

# Огляди літератури

УДК: 616.12-008.313:616.153.96

## РОЛЬ ГАЛЕКТИНУ-3 У РОЗВИТКУ І ПІДТРИМАННІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

В.П. Іванов<sup>1</sup>, Т.Д. Данілевич<sup>2</sup>, О.В. Ковальчук<sup>1</sup>

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

<sup>1</sup> Кафедра внутрішньої медицини №3 (зав. - проф. В.І. Денесюк)

<sup>2</sup> Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (зав. - проф. Ю.М. Мостовой)

### Реферат

**Мета.** Проаналізувати останні наукові дослідження та публікації щодо ролі галектину-3, як нового маркера у виникненні і рецидиві фібриляції передсердь та розглянути новий перспективний напрямок *up-stream* терапії.

**Матеріал і методи.** Сучасні наукові праці, які присвячені аналізу ролі галектину-3 у розвитку і підтриманні фібриляції передсердь.

**Результати й обговорення.** Фібриляція передсердь є найбільш поширеною аритмією, яка призводить до великої кількості ускладнень, тому вивчення цієї проблеми викликає великий інтерес у лікарів та науковців. Останнім часом увага дослідників зосереджена на пошуку нових біомаркерів, які беруть участь у виникненні та підтриманні рецидивів фібриляції передсердь. Одним з них є галектин-3. У багатьох дослідженнях показано, що концентрація галектину-3 підвищується при фіброзуючих процесах різних органів, в тому числі і в міокарді. Він бере участь у запаленні та процесах ремоделювання серця. Результати численних досліджень переконують в тому, що у пацієнтів з фібриляцією передсердь визначається суттєво вищий рівень сироваткового галектину-3 ніж у хворих без аритмії. Зазвичай фібриляція передсердь починається з пароксизмальної форми, однак з часом переходить в персистуючу та постійну форми. Наявність патофізіологічні механізми, що впливають на реалізацію такої трансформації до кінця не з'ясовані. У деяких дослідженнях доведена роль фіброзу лівого передсердя та збільшення плазматичного рівня галектину-3 у трансформації пароксизмальної форми фібриляції передсердь в персистуючу. У свою чергу при персистуючій формі фібриляції передсердь рівень галектину-3 є вищим, ніж при пароксизмальній. Беручи до уваги ці дані, виникає необхідність у пошуку нових напрямків та стратегій лікування. Так, достатньо перспективним напрямком *up-stream*-терапії є застосування препаратів, які впливають на утворення та метаболізм галектину-3.

**Висновок.** Беручи до уваги дані досліджень можливо зробити висновок, що лікарські препарати, які зв'язуються галектин-3 можуть бути потенційними терапевтичними засобами для запобігання або зменшення розвитку міокардіального фіброзу, і як наслідок можуть бути новою мішенню *up-stream* терапії для профілактики фібриляції передсердь.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, галектин-3, *up-stream* терапія

### Abstract

#### ROLE OF GALECTIN-3 IN DEVELOPMENT

### AND SUPPORTING OF ATRIAL FIBRILLATION

V.P. IVANOV, T.D. DANILEVICH, O.V. KOVALCHUK

The M.I. Pyrogov National Medical University in Vinnytsya, Ukraine

**Aim.** Analysis of recent research and publications on the role of galectin-3 as a new biochemical marker in the initiation and maintenance of atrial fibrillation. A new perspective direction of upstream therapy.

**Material and Methods.** Modern scientific works devoted to analysis of the role of galectin-3 in the initiation and maintenance of atrial fibrillation.

**Results and Discussion.** Atrial fibrillation is the most common arrhythmia which leads to many complications. Doctors and researchers have great interest in studying this problem. Recently, the attention of researchers is focused on finding new biomarkers involved in initiation and maintenance of recurrences of atrial fibrillation. One of these is galectin-3. Many studies have shown that the concentration of galectin-3 increases during fibrosing processes in different organs, including the myocardium. It takes part in inflammation and cardiac remodeling. Results of numerous studies have shown that patients with atrial fibrillation have higher plasma levels of galectin-3 than patients without arrhythmias. Atrial fibrillation usually starts as paroxysmal but can subsequently evolve into persistent and permanent forms. However, the pathophysiological mechanisms behind such transformation are unknown. Some studies have demonstrated the role of fibrosis in the left atrium and increased plasma levels of galectin-3 in the transformation of the paroxysmal form of atrial fibrillation into persistent. The authors have shown that intracardiac serum levels of galectin-3 are greater in patients with persistent atrial fibrillation compared to paroxysmal. Base on these results, we need to find new directions and strategies of treatment. Therefore, using drugs that affect synthesis and metabolism of galectin-3 is a potential new direction of upstream therapy.

**Conclusions.** Taking into account the research findings, medications binding galectin-3 can be potential therapeutic agents for the prevention or reduction of myocardial fibrosis; as a result, they may be a new target of upstream therapy for the prevention of atrial fibrillation.

**Key words:** atrial fibrillation, galectin-3, upstream therapy

Фібриляція передсердь (ФП) - аритмія, яка серед усіх порушень серцевого ритму, складає найбільшу проблему для практичної охорони здоров'я саме на підставі великої кількості госпіталі-

зацій і викликів швидкої допомоги та асоційованих з нею різних ускладнень [5]. Так, у пацієнтів із ФП визначається підвищений ризик загальної смертності (частота випадків смерті збільшується в 2 рази), інсульту (ризик розвитку інсульту зростає в 6-7 разів) та інших тромбоемболічних подій, серцевої недостатності (СН) та госпіталізації [17, 30]. Окрім того виникнення ФП і особливо її перехід в постійну форму супроводжується зниженням якості життя, погіршенням фізичної працездатності, прискоренням розвитку когнітивних розладів та дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [18, 31].

Останнім часом велику увагу дослідників привертає проблема вивчення різних біохімічних маркерів виникнення та рецидування ФП, які б дозволяли прогнозувати характер перебігу аритмії та, в певній мірі, контролювати ефективність її лікування. Серед останніх слід виділити галектин-3, який є відносно новим біомаркером ураження серцево-судинної системи. Доведено, що галектин-3 відіграє важливу роль у ряді фіброзних станів, включаючи і фіброз міокарду, бере участь в запаленні і процесах ремоделювання серця [19].

Якщо врахувати, що ФП пов'язана зі структурним ремоделюванням на тлі прозапальних та профібротичних змін в тканині передсердь, то можна передбачити зв'язок між галектином-3 та розвитком ФП.

Галектини є цитоплазматичними білками, які локалізуються переважно в цитоплазмі. Вперше були виділені в 1975р. з електричного органу вугра [1, 3]. У нормальних умовах галектини є клітинними регуляторами. Так, зв'язуючись з поверхнею клітини, галектини впливають на адгезію та ріст клітин (в цьому полягає їх позаклітинна функція) [42]. А потрапляючи з цитоплазми в ядро, можуть впливати на транскрипцію і сплайсинг іРНК (в цьому полягає їх внутрішньоклітинна функція) [27, 23].

Показано, що концентрація галектину-3 відрізняється у різних органах [16], підвищується при фіброзуючих процесах: цирозі печінки [10, 11], ідіопатичному фіброзі легень [26], хронічному панкреатиті [34]. У дослідженнях *in vitro* доведено, що в культурі фібробластів серця цей глікопротеїн викликає проліферацію і продукцію колагену [24, 7]. У печінці трансформуючий  $\beta$ -фактор росту (TGF- $\beta$ ) через галектин-3 активує міо-

фібробласти, а в нирках експресія і секреція галектина-3 макрофагами є головним механізмом фіброзу нирок. Доведений зв'язок підвищеного рівня галектину-3 з розвитком кардіоваскулярних подій у деяких категорій хворих [28].

Експериментально доведено, що інфузія галектину-3 в перикард здорових щурів (на відміну від тварин у перикард яких вводили ізотонічний розчин NaCl) призводить до зниження фракції викиду (ФВ) і фракційного вкорочення окружності ЛШ, максимальної швидкості розслаблення міокарда. Окрім того було визначено 3-х кратне збільшення співвідношення колагену I до колагену III типу в міокарді, що характеризувало зростання жорсткості стінок серця. Введення галектину, у порівнянні з плацебо, сприяло активації експресії гену цикліну D1 що свідчило про активацію проліферації фібробластів в міокарді ЛШ [29].

В експериментальній моделі СН у щурів виявлений надмірний вміст галектину-3 в ділянках фіброзу [8]. Аналогічні результати отримані при вивченні біоптатів людського серця при гострому інфаркті міокарда. При цьому особливо високу концентрацію галектину-3 реєстрували в пацієнтів з ознаками систолічної дисфункції ЛШ. За даними різних авторів, які досліджували вміст галектину-3 в експерименті, його високий рівень асоційований з тяжкістю системного запалення [2, 4, 6].

Тайванські вчені досліджували зв'язок концентрацій галектину-3 у сироватці крові з позаклітинними матриксними білками - N-кінцевим попередником пептиду проколагену III типу (P1NP), матричною металлопротеїназою-2 (MMP-2), тканинним інгібітором металлопротеїнази I (TIMP-1) і N-кінцевим попередником пептиду проколагену I типу (PINP) [39]. Всього обстежено 106 хворих з ХСН різних ФК за класифікацією NYHA. Виявлена залежність між галектином-3 і P1NP, TIMP-1, MMP-2, а також ФК ХСН [21, 20, 22].

У нещодавно опублікованому аналізі Framingham Offspring cohort показаний зв'язок між концентрацією циркулюючого галектину-3 і підвищеним ризиком ФП [12]. Результати іншого дослідження переконують в тому, що у пацієнтів з ФП і збереженою функцією ЛШ визначається суттєво вищий рівень сироваткового галектину-

3 ніж у хворих без аритмії. Натомість рівень гормону був вірогідно вищим у пацієнтів з постійною, в порівнянні з пароксизмальною формою ФП. За даними багатомірного регресійного аналізу було показано, що рівень галектину-3, наряду з анатомічним збільшенням розміру лівого передсердя (ЛП), слід розглядати у якості незалежного предиктору ФП [9]. У іншому дослідженні продемонстрований зв'язок між рівнем галектину-3 і тяжкістю структурного ремоделювання ЛП у пацієнтів з пароксизмальною ФП, які підлягають кріобалонній абляції [38]. Інша група дослідників стверджує, що наявність персистоючої форми ФП є незалежним предиктором більш високих рівнів галектину-3 [35].

В одному з досліджень вивчався взаємозв'язок між галектином-3 і ФП. У дослідження було включено 73 пацієнта з ФП (39 персистоюча, 34 пароксизмальна) і 35 здорових осіб з синусним ритмом (контрольна група). Незалежно від типу ФП, плазмовий рівень галектину-3 був значно вищим в пацієнтів з ФП, ніж у контрольній групі. У свою чергу при персистоючій ФП рівень галектину-3 був вірогідно вищим, ніж при пароксизмальній ФП. У групі з ФП підвищений рівень плазмового галектину-3 був тісно пов'язаний із збільшеним розміром ЛП [36].

У ході іншого дослідження вивчали взаємозв'язок між галектином-3 та виникненням пароксизмів ФП. Обстежено 100 хворих з ФП - 67 (67%) чоловіків і 33 (33%) жінки. У 32% пацієнтів діагностували пароксизмальну, у 68% - персистоючу форму ФП. Група хворих була досить гетерогенна, як по тривалості анамнезу ФП (більше 5 років - 43%, від 1 до 5 років - 37% і до 1 року - 20%), так і по захворюваннях, на тлі яких виникла ФП. Найчастіше (у 63%) відзначали артеріальну гіпертензію (АГ), у 33% - ІХС, у 15% - перенесений інфаркт міокарда в анамнезі. Серед факторів ризику найбільш часто зустрічалось ожиріння - у 34%, куріння, - у 21%, цукровий діабет - у 14%. 43% хворих мали родичів, що страждали на ФП. Клінічні прояви СН виявлені у 35% пацієнтів, при цьому у половини - зі зниженою скорочувальною здатністю ЛШ. Пацієнти протягом усього періоду дослідження отримували базисну терапію: антигіпертензійні та антиаритмічні препарати, антиагреганти або антикоагулянти (за показаннями), статини. У дослідженні відзначе-

на варіабельність рівня галектина-3 від 4,2 до 87,2 нг/мл (в середньому  $29,0 \pm 2,51$  нг/мл). Встановлено вірогідні відмінності показника в залежності від форми ФП - пароксизмальної або персистоючої ( $22,29 \pm 2,95$  і  $32,89 \pm 3,60$  нг/мл,  $p < 0,04$ ). Водночас, простежено зв'язок між рівнем галектину-3 і тривалістю анамнезу ФП. Спостерігали статистично вірогідні відмінності показника між групою хворих з анамнезом ФП менше 1 року та від 1 до 5 років ( $16,57 \pm 3,84$  і  $30,95 \pm 4,32$  нг/мл відповідно,  $p < 0,02$ ). Ту ж тенденцію відзначали і при порівняльному аналізі груп з тривалістю анамнезу ФП менше 1 року і більше 5 років ( $16,57 \pm 3,84$  і  $32,04 \pm 3,78$  нг/мл відповідно,  $p < 0,01$ ). Порівняльна оцінка вмісту галектина-3 в залежності від етіологічного фактора, на тлі якого виникла ФП, показала, що у пацієнтів з АГ рівень галектина-3 був на 25% вище, ніж в осіб з нормальним рівнем артеріального тиску ( $p < 0,0001$ ). При цьому значення показника залежало від стадії і ступеня захворювання. Так, при АГ 1-го ступеню середній рівень галектина-3 склав  $18,64 \pm 3,22$ , 2-го -  $35,79 \pm 5,00$  і 3-го -  $50,56 \pm 5,48$  нг/мл. Подібна закономірність простежувалася і в залежності від наявності та тяжкості СН, розміром ЛП [33].

Через 6 міс лікування рівень галектина-3 був нижче 29,0 нг/мл (низький рівень гормону) у 81% хворих. Рецидив ФП вірогідно ( $p = 0,009$ ) частіше спостерігали у групі з високим рівнем галектину-3 ( $> 29,0$  нг/мл). Встановлено, що середня кількість нападів в групі хворих із рівнем галектину  $> 29,0$  нг/мл в 2,3 рази більше, ніж у пацієнтів з низьким рівнем ( $p = 0,003$ ) [33].

Результати іншого дослідження переконують, що рівень галектину-3 в сироватці крові у хворих з метаболічним синдромом (МС) і ФП вірогідно вищий, ніж у пацієнтів з МС без ФП і здорових осіб (0,72 проти 0,44 і 0,32 нг/мл, відповідно;  $p < 0,01$ ). Аналогічно виглядала ситуація і з рівнем альдостерону - він був найвищим в пацієнтів із МС і ФП і найменшим - у здорових осіб (202,2 проти 148,3 і 98,4 пг/мл відповідно,  $p < 0,001$ ). У пацієнтів з персистоючою формою ФП встановлений вищий рівень галектину-3 та альдостерону в порівнянні з хворими з пароксизмальною формою. Доведена позитивна кореляція між рівнями альдостерону і галектину-3 в сироватці крові ( $r = 0,521$ ,  $p < 0,001$ ) [13]. Пози-



тивний зв'язок рівня галектину-3 з розвитком ФП і її формою (суттєво вищий при персистуючій у порівнянні з пароксизмальною) показаний і у хворих із ідіопатичною формою ФП без попередньої абляції. Дослідники вкотре доводять зв'язок між рівнем галектину-3 і розміром ЛП [37].

N. Clementy та співавт. (2014) доводять, що вік пацієнтів, персистуюча форма на відміну від пароксизмальної, СН, знижена ФВ ЛШ, АГ, цукровий діабет, лікування ІАПФ/БРА, збільшене ЛП і ниркова недостатність пов'язані з більш високими рівнями галектину-3 ( $\geq 15$  нг/мл). Натомість дослідники свідчать, що персистуюча форма ФП, жіноча стать та ФВ ЛШ  $< 45\%$  можуть розглядатись у якості незалежних предикторів більш високих рівнів галектину-3 ( $\geq 15$  нг / мл) [25].

За даними E. Jennifer і співавт. (2014) вищі концентрації галектину-3 (з поправкою аналізів на вік та стать) були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ФП за наступні 10 років. При цьому, як зауважують дослідники, ця асоціація втрачала свою значущість після поправки на традиційні клінічні фактори ризику ФП [15].

Kornej J. та співавт. (2015) показують суттєве підвищення рівня галектину-3 в пацієнтів із ФП у порівнянні з хворими без аритмії ( $7,8 \pm 2,9$  проти  $5,8 \pm 1,8$ , нг/мл,  $p=0,01$ ). Натомість проведення багатофакторного аналізу показало, що в більшій мірі підвищений рівень галектину був пов'язаний з величиною індексу маси тіла (ІМТ) ( $p=0,007$ ) і в меншій - з наявністю ФП ( $p=0,068$ ). У групі пацієнтів з ФП більш високий рівень галектину-3 був пов'язаний з жіночою статтю ( $p=0,03$ ), величиною ІМТ ( $p=0,005$ ), балом по CHADS<sub>2</sub> ( $p=0,008$ ) і CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc ( $p=0,02$ ). Через 6 місяців після проведення радіочастотної абляції рівень галектину-3 вірогідно не змінився і не залежав від наявності синусового ритму [19, 14].

Проблема профілактики розвитку та виникнення рецидивів ФП викликає досить великий науковий та практичний інтерес. Із цього приводу фокус дослідників зосереджений на найбільш новій стратегії upstream-терапії - терапії "проти течії", метою якої є вплив на основне серцево-судинне захворювання та на можливі патогенетичні ланки розвитку аритмії. Так, достатньо перспективним напрямком upstream-терапії є застосування препаратів, які впливають на утворення та метаболізм галектину-3.

Експериментально доведено, що інфузія ангіотензину II упродовж 14 днів або інструментальне звуження аорти упродовж 28 днів призводить до ремоделювання серця в лабораторних щурів. Останнє характеризується розвитком гіпертрофії міокарда, зниженням ФВ і збільшенням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ, розвитком фіброзу міокарда ( $p<0,05$ ) у порівнянні з групою інтактних тварин. При цьому застосування фармакологічного інгібітора галектину-3 N-ацетилактозаміну призводить до суттєвого пригнічення розвитку дисфункції міокарда ЛШ і фіброзу його стінок.

Позитивний ефект фармакологічного інгібітора галектину-3 N-ацетилактозаміну пояснюють інактивацією синтезу, перетворення, розщеплення та відкладання колагену I і III типу. Дослідники роблять висновок, що лікарські препарати, які зв'язуються галектин-3 можуть бути потенційними терапевтичними засобами для запобігання або зменшення розвитку міокардального фіброзу [41].

Інші дослідники, які вивчали вплив селективного інгібітора реніну - аліскірену на перебіг пароксизмальної та персистуючої ФП свідчать про позитивний вплив препарату на клінічний перебіг аритмії і рівень галектину-3 упродовж 6-ти місяців лікування. Так, рівень гормону в групі хворих, які застосовували аліскірен, знизився на 44,1% ( $p=0,002$ ), в той час як у контрольній групі (хворі, які не отримували аліскірен у комплексному лікуванні) - лише на 19,5% ( $p=0,20$ ) [32].

ФП зазвичай починається з пароксизмальної однак з часом переходить в персистуючу та постійну форми. Натомість патофізіологічні механізми, що впливають на реалізацію такої трансформації до кінця не з'ясовані. У деяких дослідженнях доведена роль фіброзу ЛП та збільшення плазматичного рівня галектину-3 в трансформації ФП із пароксизмальної в персистуючу [40].

Плазматичний рівень галектину-3 сьогодні розглядається як незалежний предиктор виникнення рецидивів передсердних тахіаритмій після однієї процедури абляції [40]. Виходячи з наведених даних блокування активності галектину буде призводити до зменшення активності міофібробластів і пригнічення процесів фіброзоутворення, гальмування процесу структурного ремоделювання ЛП та розвитку ФП. У цьому аспекті

деякі дослідники розглядають GM-CT-01 (GMCT), який гальмує галектин-3 шляхом зв'язування його карбогідрат-зв'язуючого домену. Останній являє собою потенційний новий метод upstream-терапії для запобігання прогресування ФП [40].

Таким чином, у наведених літературних даних засвідчено роль галектину-3 в розвитку та виникненні рецидивів ФП, хоча дані є суперечливими. Із огляду на це перспективним є подальше поглиблене вивчення проблеми, яке сприятиме розробці ефективних методів лікування ФП і попередження її ускладнень.

## Література

- Barondes S.H., Cooper D.N.W., Gitt M.A., Leffler H. Galectins: structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 1994;269:20 807-20 810.
- Christenson R.H., Duh S.-H., Wu A.H., Smith A., Abel G., deFilippi C. R., Wang S., Adourian A., Adiletto C., Gardiner P. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: anatomy of a novel assay for use in heart failure // *Clin Biochem.* - 2010. - Vol. 43. - P. 683-690.
- Cooper D.N. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:209-231.
- De Boer R.A., Voors A.A., Muntendam P., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Galectin-3: novel mediator of heart failure development and progression // *Eur. J. Heart Fail.* - 2009. - Vol. 11. - P. 811-817.
- Diagnostic and treatment of atrial fibrillation: recommendations of the Working Group arrhythmias Association of Cardiologists of Ukraine. Kiev. - 2015. - pp. 9-13. Ukrainian (Діагностика та лікування фібриляції передсердь : рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. Київ. - 2015. - С. 9-13).
- Felker G.M., Fiuzat M., Shaw L.K., Donahue M., Adams K.F., Zannad F. Prognostic value of Galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study // *Eur. Heart J.* - 2010. - Vol. 31 (Suppl. 1). - P. 429.
- Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-2250.
- Fukumori T., Takenaka Y., Yoshii T, Kim Hyeong-Reh Ch., Hogan V., Inohara H., Kagawa S., Raz A. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis // *Cancer Res.* - 2003. - Vol. 63. - P. 8302-8311.
- Gurses K.M., Yalcin M.U., Kocyigit D.H., Canpolat U., Evranos B., Yorgun H., Sahiner M.L., Kaya E.B., Guc D., Oto M. A., Aytemir K. Serum Galectin-3 Level Predicts the Extent of Left Atrial Fibrosis in Lone Atrial Fibrillation Patients *American Journal of Cardiology* 2015;115: 647-651.
- Henderson N.C., Mackinnon A.C., Farnworth S.L. et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5060-5065.
- Henderson N.C., Mackinnon A.C., Farnworth S.L. et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008;172:288-298.
- Ho J.E., Yin X., Levy D., Vasan R.S., Magnani J.W., Ellinor P.T., McManus D.D., Lubitz S.A., Larson M.G., Benjamin E.J. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 2014;167:729e734.e1.
- Ionin V.A., Sobolev A.V., Listopad O.V., Nifontov S.E., Bazhenova E.A., Vasilieva E.U., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. // *Russian cardiological magazine.* - 2015. -N 4.-pp.79-83. Russian (Юнин В.А., Соболева А.В., Листопад О.В., Нифонтов С.Е., Баженова Е.А., Васильева Е.Ю., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. // *Российский кардиологический журнал.* - 2015. -N 4.-С.79-83).
- Kornej J., Schmidl J., Bollmann A. Galectin-3 in atrial fibrillation: a novel marker of atrial remodeling or just bystander? *Am J Cardiol* 2015;116:163e166.
- Jennifer E. Ho, Xiaoyan Yin, a Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan, Jared W. Magnani, Patrick T. Ellinor David D. McManus, Steven A. Lubitz, Martin G. Larson and Emelia J. Benjamin. Framingham, Boston and Worcester, MA; and Bethesda, MD. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 2014;167:729-734.
- Kim H., Lee J., Hyun J.W. et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int* 2007;31:655-662.
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H.C., Goette A., Hindricks G., Hohnloser S., Kappenberger L., Kuck K.H., Lip G.Y., Olsson B., Meinertz T., Priori S., Ravens U., Steinbeck G., Svernhage E., Tijssen J., Vincent A., Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803-2817.
- Knecht S., Oelschlager C., Duning T., Lohmann H., Albers J., Stehling C., Heindel W., Breithardt G., Berger K., Ringelstein E.B., Kirchhof P., Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29 2125-2132.
- Kornej J., Schmidl J., Ueberham L., John S., Daneschnejad S., Dinov B., Hindricks G., Volker A., Husser D., Bollmann A. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation. *PLoS One* 2015;10: e 0123574.
- Lin Y.H., Ho Y.L., Wang T.D. et al. The relation of amino-terminal propeptide of type III procollagen and severity of coronary artery disease in patients without myocardial infarction or hibernation. *Clin Biochem* 2006;39:861-866.
- Lin Y.H., Lin L.Y., Wu Y.W. et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin Chim Acta* 2009;409:96-99.
- Lin Y.H., Shiau Y.C., Yen R.F. et al. The relation between myocardial cyclic variation of integrated backscatter and serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensive patients. *Ultrasound Med Biol* 2004;30: 885-891.
- Liu F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions

- of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:263-273.
24. Liu Y.H., D'Ambrosio M., Liao T.D. et al. N-acetyl-seryl-aspartyllysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H404-H412.
25. Clementy N., Piver E., Benhenda N., Bernarda A., Pierre B., Simeon E., Fauchier L., Pagès J.-C., Babuty D. Galectin-3 in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *IJC Metabolic & Endocrine* 5 (2014) 56-60.
26. Nishi Y., Sano H., Kawashima T. et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int* 2007;56:57-65.
27. Patterson R.J., Wang W., Wang J.L. Understanding the biochemical activities of galectin-1 and galectin-3 in the nucleus. *Glycoconjugate J* 2004;19 499-506.
28. Samura B.B., Kolesnik Y.M., Sivolap B.B. Value of circulatory galectin 3 in prognostication of cardiological events for patients with chronic lymphocytic leukemia in a remission. *Zaporizhzhya medical magazine*. - 2014. - No 6 (87). - pp. 44-47. Ukrainian (Самура Б.Б., Колесник Ю.М., Сиволап В.В. Значення циркулюючого галектину -3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії. Запорізький медичний журнал. - 2014. - No 6 (87). - С. 44-47).
29. 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;110:3121-3128.
30. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-364.
31. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1-e19.
32. Tseluyko V.I., Vashakidze Z.S., Motylevskaya T.V., Kinoshenko K.Y. Effectiveness of aliskiren in patients with atrial fibrillation // *Medicine of Ukraine*. - 2011. - №4 (8). - pp.32-35. Russian (Целуйко В.И., Вашакидзе З.С., Мотылевская Т.В., Киношенко К.Ю. Эффективность алискирена у больных с фибрилляцией предсердий // *Ліки України*. - 2011. - №4(8). - С. 32-35).
33. Tseluyko V.I., Vashakidze Z.S., Motylevskaya T.V., Opolonskaya N.A. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation // *Ukrainian cardiological magazine*. - 2012. - №3. -pp. 45-49. Russian (Целуйко В.И., Вашакидзе З.С., Мотылевская Т.В., Ополонская Н.А. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий // *Український кардіологічний журнал*. - 2012. - №3. -С. 45-49).
34. Wang L., Friess H., Zhu Z. et al. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2000;80:1223-1241.
35. Weigert J., Neumeier M., Wanninger J., Bauer S., Farkas S., Scherer M.N., Schnitzbauer A., Schaffler A., Aslanidis C., Scholmerich J., Buechler C. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1404e1411.
36. Wu X.-Y., Bai R., Wen S., Du X., Dong J., Ma C.-S., Li S.-N. Plasma galectin-3 elevated in patients with lone persistent and paroxysmal atrial fibrillation and associated with left atrial enlargement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:?.
37. Xiao-Yan Wu; Rong Bai; Songnan Wen; Xin Du; Jianzeng Dong; Chang-Sheng Ma; Song-Nan Li. Plasma galectin-3 elevated in patients with lone persistent and paroxysmal atrial fibrillation and associated with left atrial enlargement. *JACC*. Volume 63, Issue 12\_S, April 2014.
38. Yalcin M.U., Gurses K.M., Kocyigit D., Canpinar H., Canpolat U., Evranos B., Yorgun H., Sahiner M.L., Kaya E.B., Hazirolan T., Tokgozoglul., Oto M.A., Ozer N., Guc D., Aytemir K. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Epub ahead of print], <http://dx.doi.org/10.1111/jce.12637>.
39. Yi-Yao Chang, Aaron Chen, Xue-Ming Wu, Tse-Pin Hsu, Li-Yu Daisy Liu, Yen-Hsein Chen, Yen-Wen Wu, Hung-Ju Lin, Ron-Bin Hsu, Chi-Ming Lee, Shoei-Shen Wang, Men-Tzung Lo, Ming-Fong Chen, and Yen-Hung Lin. Comparison the Prognostic Value of Galectin-3 and Serum Markers of Cardiac Extracellular Matrix Turnover in Patients with Chronic Systolic Heart Failure. *Int J Med Sci*. 2014; 11(11): 1098-1106.
40. Yoshio Takemoto, Rafael J. Ramirez, Miki Yokokawa, Kuljeet Kaur, Daniela Ponce-Balbuena, Mohamad C. Sinno, B. Cicero Willis, Hamid Ghanbari, Steven R. Ennis, Guadalupe Guerrero-Serna, Bettina C. Henzi, Rakesh Latchamsetty, Roberto Ramos-Mondragon, Hassan Musa, Raphael P. Martins, Sandeep V. Pandit, Sami F. Noujaim, Thomas Crawford, Krit Jongnarangsin, Frank Pelosi, Frank Bogun, Aman Chugh, Omer Berenfeld, Fred Morady, Hakan Oral, Jose Jalife. Galectin-3 Regulates Atrial Fibrillation Remodeling and Predicts Catheter Ablation Outcomes. *Jacc: basic translational science* vol 1.-no.3- 2016 :143-54.
41. Yu L., Ruifrok W.P., Meissner M., Bos E.M., van Goor H., Sanjabi B., van der Harst P., Pitt B., Goldstein I.J., Koerts J.A., van Veldhuisen D.J., Bank R.A., van Gilst W.H., Sillje H.H., de Boer R.A. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 2013;6:107e117.
42. Zick Y., Eisenstein M., Goren R.A. et al. Role of galectin-8 as a modulator of cell adhesion and cell growth. *Glycoconjugate J* 2004;19:517-526.