16. Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J. et al.; Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) // *Eur. Heart. J.* 2012. V. 33. P. 2290–2296.
17. Kjekhus J., Apetrei E., Barrios V. et al.; CORONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 357. P. 2248–2261.
18. Cohn J.N., Tognoni G.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345. P. 1667–1675.
19. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. V. 15. P. 511–518.
20. Lopez-Andrez N., Rossignol P., Iraqi W. et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2012. V. 14. P. 74–81.
21. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-André de la Porte P.W. et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin. Res. Cardiol.* 2013. V. 102. P. 103–110.
22. Januzzi J.L. Jr., Camargo C.A., Anwaruddin S. et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // *Am. J. Cardiol.* 2005. V. 95. P. 948–954.
23. Felker G.M., Fiuzat M., Shaw L.K. et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study // *Circ. Heart Fail.* 2012. V. 5. P. 72–78.
24. Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W. et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from DEAL-HF study // *Clin. Res. Cardiol.* 2010. V. 99. P. 323–328.
25. de Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T. et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction // *Ann. Med.* 2011. V. 43. P. 60–68.
26. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. et al. Galectin-3, cardiac structure and function and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. V. 12. P. 826–832.
27. de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T. et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population // *J. Intern. Med.* 2012. V. 272. P. 55–64. ●

*Издательство приносит благодарность редакции журнала "Лечебное дело" и лично проф. О.А. Кисляк, благодаря которой стала возможна публикация этой статьи.*



**Продолжается подписка на научно-практический журнал**

**“Лечебное дело” —**

**периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова**

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб. Подписной индекс 20832.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51