



## Роль галектину-3 у розвитку нефропатій

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(5):323-328. doi: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177409

**Резюме.** Метою огляду є аналіз даних літератури щодо ролі галектину-3 (Gal-3) у розвитку нефропатій. Проведено огляд наукової літератури за ключовими словами «галектини», «галектин-3», «функція галектину-3», «структура галектину-3», «хронічна хвороба нирок» з використанням як пошукової системи PubMed. Беручи до уваги дослідження, проведені в останні 10 років, проаналізовано 257 статей. Критерієм відбору статей для дослідження був їх тісний зв'язок із темою. Більш детально вивчено результати дослідження, висвітлені у 51 статті. У цьому огляді обговорюються загальні характеристики і функції Gal-3. У даний час є 15 різних галектинів, що були охарактеризовані та пронумеровані згідно з порядком їх відкриття. Gal-3 — це 32–35-кДа багатофункціональний лектиновий білок, що експресується епітеліальними, ендотеліальними клітинами і макрофагами. Gal-3 переважно секретується у цитоплазмі, однак може також секретуватися позаклітинно або внутрішньоядерно. Позаклітинний Gal-3 модулює важливі взаємодії між епітеліальними клітинами та позаклітинним матриксом і відіграє певну роль у ембріональному розвитку збірних проток нирок. Внутрішньоклітинний Gal-3 має важливе значення для виживання клітин завдяки його здатності блокувати власний апоптотичний шлях, а внутрішньоядерний Gal-3 сприяє проліферації клітин. Клітинна адгезія і проліферація за рахунок Gal-3 можуть перетворюватися на патологічні процеси, такі як фіброз і прогресування раку. Більш конкретну увагу зосереджено на ролі Gal-3 у виникненні та розвитку нефропатій. Проведено аналіз експериментальних та клінічних досліджень. Завдяки своєму функціональному характеру галектин-3 відіграє ключову роль в інтерстиційному фіброзі та прогресуванні хронічної хвороби нирок. Gal-3, ймовірно, не може бути використаний як діагностичний (скринінговий) біомаркер при хронічній хворобі нирок через відсутність чутливості та специфічності, але може мати потенціал для прогнозування прогресуючого зниження функції нирок.

**Ключові слова:** галектин-3; нефропатії; огляд

### Вступ

Галектин-3 (Gal-3) є членом близькоспорідненої родини лектинів, що виявляється в декількох типах епітеліальних і міелоїдних клітин. Цей розчинний білок відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах, у тому числі й у фіброзоутворенні, що призводить до хронічної хвороби нирок.

### Історія відкриття

Еволюційно галектини є  $\beta$ -галактозидзв'язуючими білками з доменом розпізнавання вуглеводів (carbohydrate recognition domain, CRD) приблизно у 130 амінокислот [1, 3]. Вперше виділені у 1976 році. У даний час є 15 різних галектинів, що були охарактеризовані та пронумеровані згідно з порядком їх відкриття (від

галектину-1 до галектину-15). У ссавців 15 членів родини галектинів ідентифіковані та класифіковані на три підтипи згідно зі структурою CRD: прототип, тандемний повторний тип і химерні галектини [3]. Невдавні дослідження виявили унікальні плейотропні та контекстно-залежні функції Gal-3, який є єдиним химерним галектином у ссавців, що містить один CRD, пов'язаний із незвичайним довгим N-термінальним доменом, який відображає нелектинозалежну активність [4, 5].

### Структура галектину-3

Gal-3 — це 32–35-кДа багатофункціональний лектиновий білок, що експресується епітеліальними, ендотеліальними клітинами та макрофагами [6].

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 6642667

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone +38 (050) 6642667

Full list of author information is available at the end of the article.

Gal-3 переважно секретується у цитоплазмі, однак може також секретуватися позаклітинно або внутрішньоядерно. Екстрацелюлярний Gal-3 взаємодіє через CRD [7, 8] з gal-галактозидними залишками декількох позаклітинних матриксів і глікопротеїнів клітинної поверхні (класична лектин-глікокон'югатна взаємодія) [9, 10]. Навпаки, взаємодії внутрішньоклітинного Gal-3 відбуваються за допомогою пептидно-пептидних асоціацій, опосередкованих його N-термінальним доменом, хоча на цьому рівні може бути залучений і CRD. Існує кілька відомих лігандів, включаючи різні глікозилізовані матричні білки (тобто ламінін, фібронектин і інтегрини) для Gal-3 [11].

Експресія Gal-3 у тканинах регулюється у великих кількостях під час ембріогенезу та розвитку, на відміну від дорослого життя, коли вона виявляється в різних епітеліальних клітинах, хрящах і кістках, а також у запальних клітинах [12].

### Функція галектину-3

Gal-3 регулює численні біологічні процеси через свій вуглеводний домен із використанням вуглеводнезалежних механізмів [13–18]. Вивчено роль Gal-3 у клітинному апоптозі, адгезії, міграції, ангиогенезі та запаленні [19].

Позаклітинний Gal-3 модулює важливі взаємодії між епітеліальними клітинами та позаклітинним матриксом і відіграє певну роль у ембріональному розвитку збірних проток нирок [20].

Навпаки, внутрішньоклітинний Gal-3 є важливим для виживання клітин завдяки його здатності блокувати власний апоптотичний шлях, тоді як внутрішньоядерний Gal-3 сприяє проліферації клітин. Клітинна адгезія і проліферація за рахунок Gal-3 можуть перетворюватися на патологічні процеси, такі як фіброз і прогресування раку.

У низці клінічних і експериментальних доказів галектин-3 залучений до фіброзу, серцевої недостатності, ожиріння, порушення метаболізму глюкози і раку. Галектин-3 також був залучений до патогенезу шлункового ремоделювання, інфекцій, різних автоімунних і запальних процесів [21–28].

Хоча більшість досліджень погоджуються з поглядом на Gal-3 як на маркер запалення і фіброзу, дослідження експериментальних моделей метаболічних розладів на тваринах дозволяють припустити, що підвищена експресія Gal-3 може бути частиною адаптивної реакції на пошкодження тканин, що сприяє розсмоктуванню запалення і протидіє хронізації запального процесу. Послідовно Gal-3-абляція індукує прозапальний фенотип, що характеризується підвищеною системною та панкреатичною запальною реакцією на метаболічні подразники і посилене пошкодження судинної та ниркової тканини, викликане діабетом і пов'язаними з ним розладами.

З огляду на ці міркування існує потреба у великих проспективних дослідженнях, що конкретно вивчають співвідношення плазмових рівнів Gal-3 з довгостроковими комбінаціями у хворих на цукровий діабет. Однак перш ніж досліджувати дію селективних інгібіторів

циркулюючого Gal-3 у хворих на цукровий діабет та без нього, необхідні подальші дослідження на моделях тварин, щоб визначити, чи є цей лектин посередником ушкоджень органів, простим спостерігачем або захисним агентом при даних хронічних станах і, отже, піддається він фармакологічній блокаді чи ні. Загалом, фактори, що беруть участь у визначенні кінцевого результату, який сприяє Gal-3, — це тип шкідливого стимулу, контекст пошкодження органів і клітинна локалізація.

Gal-3 регулює ріст клітин, проліферацію, диференціацію та запалення [29]. Однак при повторному ушкодженні тканини Gal-3 також виявляється тісно залученим у розвиток хронічного запалення (фіброгенез та рубцювання органів) [30].

Всередині клітини Gal-3 розподіляється між цитоплазмою та ядром залежно від типів клітин і умов [23]. Внутрішньоклітинно Gal-3 виявляється опосередковано через білково-білкову взаємодію, а не білково-вуглеводну. Він активує Akt [31, 32], інгібує або активує Erk 1/2 [23] і підвищує рівні  $\beta$ -катеніну [33] серед інших функцій залежно від оцінюваних типів клітин. У ядрі Gal-3 має вирішальне значення для сплайсингу пре-мРНК, оскільки він включений до сплайсоми шляхом зв'язування з малим ядерним рибонуклеопротеїном (snRNP) комплексу U1. Було також показано, що Gal-3 сприяє транскрипції певних генів або пригнічує її [22].

Внутрішньоклітинний Gal-3 є важливим білком для виживання клітин через його здатність блокувати власний апоптотичний шлях, в той час як у ядрі Gal-3 сприяє проліферації клітин через механізми, що не залежать від вуглеводів.

Позаклітинний Gal-3 модулює важливі взаємодії між епітеліальними клітинами і позаклітинним матриксом через його вуглеводний домен і відіграє важливу роль під час ембріонального розвитку збираючих каналців.

У кількох дослідженнях також показано, що Gal-3 відіграє важливу роль в альтернативній активації макрофагів, фагоцитозі макрофагів і кліренсі кінцевих продуктів глікірування [34–36]. Роль Gal-3 завдяки його функціональній різноманітності залишається спірною. Внутрішньоклітинний Gal-3 пригнічує активацію каспаз, аналогічну Bcl2. Однак позаклітинний Gal-3 може утворювати олігомери та зв'язуватися з рецепторами клітинної поверхні залежно від вуглеводів і сприяти апоптозу.

### Роль галектину-3 у нефрогенезі

Під час метанефросу, попередника дорослої нирки, Gal-3 виявляється в апікальних ділянках гілок сечоводу. Він також інтенсивно експресується в плодкових медулярних і сосочкових колекторних протоках обох цитоплазматичних і плазматичних мембран. Низькі рівні Gal-3 також виявляються в цитоплазмі клітин у дозрілих збірних протоках [37]. Пізніше він виявляється при дозріванні нирок плода у базальних ділянках медулярних збірних каналців [38]. Повідомляють про експресію Gal-3 на пізніх стадіях нефрогенезу, коли

його експресія обмежується зачатками сечоводів, таких як збірні протоки і сполучні сегменти дистальних каналців [39]. У нормальних дорослих нирках він обмежений колекторними каналцями.

### Роль галектину-3 у розвитку хронічної хвороби нирок

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є значною глобальною проблемою зі здоров'ям, на сьогодні відома лише невелика кількість терапевтичних варіантів, що уповільнюють її прогресування [40]. Поступове порушення ниркової функції виникає внаслідок тріади патологічних процесів: гломерулярного склерозу, тубулоінтерстиційного фіброзу і судинного склерозу [41]. Субклінічний тубулоінтерстиційний фіброз може бути важливим на ранніх стадіях ХХН. Патогенез ниркового інтерстиційного фіброзу зумовлений реорганізацією клітинних взаємодій із позаклітинним матриксом, активацією фіброblastів, запаленням і характеризується епітеліально-мезенхімальним переходом (ЕМП). ЕМП стимулюють цитокіни, такі як трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF- $\beta$ 1) або фактор росту сполучної тканини (CTGF) [42].

### Експериментальні та клінічні дослідження ролі галектину-3 у розвитку хронічної хвороби нирок

Дослідження проведено на дорослих самцях щурів лінії Wistar вагою 150 г із застосуванням інгібітора активності Gal-3 [43]. Першу групу тварин розподілено на дві підгрупи. Перша отримувала дієту з високим вмістом жирів (33,5%), друга — стандартну дієту (3,5% жиру) протягом 6 тижнів. Половина тварин кожної підгрупи приймала інгібітор активності Gal-3, модифікований цитрусовий пектин (EcoNugenics 100 мг/кг/день) у питній воді за той же період. Друга група щурів була розподілена на три підгрупи: контрольні щури, щури з частковою оклюзією висхідної аорти та щури з частковою оклюзією висхідної аорти, які одержували інгібітор Gal-3 100 мг/кг/день у питній воді. Досліджувалися фіброзні маркери (колаген, CTGF, TGF- $\beta$ ), епітеліально-мезенхімальні перехідні молекули (фібрoneктин,  $\alpha$ -гладком'язовий актин,  $\beta$ -catenin, E-cadherin), медіатор запалення (остеопоптин) і маркер пошкодження нирок (NGAL, молекула пошкодження нирок 1). Гістологічні спостереження нирок опасистих щурів і щурів із частковою оклюзією висхідної аорти вказували на розвиток тубулоінтерстиційного фіброзу. Отже, в експериментальних моделях помірного пошкодження нирок спостерігалось збільшення ниркової Gal-3-експресії паралельно з нирковим фіброзом, запаленням і пошкодженням нирок, в той час як ці зміни були попереджені блокадою Gal-3. Ці дані свідчать про те, що Gal-3 може стати новим індикатором молекулярних, гістологічних та функціональних змін на ранніх стадіях пошкодження нирок.

Дослідники [44] оцінювали зв'язок Gal-3 із клітинною травмою і регенерацією при ішемічній і токсичній гострій нирковій недостатності (ГНН). За допомогою імуногістохімії Gal-3 почав виділятися в проксималь-

них звивистих каналцях через 2 год після реперфузії. З 6 до 48 год автори також спостерігали Gal-3 у проксимальних прямих і дистальних каналцях і збірних протоках, а потім у макрофагах на пізніх стадіях регенерації. Таким чином, автори дійшли висновку, що виділення Gal-3 помітно регулюється як у ішемічних, так і в токсичних типах ГНН, що свідчить про те, що він може відігравати важливу роль при гострих травмах та у подальшій регенерації.

Макрофаги є основним клітинним типом у патогенезі фіброзу нирок. Gal-3 підвищується в експериментальній моделі прогресуючого фіброзу нирок (одностороння обструкція сечоводу). Його відсутність захищає від накопичення та активації міофіброblastів нирок і фіброзу, але його секреція макрофагами є важливою для активації фіброblastів нирок. У дослідженні [45] при прогресуючому фіброзі Gal-3 не тільки захищав ниркові каналці від хронічної травми, обмежуючи апоптоз, але й також призводив до посилення ремоделювання матриксу і послаблення фіброзу.

Повідомляється, що у мишей із дефіцитом Gal-3 розвинулася гломерулопатія з більш вираженим збільшенням протеїнурії, експресією гена позаклітинного матриксу і розширенням мезангіальних клітин, що були пов'язані з більш високим накопиченням гліколізованих кінцевих продуктів (Advanced Glycation End-Products, AGE) у ниркових клубочках. У свою чергу, це було пов'язано з відсутністю функціонуючих рецепторів Gal-3/AGE. Припускають, що у мишей із дефіцитом Gal-3/AGE-рецепторів діабетична гломерулопатія розвивалася швидше [24].

Крім того, морфологічна оцінка нирок у мишей без Gal-3 показала значний гломерулярний склероз із періодичними кислотними позитивними відкладеннями Шиффа в мезангії і потовщенням клубочкової базальної мембрани та капсули Боумена. Встановлено зв'язок між зниженим Gal-3 і більшою сприйнятливістю до AGE-індукованого ниркового захворювання, підвищеним рівнем AGE і сигналізації, а також змінними структурами AGE-рецепторів, що свідчить про те, що Gal-3 функціонує як рецептор AGE *in vivo*, забезпечуючи тим самим захист проти AGE-залежного пошкодження тканин. Досліджували [46] експресію Gal-3 у зразках ниркових біоптатів у хворих на діабетичну, мембранозну та IgA-нефропатію, гломерулонефрит і мінімальний нефротичний синдром. У нормальних людських нирках Gal-3 було виявлено тільки в дистальних каналцях. У біоптатах нирок, взятих у пацієнтів із діабетичною нефропатією, було значно більше Gal-3-позитивних клітин у клубочках, ніж у біоптатах, взятих у пацієнтів з іншими нефропатіями. Співвідношення Gal-3-позитивних клітин із загальною кількістю макрофагів у каналцях також значно збільшувалося при діабетичній нефропатії.

Kang et al. [47] обстежили 88 пацієнтів із СЧВ-нефритом для визначення експресії Gal-3 у ниркових тканинах хворих на СЧВ-нефрит. Експресію гломерулярного Gal-3 відзначали у 81,8% (72 із 88) пацієнтів з СЧВ. Рівні експресії Gal-3 корелювали з показниками гістологічної активності, титрами анти-dsDNA та рів-

нями комплексів 3 і 4. Ці дані свідчать про те, що Gal-3 може сприяти запальному процесу при СЧВ.

У хворих на цукровий діабет спостерігалася вірогідна кореляція між числом Gal-3-позитивних клітин в екскреції білків клубочків і сечі, але негативна — між числом Gal-3-позитивних клітин у клубочках і швидкістю регресії функції ниркових клітин. Ці результати свідчать про те, що інфільтрація Gal-3-позитивних клітин може відігравати важливу роль у прогресуванні діабетичної нефропатії, і ступінь експресії Gal-3 може бути предиктором несприятливого прогнозу.

Останніми роками в літературі дискутується питання про застосування Gal-3 у лікуванні ХХН. Повідомляється, що Gal-3 сприяє нефрогенезу та сильно експресується в зачатках сечоводу і його похідних. Крім того, повідомляється, що підвищений рівень Gal-3 пов'язаний з підвищенням ризиком зниження функції нирок і розвитком ХХН.

Результати дослідження вказують на те, що Gal-3 є потужним активатором фібробластів у нирках. Sun et al. [48] досліджували вплив AGE і розиглітазону на експресію і секрецію Gal-3 у культивованих ниркових мезангіальних клітинах людини. Розиглітазон підвищував експресію і секрецію Gal-3 залежним від дози способом — це свідчить про те, що він може відігравати певну роль у ренозахисті за допомогою регулювання Gal-3.

Результати проведених [49] досліджень показали, що Gal-3 захищає нирку від прогресуючого пошкодження через хронічну травму, модулюючи два важливих шляхи: трубчастий апоптоз і ремоделювання позаклітинного матриксу. Нирковий трубчастий епітеліальний клітинний апоптоз і подальша трубчаста атрофія є важливою причиною втрати нефронів, що викликає прогресуюче функціональне погіршення. Незалежно від того, чи пов'язана клітина з долею апоптозу або одужання після травми або важкого стресу, результат визначається балансом між проапоптотичними і антиапоптотичними факторами. Внутрішньоклітинний Gal-3 є вірогідно встановленим антиапоптотичним фактором, що може блокувати як внутрішні, так і зовнішні шляхи. Рівні експресії Gal-3 у нормальних нирках низькі. З настанням пошкодження, викликаного обструкцією сечоводу, трубчаста експресія Gal-3 різко підвищується протягом першого тижня. Хоча Gal-3 не є членом сімейства Bcl-2, він має значну структурну схожість із Bcl-2: обидва білки багаті на залишки проліну, гліцину й аланіну в їх NH<sub>2</sub>-термінальних доменах і містять послідовність Asp-Trp-Gly-Arg (NWGR) в кінці COOH, що є критичною для антиапоптотичних функцій. Крім того, Gal-3 може посилювати проліферацію епітеліальних клітин, що є важливим компонентом адаптивної відповіді при обструктивному пошкодженні нирок. Ядерний Gal-3, як відомо, є важливим регулятором клітинної проліферації через його здатність регулювати клітинний цикл і виступати як фактор заломлення мРНК. У сукупності ці дані підтверджують, що внутрішньоклітинна експресія Gal-3 підвищується в трубчастих клітинах під час хронічного пошкодження нирок, де вона, мабуть, функціонує як важливий фак-

тор виживання, блокуючи апоптоз і сприяючи проліферації трубчастих клітин. Антифіброзні ефекти Gal-3 можуть бути пов'язані зі збільшенням обороту позаклітинного матриксу.

На сьогодні є незначна кількість клінічних досліджень щодо можливого використання Gal-3 як маркера фіброзу. Зокрема, дослідження [50] показали, що профібротичні маркери (трансформуючий фактор росту B1, Gal-3) збільшувалися з наростанням ступеня активності пієлонефриту в дітей. Існує відповідність між зміною ультрасонографічного індексу у дітей з пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу та рівнем трансформуючого фактора росту B1 та Gal-3 щодо розвитку фібротичних змін: при збільшенні ренально-кортикального індексу відбувається збільшення рівня названих біохімічних маркерів на 38 та 45 % відповідно [51].

## Висновки

Існуюча література вказує, що Gal-3 є універсальною молекулою, яка служить модифікатором біологічної відповіді широкого спектра. Як наслідок, вона надає численні й іноді протилежні функції. Фізіологічне значення родини галектинів, в тому числі і галектину-3 (Gal-3), полягає в тому, що вони виступають як фактори сплайсингу пре-мРНК, регулятори клітинного циклу, клітинного росту й апоптозу, беруть участь в епітеліальному гомеостазі, а також розглядаються як регуляторні молекули, що впливають на різні стадії — від гострого до хронічного запалення і тканинного фіброгенезу.

У клінічних дослідженнях вони можуть бути використані як маркер диференціювання. Gal-3, ймовірно, не може бути використаний як діагностичний (скринінговий) біомаркер ХХН через відсутність чутливості та специфічності, але може мати потенціал для прогнозування прогресуючого зниження функції нирок. Gal-3 може прогнозувати пошкодження нирок за кілька років до того, як ХХН буде виявлено клінічно, що полегшить цілеспрямоване лікування та профілактику захворювань. Комерційні ж імунаналізи Gal-3 існують для застосування в клінічних лабораторіях, що робить можливим їх клінічне використання. Однак на сьогодні міжнародна стандартизація все ще відсутня.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1760(4):616-35. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020.
2. Vijayakumar S, Peng H, Schwartz GJ. Galectin-3 mediates oligomerization of secreted hensin using its carbohydrate-recognition domain. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Jul 1;305(1):F90-9. doi: 10.1152/ajprenal.00498.2012.
3. Desmedt V, Desmedt S, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? *Am J Nephrol*. 2016;43(5):305-17. doi: 10.1159/000446376.
4. Funasaka T, Balan V, Raz A, Wong RW. Nucleoporin Nup98 mediates galectin-3 nuclear-cytoplasmic trafficking. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Apr 26;434(1):155-61. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.052.

5. Hönig E, Schneider K, Jacob R. Recycling of galectin-3 in epithelial cells. *Eur J Cell Biol.* 2015 Jul-Sep;94(7-9):309-15. doi: 10.1016/j.jecb.2015.05.004.
6. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Oct;52(10):1413-23. doi: 10.1515/ccmlm-2014-0187.
7. Dange MC, Agarwal AK, Kalraiya RD. Extracellular galectin-3 induces MMP9 expression by activating p38 MAPK pathway via lysosome-associated membrane protein-1 (LAMP1). *Mol Cell Biochem.* 2015 Jun;404(1-2):79-86. doi: 10.1007/s11010-015-2367-5.
8. Thomas L, Pasquini LA. Extracellular Galectin-3 Induces accelerated oligodendroglial differentiation through changes in signaling pathways and cytoskeleton dynamics. *Mol Neurobiol.* 2019 Jan;56(1):336-349. doi: 10.1007/s12035-018-1089-6.
9. Iacobini C, Fantauzzi CB, Pugliese G, Menini S. Role of galectin-3 in bone cell differentiation, bone pathophysiology and vascular osteogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21;18(11). pii: E2481. doi: 10.3390/ijms18112481.
10. Itabashi T, Arima Y, Kamimura D, et al. Cell- and stage-specific localization of galectin-3, a  $\beta$ -galactoside-binding lectin, in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurochem Int.* 2018 Sep;118:176-184. doi: 10.1016/j.neuint.2018.06.007.
11. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):55-64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x.
12. Danella Polli C, Alves Toledo K, Franco LH, et al. Monocyte Migration Driven by Galectin-3 Occurs through Distinct Mechanisms Involving Selective Interactions with the Extracellular Matrix. *ISRN Inflamm.* 2013 Feb 25;2013:259256. doi: 10.1155/2013/259256.
13. Koca SS, Akbas F, Ozgen M, et al. Serum galectin-3 level in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2014 Feb;33(2):215-20. doi: 10.1007/s10067-013-2346-8.
14. Yabuta C, Yano F, Fujii A, Shearer TR, Azuma M. Galectin-3 enhances epithelial cell adhesion and wound healing in rat cornea. *Ophthalmic Res.* 2014;51(2):96-103. doi: 10.1159/000355846.
15. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Nov;351(2):336-43. doi: 10.1124/jpet.114.218370.
16. von Mach T, Carlsson MC, Straube T, Nilsson U, Leffler H, Jacob R. Ligand binding and complex formation of galectin-3 is modulated by pH variations. *Biochem J.* 2014 Jan 1;457(1):107-15. doi: 10.1042/BJ20130933.
17. Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology.* 2015 Feb;25(2):136-50. doi: 10.1093/glycob/cw111.
18. Thomas L, Pasquini LA. Galectin-3-Mediated Glial Crosstalk Drives Oligodendrocyte Differentiation and (Re)myelination. *Front Cell Neurosci.* 2018 Sep 12;12:297. doi: 10.3389/fncel.2018.00297.
19. Li LC, Li J, Gao J. Functions of Galectin-3 and Its Role in Fibrotic Diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Nov;351(2):336-43. doi: 10.1124/jpet.114.218370.
20. Bänfer S, Schneider D, Dewes J, et al. Molecular mechanism to recruit galectin-3 into multivesicular bodies for polarized exosomal secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 May 8;115(19):E4396-E4405. doi: 10.1073/pnas.1718921115.
21. Brittoli A, Fallarini S, Zhang H, Pieters RJ, Lombardi G. "In vitro" studies on galectin-3 in human natural killer cells. *Immunol Lett.* 2018 Feb;194:4-12. doi: 10.1016/j.imlet.2017.12.004.
22. Zhou W, Chen X, Hu Q, Chen X, Chen Y, Huang L. Galectin-3 activates TLR4/NF- $\kappa$ B signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression. *BMC Cancer.* 2018 May 22;18(1):580. doi: 10.1186/s12885-018-4461-z.
23. Haudek KC, Spronk KJ, Voss PG, Patterson RJ, Wang JL, Arnoys EJ. Dynamics of galectin-3 in the nucleus and cytoplasm. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Feb;1800(2):181-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.005.
24. Téllez-Sanz R, García-Fuentes L, Vargas-Berenguel A. Human galectin-3 selective and high affinity inhibitors. Present state and future perspectives. *Curr Med Chem.* 2013;20(24):2979-90.
25. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013 Oct;15(10):1095-101. doi: 10.1093/eurjhf/hft077.
26. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 2;60(14):1249-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.053.
27. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. 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 May;15(5):511-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs205.
28. Traber PG, Chou H, Zomer E, et al. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS One.* 2013 Oct 9;8(10):e75361. doi: 10.1371/journal.pone.0075361.
29. Chen SC, Kuo PL. The Role of Galectin-3 in the Kidneys. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 14;17(4):565. doi: 10.3390/ijms17040565.
30. Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, Sethi T. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3. *Transplantation.* 2012 Mar 15;93(5):477-84. doi: 10.1097/TP.0b013e318242f40a.
31. Kariya Y, Oyama M, Hashimoto Y, Gu J, Kariya Y.  $\beta$ 4-Integrin/PI3K signaling promotes tumor progression through the galectin-3-N-glycan complex. *Mol Cancer Res.* 2018 Jun;16(6):1024-1034. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0365.
32. Ruvolo PP. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Mar;1863(3):427-437. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.08.008.
33. Hu K, Gu Y, Lou L, et al. Galectin-3 mediates bone marrow microenvironment-induced drug resistance in acute leukemia cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *J Hematol Oncol.* 2015 Jan 27;8:1. doi: 10.1186/s13045-014-0099-8.
34. McLeod K, Walker JT, Hamilton DW. Galectin-3 regulation of wound healing and fibrotic processes: insights for chronic skin wound therapeutics. *J Cell Commun Signal.* 2018 Mar;12(1):281-287. doi: 10.1007/s12079-018-0453-7.
35. More SK, Chiplunkar SV, Kalraiya RD. Galectin-3-induced cell spreading and motility relies on distinct signaling mechanisms compared to fibronectin. *Mol Cell Biochem.* 2016 May;416(1-2):179-91. doi: 10.1007/s11010-016-2706-1.
36. Nishihara H, Shimizu F, Kitagawa T, et al. Identification of galectin-3 as a possible antibody target for secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Mar;23(3):382-394. doi: 10.1177/1352458516655217.
37. Savic J, Zeljkovic A, Bogavac-Stanojevic N, et al. Association of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and galectin-3 in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014 Oct;74(7):637-43. doi: 10.3109/00365513.2014.928944.
38. Bansal N, Katz R, Seliger S, et al. Galectin-3 and soluble ST2 and kidney function decline in older adults: the Cardiovascular Health Study (CHS). *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):994-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.022.
39. Iacoviello M, Aspromonte N, Leone M, et al. Galectin-3 serum levels are independently associated with microalbuminuria in chronic heart failure outpatients. *Res Cardiovasc Med.* 2015 Dec 14;5(1):e28952. doi: 10.5812/cardiovascmed.28952.
40. O'Seaghda CM, Hwang SJ, Ho JE, Vasan RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;24(9):1470-7. doi: 10.1681/ASN.2012090909.
41. Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jan;33(1):67-75. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300569.
42. Rahimian R, Béland LC, Kriz J. Galectin-3: mediator of microglia responses in injured brain. *Drug Discov Today.* 2018 Feb;23(2):375-381. doi: 10.1016/j.drudis.2017.11.004.
43. Martínez-Martínez E, Ibarrola J, Calvier L, et al. Galectin-3 Blockade Reduces Renal Fibrosis in Two Normotensive Experimental Models of Renal Damage. *PLoS One.* 2016 Nov 9;11(11):e0166272. doi: 10.1371/journal.pone.0166272.
44. Bertocchi AP, Campanhole G, Wang PH, et al. A Role for galectin-3 in renal tissue damage triggered by ischemia and reperfusion injury: Journal compilation. *Transpl Int.* 2008 Oct;21(10):999-1007. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00705.x.
45. Kinnon M, Farnworth SL, Hodkinson PS, et al. Regulation of Alternative Macrophage Activation by Galectin-3. *Alison C. J Immunol.* 2008 Feb 15;180(4):2650-8. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2650.
46. Kikuchi K, Tancharoen S, Ito T, et al. Potential of the angiotensin receptor blockers (ARBs) telmisartan, irbesartan, and candesartan for inhibiting the HMGB1/RAGE axis in prevention and acute treatment of stroke. *Int J Mol Sci.* 2013 Sep 13;14(9):18899-924. doi: 10.3390/ijms140918899.
47. Kang EH, Moon KC, Lee EY, et al. Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis. *Lupus.* 2009 Jan;18(1):22-8. doi: 10.1177/0961203308094361.

48. Sun Z, Ma Ch, Jin H, Yuan Y, Liu NF. Effects of advanced glycosylation end products and rosiglitazone on the expression and secretion of galectin-3 in human renal mesangial cells. *Chin Med J (Engl)*. 2009 May 5;122(9):1067-71.

49. Tampe D, Zeisberg M. Potential approaches to reverse or repair renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Apr;10(4):226-37. doi: 10.1038/nrneph.2014.14.

50. Tokarchuk NI, Odarchuk IV. The comparative characteristic of indicators of activity of inflammatory process with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(8):734-746. doi: 10.5281/zenodo.62073. (in Russian).

51. Tokarchuk NI, Odarchuk IV, Vyzhha YV, Antonec TI, Starinec LS. Characteristics of the galectin 3 indicators in pyelonephritis on the background of the vesiculo-uretral reflexes in children of early age. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2017;7(3):68-74. doi: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.11. (in Ukrainian).

Отримано/Received 15.07.2019

Рецензовано/Revised 30.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2019 ■

#### Information about authors

Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; ORCID ID: 0000-0001-7615-3466.

Nataliia Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID:0000-0003-3961-7529.

Olena Makarova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID: 0000-0003-3348-2440.

Dmytro Kolesnik, student of medical faculty 1, State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Сорокман Т.В., Попелюк Н.А., Макарова Е.В., Колесник Д.И.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

### Роль галектина-3 в розвитку нефропатій

**Резюме.** Цель обзора — анализ данных литературы о роли галектина-3 (Gal-3) в развитии нефропатий. Проведен обзор научной литературы по ключевым словам «галектины», «галектин-3», «функция галектина-3», «структура галектина-3», «хроническая болезнь почек» с использованием в качестве поисковой системы PubMed. Принимая во внимание исследования, проведенные в последние 10 лет, проанализированы 257 статей. Критерием для отбора статей для исследования являлась их тесная связь с темой. Более подробно изучены результаты исследования, освещенные в 51 статье. В этом обзоре обсуждаются общие характеристики и функции Gal-3. В настоящее время известны 15 различных галектинив, которые были охарактеризованы и пронумерованы в соответствии с порядком их открытия. Gal-3 — это 32–35-кДа многофункциональный лектиновый белок, который экспрессируется эпителиальными, эндотелиальными клетками и макрофагами. Gal-3 преимущественно секретируется в цитоплазме, однако может также секретироваться внеклеточно или внутриядерно. Внеклеточный Gal-3 модулирует важные взаимодействия между эпителиальными клетками и

внеклеточным матриксом и играет определенную роль в эмбриональном развитии собирательных протоков почек. Внутриклеточный Gal-3 имеет важное значение для выживания клеток вследствие его способности блокировать собственный апоптотический путь, а внутриядерные Gal-3 способствует пролиферации клеток. Клеточная адгезия и пролиферация за счет Gal-3 могут превращаться в патологические процессы, такие как фиброз и прогрессирование рака. Более конкретное внимание сосредоточено на роли Gal-3 в возникновении и развитии нефропатий. Проведен анализ экспериментальных и клинических исследований. Благодаря своему функциональному характеру галектин-3 играет ключевую роль в развитии интерстициального фиброза и прогрессировании хронической болезни почек. Gal-3, вероятно, не может быть использован как диагностический (скрининговый) биомаркер при хронической болезни почек из-за отсутствия чувствительности и специфичности, но может иметь потенциал для прогнозирования прогрессирующего снижения функции почек.

**Ключевые слова:** галектин-3; нефропатии; обзор

T.V. Sorokman, N.O. Popeliuk, O.V. Makarova, D.I. Kolesnik  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### The role of galectin-3 in the development of nephropathy

**Abstract.** The purpose of this review was to analyse literature on the role of galectin-3 (Gal-3) in the development of nephropathy. We searched for published and unpublished data using Pubmed as the search engine by the keywords: galectin, galectin-3, galectin-3 function, galectin-3 structure, chronic kidney disease, taking into consideration studies conducted in the last 10 years, citation review of relevant primary and review articles, conference abstracts, personal files, and contact with expert informants. The criterion for the selection of articles for the study was based on their close relevance to the topic, thus out of 257 analyzed articles, the findings of the researchers covered in 28 articles were crucial. In this review, we discuss the general characteristics and functions of galectin-3. There are now 15 different galectins, which were characterized and numbered according to their opening order. Gal-3 is a 32–35-kDa multifunctional lectin protein expressed by epithelial, endothelial cells and macrophages. Gal-3 is mainly secreted in the cytoplasm,

extracellularly or intranuclearly. The extracellular Gal-3 modulates important interactions between epithelial cells and the extracellular matrix and plays certain role in the embryonic development of kidney ducts. The intracellular Gal-3 is important for cell survival because of its ability to block its own apoptotic pathway, and intracellular Gal-3 promotes cell proliferation. Cell adhesion and proliferation due to Gal-3 can be transformed into pathological processes such as fibrosis and cancer progression. More specifically, we focus on the role of galectin-3 in the onset and development of nephropathies. The analysis of experimental and clinical studies is carried out. Due to its multifunctional character, galectin-3 plays a pivotal role in interstitial fibrosis and progression of chronic kidney disease. Gal-3 can probably not be used as a diagnostic (screening) biomarker for chronic kidney disease due to lack of sensitivity and specificity, but may have the potential to predict progressive renal dysfunction.

**Keywords:** galectin-3; nephropathy; review