

А. С. Рудой, А. А. Бова, Я. И. Валюженич, А. М. Урываев

## ГАЛЕКТИН-3 – МАРКЕР АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ДАК-АССОЦИИРОВАННОЙ АОРТОПАТИИ

Военно-медицинский факультет

в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) – один из самых распространенных и гетерогенных врожденных пороков сердца, затрагивающий примерно 0,5–2% популяции населения, часто проявляющийся ассоциированной аортопатией. Научный интерес представляет поиск новых биомаркеров, отражающих патофизиологический процесс в сосудистой стенке и имеющих предсказательную роль для прогноза дилатации и профилактики жизнеугрожающих осложнений.*

*Целью исследования явилось уточнение предикторной роли галектина-3 в качестве потенциального биомаркера аневризматической трансформации ДАК-ассоциированной аортопатии. Обследовано 47 пациентов (22 пациента*

с ДАК, средний возраст 44 года; 25 здоровых добровольцев, средний возраст 44 года). Измерение сывороточного уровня галектина-3 проводилось с помощью иммуноферментного анализа (Galectin 3 ELISA Kit).

Установлено, что повышенный уровень галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией может служить серологическим маркером неблагоприятного прогноза в виде нарушения адаптационных свойств стенки аорты с увеличением размеров диаметра аорты.

**Ключевые слова:** бicuspidальный аортальный клапан, ДАК-ассоциированная аортопатия, галектин-3, аневризма аорты.

A. S. Rudoy, A. A. Bova, Y. I. Valiuzhenich, A. M. Uryvaev

## GALECTIN-3 IS A MARKER OF ANEURYSMAL TRANSFORMATION IN BAV-ASSOCIATED AORTOPATHY

*Bicuspid aortic valve (BAV) is one of the most common and heterogeneous congenital heart diseases, affecting approximately 0.5–2% of the population, often manifested by associated aortopathy. Of scientific interest is the search for new biomarkers reflecting the pathophysiological process in the vascular wall as a prediction of its dilatation in order to prevent a life-threatening condition.*

*The aim of the study was to clarify the predictive role of galectin-3 as a potential biomarker of the aneurysmal transformation of BAV-associated aortopathy.*

*47 patients were examined (22 patients with BAV, mean age 44 years; 25 volunteers, mean age 44 years). The measurement of the serum level of galectin-3 was carried out using an ELISA kit (Galectin 3 ELISA Kit). It has been established that an increased serum level of galectin-3 in patients with BAV-associated aortopathy may serve as a serological marker indicating a poor prognosis, accompanied by an increase in the size of the aorta diameter.*

**Key words:** bicuspid aortic valve, BAV-associated aortopathy, galectin-3, aortic aneurysm.

Двустворчатый аортальный клапан – гетерогенный врожденный порок сердца, патологические изменения при котором затрагивают не только клапанный аппарат с развитием гемодинамических нарушений, но и стенку аорты, в виде последующих жизнеугрожающих аневризмы или диссекции сосуда. Аневризматическое расширение аорты выявляется от 20 до 84% пациентов с ДАК, а у 5 % – в течение жизни следует ожидать диссекцию аорты [21, 14]. В настоящее время сложным и дискуссионным вопросом остается формирование показаний к ранним профилактико-ориентированным хирургическим вмешательствам в виде протезирования аорты. Своевременности диагностики, а также точное показаний для профилактики данных жизнеугрожающих состояний, зачастую является не простой задачей из-за практически бессимптомного течения аневризмы, вплоть до диссекции или разрыва аорты. Показания к операции основываются индивидуально на диаметре, скорости расширения аорты и данных, основанных на результатах оперативных вмешательств при взвешенном риске осложнений в ходе естественного течения болезни и плановых операций.

Увеличение шансов на своевременную донозологическую диагностику ранних проявлений и/или осложнений ДАК-ассоциированной аортопатии предполагает принятие во внимание сочетание дотестовых вероятностей, включающих не только клинические и данные визуализирующих исследований, но и лабораторные маркеры. С учетом низкой прогностической ценности применяемых на сегодняшний день «циркулирующих» биомаркеров риска развития диссекции аорты. Научный интерес представляет поиск новых молекул, отражающих нарушение компартмента соединительной ткани сосудистой стенки. В частности, в последние годы целый ряд исследований посвящены изучению таких маркеров фиброза как матриксные металлопротеиназы (MMPs), тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs), трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ). В аспекте изучаемой проблемы привлекает внимание оценка галектина 3 – белка молекулярной массой 35-кДа, выделенного из фибробластов человека ещё в начале 80-х годов 20-го века.

В настоящее время у человека выявляются 11 галектинов (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14), представляющих собой

семейство  $\beta$ -галактозид-связывающих лектинов с эволюционно консервативными доменами распознавания углеводов (CRD) [1]. На основе доменной организации выделяют 3 типа галектинов: с единственным CRD; с двумя CRD; химерного типа с одним CRD, связанным с длинным гибким N-концевым доменом [18, 13]. Особый интерес представляет галектин-3, который широко экспрессируется в тканях человека, включая все типы иммунных клеток (макрофаги, моноциты, эозинофилы, тучные клетки, Т и В лимфоциты) [15]. Галектин-3 является единственным галектином химерного типа, кодируется одним геном LGALS3, расположенным в хромосоме 14. N-концевой домен галектина-3 необходим для его мультимеризации, чувствителен к MMPs-протеолизу и может участвовать во взаимодействии с другими внутриклеточными белками. Активность галектина-3 в тканях зависит от их дифференцировки, повышаясь в период эмбриогенеза и снижаясь с возрастом [17]. Эффекты, который галектин-3 оказывает на клетки, зависят от локализации белка (при внутриклеточном расположении – выступает ингибитором апоптоза, внеклеточно – может потенцировать клеточную гибель). В ответ на повреждение активированные фибробласты экспрессируют белки цитоскелета: маркер внутриклеточного фиброза –  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ SMA) и маркер внеклеточного фиброза – коллаген 1 типа  $\alpha 1$  цепи (COL1A1) (т. н. галектин-3-опосредованный путь синтеза  $\alpha$ SMA и COL1A1 в фиброзных тканях) [4].

По литературным данным, Gal-3 считается наиболее изученным сердечно-сосудистым биомаркером после мозгового натрийуретического пептида в процессах ремоделирования сердца, формирования фиброза миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка. В двух крупных метаанализах отмечено, что повышенные сывороточные уровни экспрессии галектина-3 связаны со смертностью при острой и хронической сердечной недостаточности [3]. В проспективном когортном исследовании с 26-месячным наблюдением продемонстрирована временная вариабельность активности галектина-3, сывороточные концентрации которого являются независимым предиктором смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [10]. Галектин-3 также связан с тяжестью сердечной недостаточности, демонстрируя динамические изменения (уменьшение активности) во время механической разгрузки.

Таким образом, биологические эффекты галектина 3, играют важную роль в воспалительной реакции и развитии фиброза, что может сказаться на роли данного белка и в процессах «аневризматической трансформации» стенки аорты. К примеру, в консенсусном документе, представленном в 2015 году, рассматривается роль галектина-3 в генезе «воспалительной атеросклеротической аневризмы» (ВАА) [20]. Объяснением динамических изменений галектина-3 в сыворотке крови выступают гистологическое сочетание при ВАА признаков тяжелого атеросклероза и адвентициального воспаления, характеризующегося накоплением лимфоцитов и плазматических клеток.

Рассматривая современный патоморфогенез наследственно-обусловленных аортопатий, можно предполагать, что изменения соединительной ткани в стенке сосуда в виде ламинарного некроза, апоптоза гладкомышечных клеток на фоне хронического воздействия гемодинамического фактора («аномальный стресс» при ДАК) потенцируют эффект «вымывания» данной молекулы.

**Цель и задачи исследования.** Учитывая малоизученность проблемы, нами выполнено исследование, целью которого явилось уточнение предикторной роли галектина-3 в качестве потенциального биомаркера «аневризматической трансформации» ДАК-ассоциированной аортопатии.

В задачи исследования входили сравнительная оценка сывороточного уровня галектина-3 у пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией и без, исследование корреляционных связей концентраций галектина-3 с размерами восходящей аорты.

**Материал и методы.** Исследование являлось одномерным по типу «случай-контроль», с применением направленного отбора пациентов с ДАК. Обследовано 47 пациентов, основную группу которых составили 22 пациента с ДАК (среди которых, 7 пациентов с дилатацией грудной аорты – подгруппа с ДАК-ассоциированной аортопатией), группу контроля – 25 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всем испытуемым выполнено ЭхоКС-исследование по стандартному протоколу на оборудовании Vivid 9 (GE). Частью стандартного протокола ультразвукового исследования была оценка диастолической функции:  $e$  – максимальные скорости раннего диастолического движения колец (см/с) митрального и трикуспидального клапанов –  $e_{\text{мк}}$  и  $e_{\text{тк}}$ ;  $a$  – максимальные скорости позднего диастолического движения колец (см/с) –  $a_{\text{мк}}$  и  $a_{\text{тк}}$ ;  $ivrt$  – время изоволюметрического миокардиального расслабления (мс) (от конца пика  $s$  до начала пика –  $ivrt_{\text{мк}}$  и  $ivrt_{\text{тк}}$ ).

Таблица 1. Основные клинические характеристики исследуемых групп, значения показателей гемодинамики и результаты лабораторных исследований

Показатель	Контроль, n = 25 среднее (СО)	ДАК, n = 22 среднее (СО)	t-критерий, p
Возраст, годы	44,7(6,4)	44,5(8,9)	0,07, p = 0,94
Пол, м	39 (86,6%)	40 (85%)	p = 0,83
ППТ, м <sup>2</sup>	1,59(0,19)	1,57(0,16)	0,52; p = 0,6
САД, мм рт. ст.	122,7(14,9)	117,3(18,0)	1,1; p = 0,27
ДАД, мм рт. ст.	75,34(8,2)	75,36(11,8)	0,007; p = 0,99
СОЭ, мм/ч	2,6(0,77)	3,1(0,96)	0,01; p = 0,09
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,17(1,4)	6,7(1,8)	1,0; p = 0,27
Холестерин общий, ммоль/л	3,7(1,2)	3,6(1,3)	0,12; p = 0,9
ХСЛНП, ммоль/л	2,0(1,09)	1,96(1,19)	0,18; p = 0,85
Галектин-3, нг/мл	10,3 (8,3–12,2)	10,4 (8,3–13,1)	

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ХСЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Размеры корня аорты измерялись из парастернальной позиции по длинной оси (с использованием подхода «от переднего края до переднего края» (leading edge-to-leading edge)) на уровнях: 1. – фиброзного кольца аортального клапана (ФК АК), 2. – синусов Вальсальвы, 3. – синотубулярного соединения, 4. – тубулярной части (проксимального отдела) восходящей аорты. Измерение диаметра ФК АК проводили по методике «от внутреннего края – до внутреннего края» (inner edge-to-inner edge) во время систолы, в левой парастернальной позиции по длинной оси.

Расширение аорты устанавливали при увеличении диаметра корня аорты > 40 мм и >37 мм тубулярного отдела восходящей аорты вне зависимости от площади поверхности тела [25, 26]. Учитывая неопределенность в дефиниции дилатации аорты, которая как неспецифический термин может включать в себя как эктазию, так и аневризматическую трансформацию, за «истинную» аневризму аорты принимали 50%-ное увеличение размера диаметра аорты по сравнению с должным [24]. Диагноз аневризмы был установлен в 1-м случае.

Критерии исключения: пациенты с инфекционным эндокардитом, хронической ревматической болезнью сердца, воспалительными дегенеративными заболеваниями аорты, новообразованиями, с системным воспалительным ответом (ОРВИ и др.).

Для определения сывороточного уровня галектина-3 производился забор венозной крови с подготовкой сыворотки по стандартной методике. Применялся набор для иммуноферментной диагностики фирмы Elabscience Human GAL3 (Galactin 3 ELISA Kit). Измерение сывороточного уровня галектина-3 для группы исследования и контроля проводилось в одной лаборатории с использованием идентичного набора.

Всем пациентам выполнялись общеклинические, биохимические анализы крови, включая анализ липидного состава крови и качественное определение содержания С-реактивного белка (СРБ).

Полученные данные анализировались с использованием программного пакета прикладных программ STATISTICA (Statsoft Inc., США, версия 10.0). Данные в таблицах в случае нормального распределения представлены в виде  $M(CO)$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $CO$  – стандартное отклонение. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента (при нормальном распределении величин).

Оценка взаимосвязи признаков проводилась при помощи корреляционного анализа с помощью метода Пирсона (при нормальном распределении признаков) и с помощью метода Спирмена (в случае несоответствия распределения изучаемых данных нормальному закону).

## Результаты и обсуждение

Одной из важных задач исследования явилось исключение влияния традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол) на сывороточный уровень изучаемого биомаркера. Данное положение обусловлено противоречивыми литературными данными ранних исследований, где указывалось, что галектин-3 является стабильным биомаркером не связанным с возрастом, индексом массы тела или полом [11, 19] и не имеет циркадных ритмов, лишь незначительно увеличиваясь после физической нагрузки, возвращаясь к нормальному уровню через 1–3 часа [6]. По результатам нашего исследования основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу, что исключало их определяющую роль при изучении сывороточного уровня галектина-3 (табл. 1).

По литературным данным, наличие системного воспалительного ответа (СВО) доказано оказывает влияние на сывороточные уровни галектина-3 [5], в связи с чем в нашей работе наличие воспалительных процессов было исключено данными лабораторных методов исследования. Показатели уровня лейкоцитов, СОЭ, СРБ находились пределах референсных значений, которые представлены в таблице 1.

Для исключения возможного влияния бессимптомных атеросклеротических (воспалительных) процессов на уровень сывороточного галектина-3, учитывая известный факт замедления прогрессирования объема атеросклеротического поражения при инактивации данной молекулы [16]), проведено сравнение показателей общего холестерина и холестерина

липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) в исследуемых группах. Изучаемые показатели статистически значимых различий не имели и находились в пределах нормальных значений: 3,7 (1,2) против 3,6 (1,3),  $t = 0,12$ ;  $p = 0,9$  и 2,0 (1,09) против 1,96 (1,19).  $t = 0,18$ ;  $p = 0,85$  соответственно.

В связи с доказанным влиянием ХСН на уровень галектина-3 [18], особый интерес представляло исключение диастолической дисфункции миокарда в исследуемых группах.

Оценка результатов показателей диастолической функции левого и правого желудочков методом импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования колец митрального и трикуспидального клапанов у группы практически здоровых лиц и у пациентов с ДАК, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные показатели ЭхоКГ исследуемых групп

	Контроль, n = 25 среднее (СО)	ДАК, n = 22 среднее (СО)	t-критерий, p
ФВ, %	63,7(4,8)	61,05(5,6)	1,77; p = 0,08
E/A	0,75(0,49)	1,04(0,23)	0,8, p = 0,15
DT	170 (18)	172 (19)	0,5, p = 0,1
e <sub>МК</sub> , см/с	17,0(14,3–20,0)	16,8(14,6–19,0)	p = 0,09
e <sub>ТК</sub> , см/с	18,0(17,0–20,3)	17,5(16,0–18,8)	p = 0,18
a <sub>МК</sub> , см/с	8,0(6,8–8,2)	7,8(6,8–7,2)	p = 0,23
a <sub>ТК</sub> , см/с	11,0(8,7–13,0)	10,4(9,7–12,0)	p = 0,07
ivrt <sub>МК</sub> , мс	50,5(44,2–61,5)	50,0(44,0–60,0)	p = 0,32
ivrt <sub>ТК</sub> , мс	74,0(70,5–92,8)	72,0(69,5–88,4)	p = 0,1
Фиброзное кольцо, мм	31,6(4,4)	30,8(3,5)	0,7, p = 0,1
Синусы Вальсальвы, мм	27,4(4,4)	31,5(4,1)	<b>3,18, p = 0,002</b>
Синотубулярное соединение, мм	26,1(3,97)	29,7(5,38)	<b>2,68, p = 0,01</b>
Восходящий отдел, мм	29,1(3,1)	34,5(7,1)	<b>3,39, p = 0,001</b>
Растяжимость, $10^{-6} \text{ см}^2 \text{ дин}^{-1}$ (DIS)	13,6(5,5)	9,8(5,3)	<b>2,39, p = 0,02</b>
Жесткость, ед. (SI)	4,8(1,9)	9,5(6,4)	<b>3,5, p = 0,001</b>
Глобальная циркулярная деформация, % (ГЦД)	9,8(1,7)	7,64(3,9)	<b>2,48, p = 0,01</b>

Примечание: ФВ – фракции выброса, E/A – отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий, e – максимальные скорости раннего диастолического движения колец, a – максимальные скорости позднего диастолического движения колец, ivrt – время изоволюметрического миокардиального расслабления, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, DIS – distensibility, SI – stiffness index.

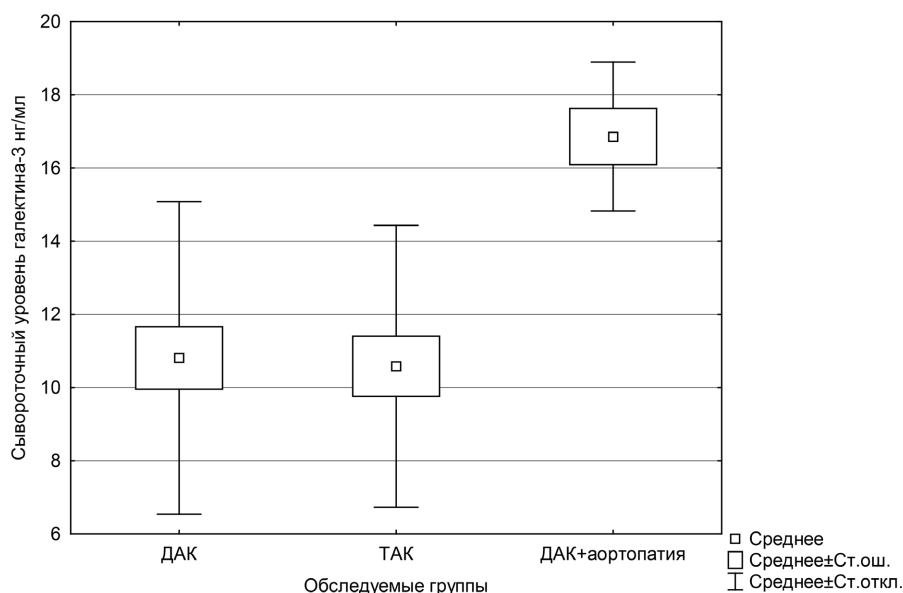


Рис. 1. Среднее и стандартная ошибка среднего галектина-3 в сыворотке крови в исследуемых группах,  $p = 0,01$

Полученные результаты демонстрируют, что показатели диастолического движения фиброзных колец, показатель  $ivT$ , параметров трансмитрального диастолического потока в исследуемых группах не отличались и находились в пределах нормальных значений.

При оценке насосной функции левого желудочка установлено, что ни в одной из групп фракция выброса достоверно не менялась, сохраняясь в пределах нормальных величин.

В процессе сравнительного анализа сывороточного уровня галектина-3 в исследуемых группах установлено, что медианные значения уровня галектина-3 в сыворотке крови у пациентов основной группы с ДАК и контрольной с ТАК не отличались (10,4 (8,3–13,1) нг/мл и 10,3 (8,3–12,2) нг/мл соответственно). Одновременно аналогичные показатели в подгруппе с ДАК-ассоциированной аортопатией статистически значимо превышали показатели оппозитивных групп – 17,2 (15,3–18,2) нг/мл;  $p < 0,05$  (рис. 1)

Можно, полагать, что с увеличением размеров диаметра аорты («аневризматической трансформацией») у пациентов с ДАК выявляется нарастание концентрации галектина-3 в сыворотке крови. Вместе с тем на ранних этапах формирования ДАК-ассоциированной аортопатии, т.е. в группе с пограничными размерами аорты, еще сохраняется нормальная физиологическая реакция сосудистой стенки на гемодинамическую абнормальную нагрузку, которая еще не оказывает значимого влияния на сывороточный уровень галектина-3.

В предыдущих результатах нами убедительно было продемонстрировано, что метод спекл-трекинг эхокардиографии может использоваться в качестве раннего маркера развития ДАК-ассоциированной аортопатии. В связи с этим представлял интерес взаимосвязи галектина-3 с показателями биомеханики сосудистой стенки. В целом при оценке зависимости между сывороточным уровнем галектина-3 и ГЦД в исследуемых группах была установлена достоверная умеренная отрицательная корреляция  $r = 0,71$ ,  $p = 0,05$  (рис. 2).

Изменения створок при ДАК приводят к асимметрии профиля потока крови в аорте и однонаправленного действия напряжения сдвига к сосудистой стенке. Под действием потока крови эндотелий изменяет свою морфологию и приобретает эллипсоидную форму, что потенцирует запуск системных регуляторных воздействий и активизирует синтез биологически активных веществ. Длительно протекающие патологические процессы приводят к «локальному» нарушению в стенке аорты (количество и структурная организация эластина отличается по сравнению с дистальными областями не подверженными влиянию эксцентриситета потока крови). Полученные результаты позволяют предположить, что повышение сывороточного уровня галектина-3 является локальным отражением нарушения адаптационных свойств стенки аорты (ГЦД) у пациентов ДАК-ассоциированной аортопатией.

### Выводы

1. Повышенный уровень галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией может служить серологическим маркером, свидетельствующим о неблагоприятном прогнозе, сопровождающимся увеличением относительных размеров диаметра аорты («аневризматической трансформацией»).

2. В целом, галектин 3 может потенциально рассматриваться в качестве маркера нарушения адаптационных свойств стенки аорты у пациентов ДАК-ассоциированной аортопатией и критерия эффективности профилактических терапевтических вмешательств.

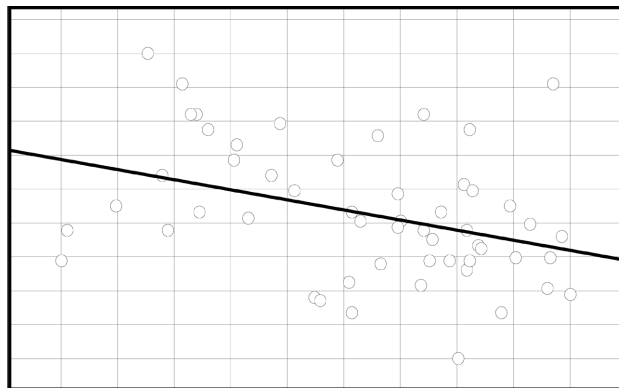


Рис. 2. Взаимосвязь между сывороточным уровнем галектина-3 и глобальной циркулярной деформацией в исследуемых группах

### Литература

1. Argüeso, P., & Panjwani, N.. Focus on Molecules: Galectin-3. *Experimental Eye Research*, 2011, 92(1), 2–3.
2. Berger M. A. et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2018. – Т. 156. – № 2. – С. e41–e74.
3. Chen A, Hou W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;182:168–170.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis treatment of acute, chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–89.
5. Fort-Gallifa I. et al. Galectin-3 in peripheral artery disease. Relationships with markers of oxidative stress and inflammation // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Т. 18. – № 5. – С. 973.
6. Issa SF, Christensen AF, Lottenburger T, Junker K, Lindgaard H, Hørslev-Petersen K, Junker P. Within-day variation and influence of physical exercise on circulating Galectin-3 in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Scand J Immunol*. 2015;82:70–75.
7. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg*. 1991;13:452–8.
8. Kimmenade RR, Kempers M, de Boer MJ, Loeys BL, Timmermans J. A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med*. 2013;15:528–532.
9. Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J*. 2000;139:723–728.
10. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: Association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiol*. 2016;64:595–602.
11. Meeusen JW, Johnson JN, Gray A, Wendt P, Jefferies JL, Jaffe AS, Donato LJ, Saenger AK. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem*. 2015;48:1337–1340.
12. Nagueh, S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh [et al.] // *Journal of the American society of echocardiography*. – 2009. – Vol. 22. – P. 108–133.
13. Nowlaczył AU, Yu LG. Galectin-3-a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett*. 2011;313:123–128.
14. Nistri, S., Sorbo, M. D., Marin, M. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart*, 1999, 82(1), 19–22.

## ☆ Оригинальные научные публикации

*Новые технологии в медицине*

15. *Oliveira FL*, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015;240:1019–1028.

16. *Papaspyridonos M.*, McNeill E., de Bono J. P., Smith A., Burnand K. G., Channon K. M., Greaves D. R. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28:433–440.

17. *Mahadevia, R.*, Barker, A. J., Schnell, S., Entezari, P. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation*, 2014, 129(6), 673–682.

18. *Pugliese G*, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:1413–1423.

19. *Saccon F*, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev.* 2017;16:34–47.

20. *Schindler EI*, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM, Scott MG. Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with Stable heart failure and healthy adults. *Clin Chem.* 2016;62:360–366.

21. *Stone J. R.* et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases // *Cardiovascular Pathology.* – 2015. – Т. 24. – № 5. – С. 267–278.

22. *Ward, C.* Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*, 2000, 83(1), 81–85.

23. *Wolak A.* et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area // *JACC: Cardiovascular Imaging.* – 2008. – Т. 1. – № 2. – С. 200–209.

*Поступила 04.06.2019 г.*