

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»**

На правах рукописи

ОСОБЛИВАЯ МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГАЛЕКТИНА-3 У РЕЦИПИЕНТОВ
С ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
ВЕЛИКИЙ ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Страница
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ГАЛЕКТИН-3 У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Развитие осложнений после трансплантации почки и методы их диагностики	12
1.2 Малоинвазивные лабораторные технологии	15
1.3 Галектин-3: особенности структуры и биологическая роль	20
1.4 Результаты исследований галектина-3 у реципиентов солидных органов	24
1.5 Участие галектина-3 в повреждении и развитии фиброза нефротрансплантата	30
1.6 Перспективы клинического применения галектина-3 при трансплантации почки	35
1.7 Заключение	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование	40
2.2 Методы обследования пациентов	42
2.3 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов трансплантата почки	43

2.4 Измерение концентрации галектина-3	44
2.5 Определение прогностических характеристик лабораторного теста	45
2.6 Статистический анализ результатов исследования	45
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 В КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ	47
3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	47
3.2 Анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови у реципиентов почки	48
3.3 Определение связи уровня галектина-3 в сыворотке крови с клиническими и лабораторными данными	50
3.4 Сравнительный анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови и лабораторных показателей крови у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и без таковой	56
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ	59
4.1 Морфологическая характеристика биоптатов почки у реципиентов с дисфункцией трансплантата	59
4.2 Сравнительный анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии	62
4.3 Анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с интерстициальным фиброзом трансплантата	65

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ	68
5.1 Характеристика исходов дисфункции трансплантата у реципиентов почки	68
5.2 Сравнительный анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с неблагоприятным исходом дисфункции трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе) и без такового	69
5.3 Определение порогового значения и прогностических характеристик теста на галектин-3 в отношении развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантированной почки	71
ОБСУЖДЕНИЕ	75
ВЫВОДЫ	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время наиболее эффективным и экономически оправданным методом лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии остается трансплантация почки (ТП), поскольку позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни, а также снизить количество сердечно-сосудистых осложнений [1; 7; 23; 41; 133].

Совершенствование схем поддерживающей иммуносупрессивной терапии способствовало значительному улучшению результатов функционирования трансплантата почки в течение первого года после трансплантации. Однако показатели дисфункции трансплантата на длительных сроках наблюдения остаются высокими [13,18;107]. Для длительного функционирования нефротрансплантата необходимо обеспечение ранней диагностики посттрансплантационных осложнений и назначение своевременного лечения [11]. В настоящее время верификация патологии трансплантированной почки осуществляется инвазивным методом диагностики – пункционной биопсией, выполнение которой предусмотрено протоколами ведения реципиентов или продиктовано появлением признаков уже развившейся дисфункции нефротрансплантата вследствие иммунного или иного повреждения [3].

В связи с этим последние годы ведется активный поиск методов диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде с помощью малоинвазивных методов, в том числе с использованием молекулярных и генетических биомаркеров, а также их сочетаний [17;49]. К числу таких биомаркеров относится профиброгенный фактор галектин-3, который является β -галактозидсвязывающим белком с уникальной структурой полипептидных доменов. Особое значение галектин-3 имеет при развитии заболеваний, связанных с хроническим воспалением и фиброзом [91;108].

В ряде исследований было показано, что циркулирующий уровень галектина-3 у пациентов с хронической болезнью почек связан со снижением

функции почки [136,153]. У реципиентов почки повышенная экспрессия галектина-3 наблюдается при воспалении, фиброзе и дегенеративных изменениях трансплантата, приводящих к нарушению его функции [32]. Активации провоспалительных факторов при этом способствует участие галектина-3 в хемотаксисе макрофагов и взаимодействие с моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 (MCP-1) [80].

Одной из перспективных терапевтических стратегий для лечения хронических заболеваний почек является ингибирование галектина-3. Использование как природных (цитрусовый пектин), так и фармакологических (GCS-100, HN1-1) ингибиторов галектина-3 в экспериментальных моделях повреждения почек позволило улучшить функцию клубочковой фильтрации и регенерацию канальцев [19; 78;98].

Все это позволяет рассматривать галектин-3 не только как перспективный диагностический маркер повреждения нефротрансплантата, но и как потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения развития посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки.

Цель исследования

Улучшение клинических результатов трансплантации почки путем обоснования роли галектина-3 для прогнозирования исходов дисфункции трансплантата.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать уровень галектина-3 у реципиентов почки и определить его связь с клиническими и лабораторными данными
2. Оценить концентрацию галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и без таковой

3. Провести сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии, верифицированной по результатам морфологического исследования

4. Провести сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (хроническая дисфункция трансплантата и/или переход на гемодиализ) дисфункции трансплантата

5. Определить пороговое значение и прогностические характеристики теста на галектин-3 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки

Научная новизна

Впервые изучено содержание галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата.

Новыми являются данные о связи концентрации галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата с лабораторными показателями нарушения функции почки, такими как креатинин и мочевины, и расчетным показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Новыми являются данные о концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии, верифицированной по результатам морфологического исследования.

Впервые установлена связь концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с риском неблагоприятного исхода после трансплантации (развитие хронической дисфункции трансплантата и/или потребность в гемодиализе).

Теоретическая и практическая значимость

Данные об изменении уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и его связи с такими показателями почечной функции, как концентрация креатинина крови и скорость клубочковой

фильтрации, могут указывать на вовлеченность галектина-3 в патогенез посттрансплантационных осложнений и быть использованы для разработки новых подходов к диагностике и лечению патологии нефротрансплантата.

Важным для практического использования является рассчитанный прогностически значимый пороговый уровень экспрессии галектина-3 в отношении развития неблагоприятного исхода после трансплантации почки (хроническая дисфункция трансплантата или возврат на гемодиализ).

Рассчитанный пороговый уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки может иметь практическое значение в качестве прогностического индикатора в отношении развития неблагоприятного исхода состояния нефротрансплантата для своевременной коррекции иммуносупрессивной терапии и/или показанием для выполнения внеплановой биопсии.

Методология и методы исследования

В исследовании представлены результаты анализа концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов при нарушении функции почечного трансплантата и у здоровых лиц. Забор образцов крови для анализа уровня галектина-3 производили в день взятия биопсии и других рутинных лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

Охарактеризована связь концентрации галектина-3 с клиническими и лабораторными показателями, в том числе характеризующими функцию почек (креатинин, мочевины, скорости клубочковой фильтрации, протеинурия). Исследована зависимость концентрации галектина-3 с характером патологии трансплантированной почки, определенным на основании морфологического исследования образцов биоптатов, и связь с развитием неблагоприятного исхода (хроническая дисфункция трансплантата и/или переход на гемодиализ) дисфункции трансплантата.

Для определения концентрации галектина-3 использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Для анализа и обобщения результатов настоящего исследования применялись методы параметрической и непараметрической статистики, что обусловлено особенностями распределения значений исследуемых величин.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Концентрация галектина-3 у реципиентов почки выше, чем у здоровых лиц и коррелирует с концентрацией креатинина, показателем расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата и эритроцитами в моче.
2. Концентрация галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата достоверно выше, чем у реципиентов без таковой; уровень галектина-3 при остром клеточном, остром гуморальном отторжении и интерстициальным фиброзе достоверно отличается от такового у реципиентов почки с нормальной функцией трансплантата.
3. Уровень галектина-3 выше у реципиентов с неблагоприятным исходом дисфункции трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата /или переход на гемодиализ) по сравнению с реципиентами без такового
4. Повышенный уровень галектина-3 в крови является прогностически значимым в отношении развития неблагоприятного исхода у реципиентов с дисфункцией трансплантата.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (138 образцов сыворотки крови, полученные от реципиентов, среди которых - 91 пациент с дисфункцией трансплантата и 47 – с нормальной функцией)

с использованием современных и стандартизированных методов исследования и статистической обработки.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме «Биомаркеры фиброза трансплантируемой почки: клинические, морфологические, биохимические корреляции и роль в улучшении отдаленного прогноза реципиентов»

Апробация работы состоялась 26.07.2024 г. на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на VI Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2023 г.), на XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 2024 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в хирургическом отделении №1, в отделе регуляторных механизмов в трансплантологии, в клинικο-диагностической лаборатории и лаборатории иммунологического мониторинга ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также в

учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла сбор материала для исследования, выполнила определение концентрации галектина-3 методом иммуноферментного анализа. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения, 5 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 155 источников, из них 18 отечественных и 137 зарубежных. Работа изложена на 101 странице машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1. ГАЛЕКТИН-3 У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Развитие осложнений после трансплантации почки и методы их диагностики

Совершенствование схем иммуносупрессивной терапии и развитие методов диагностики отторжения позволили значительно улучшить показатели выживаемости трансплантата у реципиентов почки [44;84]. Однако, выживаемость аллотрансплантата в отдаленный период по-прежнему остается серьезной проблемой [138].

С целью предотвращения отторжения трансплантата в посттрансплантационном периоде всем реципиентам почки проводится иммуносупрессивная терапия. В ее состав входят: гормональные стероидные препараты, ингибиторы кальциневрина, антиметаболиты, ингибиторы mTOR. Однако, данные препараты вызывают множество побочных эффектов, таких как посттрансплантационный диабет, артериальная гипертензия, инфекция и гиперлипидемия [26;44].

Основным средством иммуносупрессивной терапии у реципиентов солидных органов являются ингибиторы кальциневрина. Такролимус обладает более выраженным эффектом, чем циклоспорин А [33]. Этот препарат подавляет клеточный и гуморальный иммунный ответ с помощью различных механизмов, основным из которых является ингибирование кальциневрина [56; 102]. Клинически важными особенностями применения такролимуса являются его токсичность и существенные различия в фармакокинетике и фармакодинамике у разных групп пациентов.

В связи с этим очевидна необходимость индивидуального подхода к применению лекарственных средств. Открытие новых препаратов, обладающих менее токсичными свойствами, имеет большое значение [81;109].

Фиброз развивается вследствие повреждения аллотрансплантата, которое может быть вызвано как иммуноопосредованными, так и неиммунно-опосредованными причинами. Развитию фиброза трансплантата в отдаленные сроки способствуют перенесенные кризы отторжения, сопутствующие заболевания, среди которых выделяют сахарный диабет, нарушение липидного обмена, инфекции, а также нефротоксичность самих иммуносупрессивных препаратов [122; 148]. Фибротические изменения в трансплантированной почке приводят к дисфункции вследствие структурных и функциональных изменений. В ответ на повреждение происходят процессы ремоделирования тканей и, если повреждение приобретает хронический характер, что нередко встречается после трансплантации, результатом является фиброзирование тканей [120]. Для выявления степени повреждения и оценки функции почек используют различные методы диагностики.

В настоящее время для оценки изменений в трансплантате почки используется биопсия, которая позволяет определить характер повреждения почки и скорректировать дальнейшую тактику лечения. Биопсию, как правило, назначают по показаниям при уже имеющихся клинических признаках нарушения нефротранспланта, однако в некоторых центрах биопсия включена в протоколы программы наблюдения. Морфологическое исследование биоптатов позволяет выявить субклинические хронические патологии и оценить прогрессирование фиброза почек. Оценка результатов биопсии аллотрансплантата почки по классификации Banff позволяет точно прогнозировать выживаемость трансплантата [20;92]. Однако, как у инвазивного метода диагностики, биопсия почки имеет ряд недостатков, среди которых необходимость госпитализации пациентов и риск развития кровотечений, кроме того диагностика осложнений на начальных стадиях затруднительна вследствие не выраженности гистологических изменений. В связи с этим остается актуальным поиск неинвазивных методов диагностики патологии нефротранспланта [83].

Одним из новых ультразвуковых методов диагностики является транзитная эластография (ТЕ), которая успешно применяется для оценки

степени фиброза печени. В работе Nakao et al. установлено, что данный метод может быть использован и для оценки жесткости паренхимы трансплантата почки [53]. Жесткость паренхимы нефротрансплантата при этом прямо пропорциональна степени фиброза и обратно пропорциональна функции почек. Оценка жесткости паренхимы трансплантата почкис помощью ТЕ может быть полезна для выявления реципиентов с хроническим отторжением, что позволит сократить количество биопсий. Однако, данный метод показал свою эффективность только при уже выявленном фиброзе почек и не может быть использован для ранней диагностики нарушений функции нефротрансплантата. Первые результаты оценки фиброза в трансплантированной почке методом ТЕ показали, что при наличии фиброза изменение жесткости почечной ткани менее выражено, чем в печени. Что может свидетельствовать о недостаточной чувствительности данного метода для выявления признаков фиброза в нефротрансплантате [53].

Другим перспективным методом диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ) почки. МРТ играет важную роль в оценке состояния аллотрансплантата почки при выявлении сосудистых нарушений, а также повреждения паренхимы. Различные методики МРТ направлены на то, чтобы дифференцировать причины возникновения дисфункции, а также оценить степень интерстициального фиброза или атрофии канальцев (IFTA), что в настоящее время оценивается с помощью биопсии [42].

Было показано, что магнитно-резонансная релаксометрия (MRR), основанная на измерении времени релаксации T1 и T2 при 1,5 и 3 Tesla, соответственно, может быть использована для неинвазивной оценки изменений паренхимы почки у пациентов с дисфункцией трансплантата. Хотя магнитно-резонансная релаксометрия (MRR) часто используется при исследовании других органов (например, МРТ сердца) для оценки отека или фиброза, использование методики при исследовании трансплантата все еще относительно редко [135].

Другим перспективным методом МРТ является диффузионно-взвешенная визуализация (DWI). DWI-метод визуализации, основанный на количественной

оценке броуновского движения молекул воды во внеклеточном пространстве. Диффузионно-взвешенная визуализация -общий термин, который охватывает все диффузионные методики получения изображений, включая DTI (диффузионно-тензорное изображение). С помощью DTI можно получить дополнительную информацию о микроструктуре тканей путем измерения диффузии в трех пространственных направлениях и количественно определяется с помощью фракционной анизотропии (FA). Также данный метод особо чувствителен к изменениям на клеточном уровне.

Для измерения DWI используют количественный коэффициент диффузии (ADC) в тканях. ADC рассчитывается по диффузионно-взвешенным изображениям и с использованием различных b факторов, измеряющих степень диффузионного взвешивания.

Предыдущие исследования показывают, что DWI особенно чувствительна при исследовании изменений в почечной интерстиции, таким как фиброз почек, клеточная инфильтрация или отек. Что касается фиброза почек, предыдущие исследования неизменно демонстрировали отрицательную корреляцию между значениями ADC и степенью фиброза. Помимо снижения перфузии и канальцевого кровотока, это является результатом отложения фиброзного матрикса в интерстиции, уменьшающего броуновское движение молекул воды при столкновении [47;100].

1.2 Малоинвазивные лабораторные технологии

Для снижения частоты применения инвазивных диагностических процедур проводятся многочисленные исследования по изучению концентрации биомаркеров в крови и других биологических жидкостях реципиентов солидных органов для диагностики и прогнозирования развития посттрансплантационных осложнений. Особый интерес могут представлять биомаркеры и в качестве терапевтических мишеней [3].

Рутинными клиническими методами при оценке функции почек являются измерение креатинина в сыворотке крови, расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), суточного диуреза, выявление белка или эритроцитов в моче. Однако на ранней стадии фиброза почек эти параметры могут оказаться малоэффективными, поскольку выявляются только при нарушении функции почек, поэтому выраженный фиброз может быть обнаружен у реципиентов с относительно нормальными значениями рСКФ. Кроме того, концентрация сывороточного креатинина зависит от ряда факторов, не связанных с функцией почек, таких как возраст, пол, мышечную массу, уровень гидратации, прием лекарств и потребление белка [126].

Один из активно изучаемых биомаркеров - галектин-3 (Gal-3), растворимый β -галактозидсвязывающий лектин, состоящий из 250 аминокислот, который играет основную роль в развитии фиброза, воспаления, восстановлении тканей и клеточной пролиферации [62]. Галектин-3 продуцируется в различных органах (почках, легких, желудке, толстой кишке, матке и т.д.) и принимает участие во множестве биологических процессов: дифференцировка и апоптоз клеток, сплайсинг пре-мРНК, ангиогенез и др. Что позволяет предположить потенциальное значение галектина-3 и в регуляции патологических процессов. Так установлено, что галектин-3 играет важную роль в патогенезе хронических заболеваний, связанных с воспалением и фиброзом [38;55;78].

Трансформирующий фактор роста - бета (TGF- β)

TGF- β представляет собой белок, оказывающий различные биологические эффекты. Он участвует в процессах деления и дифференцировки клеток, пролиферации и апоптоза, а также стимулирует продукцию миофибробластами белков внеклеточного матрикса. Три изоформы TGF- β , обнаруженные у млекопитающих — трансформирующий фактор роста 1-го типа (TGF- β 1), трансформирующий фактор роста 2-го типа (TGF- β 2) и трансформирующий

фактор роста 3-го типа (TGF- β 3), имеют 70-82% сходства в составе аминокислот и выполняют схожие функции. TGF- β 3 в основном обнаруживается в мезенхимальных клетках, тогда как TGF- β 1 экспрессируется в эндотелиальных, кроветворных и клетках соединительных тканей. TGF- β 2 экспрессируется в клетках эпителия, нейронов и соединительной ткани. Наиболее распространенной изоформой, которая может продуцироваться всеми типами клеток почек, является TGF- β 1 [28].

Ген TGF- β характеризуется высокой степенью полиморфизма, которая может быть связана с генетически обусловленной активностью данного белка при патологических процессах. Установлено, что вероятность развития хронической дисфункции трансплантата почки связана с повышенной экспрессией TGF- β 1 [14].

В исследовании Шевченко О.П. и др. была показана диагностическая роль TGF- β 1 в развитии дисфункции трансплантата почки. Авторами установлено, что TGF- β 1 является цитокином, стимулирующим продуцирование коллагена фибробластами с последующими структурными изменениями трансплантата и развитием дисфункции. [9].

МикроРНК

К числу биомаркеров, которые могут быть индикаторами осложнений после трансплантации почки, относятся МикроРНК(miRNAs)- группа малых (20-23 нуклеотидов) эндогенных некодирующих РНК, которые обладают способностью регулировать процесс трансляции или непосредственно разрушать гены-мишени, связываясь с определенными участками нуклеотидных последовательностей [140]. Из-за своей способности регулировать гены-мишени, микроРНК играют ключевое значение в различных клеточных процессах, таких как дифференцировка клеток, пролиферация и апоптоз. В последнее время растет количество данных о роли микроРНК в регуляции функции сердца и прогрессировании сердечной недостаточности [140].

MiRNAs были идентифицированы как важный регулятор повреждения сердца, вызванного ишемией. В исследовании Song Z et al. было изучено влияние галектина-3, miR-27-3p и индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 α) на выживаемость клеток и их гибель при ишемическом повреждении миокарда. Полученные автором результаты показали, что уровень экспрессии miR-27-3p в миокарде уменьшается во время гипоксии. Увеличение экспрессии miR-27-3p и HIF-1 α , снижало индуцированное ишемией повреждение миокарда. В то же время, увеличение концентрации галектина-3 приводило к подавлению защитной функции miR-27-3p при ишемии кардиомиоцитов, а понижение уровня miR-27-3p усиливало клеточное повреждение миокарда [143].

Meiqi Zhang et al. изучали miR-27b при гипертрофии миокарда *in vivo* и *in vitro*. Было установлено, что уровень экспрессии miR-27b снижен у мышей с гипертрофией миокарда. Показано, что функциональная способность сердца у животных с гипертрофией миокарда может быть восстановлена за счет увеличения уровня экспрессии miR-27b. Как в клеточных культурах (*in vitro*), так и в живых организмах (*in vivo*) уменьшение концентрации галектина-3 значительно снижало степень гипертрофии сердечной мышцы. Высказано предположение, что галектин-3 является мишенью для miR-27b, который может применяться для предотвращения дисфункции сердечной мышцы и гипертрофии миокарда, так как способствует снижению уровня экспрессии галектина-3 [3, 96].

В исследовании El-Kott et al. показано, что апоптоз, индуцированный ресвератролом, в раковых клетках связан с повышенным уровнем miR-424-3p, которая подавляет экспрессию галектина-3 [137].

Некоторые miRNAs регулируют сигнальные пути, важные для воспаления и развития фиброза, включая передачу сигналов TGF- β и PDGF. Уровни MiRNAs стабильны в плазме и моче, что делает их интересными для исследования. В моче реципиентов с установленным ИФ/ТА были обнаружены более низкие значения miR-200b, miR-211, miR-204 и более высокие значения miR-21 и miR-142. При биопсии почек также было обнаружено изменение профиля miRNA [126].

Фактор роста тромбоцитов (PDGF)

Семейство PDGF состоит из четырех изоформ (PDGF-A, -B, -C и -D) и двух рецепторных цепей (PDGFR- α и - β), которые экспрессируются большинством клеток в почках. PDGF регулирует многочисленные патофизиологические процессы, в том числе связанные с фиброзированием почек [119].

Было показано, что нерегулируемая гиперактивность рецептора β фактора роста тромбоцитов (PDGFR- β) в мезенхимальных клетках почек мышей приводит к патологической пролиферации мезангиальных клеток и интерстициальных фибробластов. В результате происходит переключение фенотипа в сторону миофибробластов, что приводит к мезангиальному склерозу, интерстициальному фиброзу и снижению СКФ [106].

PDGF экспрессируются в мезенхимальных клетках почек, а при повреждении - в эпителиальных и инфильтрирующих клетках. Они оказывают аутокринное и паракринное воздействие на мезенхимальные клетки, содержащие рецепторы PDGF, то есть мезангиальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов, которые играют важную роль в прогрессировании заболеваний почек. PDGF опосредует активацию, пролиферацию и миграцию мезенхимальных клеток. Эти действия определяют основную роль PDGF в патологии почек, особенно при мезангиопролиферативном гломерулонефрите и интерстициальном фиброзе [85].

Результаты экспериментальных исследований Ostendorf et al., в которых изучали роль PDGF в развитии тубулоинтерстициального фиброза показали, что одна неделя инъекций высокой дозы PDGF-BB индуцировала пролиферацию интерстициальных фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты, фиброз и апоптоз клеток [113].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Семейство фактора роста эндотелия сосудов представляет собой группу белков, которые экспрессируются на различных клетках для стимуляции ангиогенеза [3].

В работе Kinashi et al. изучали возможный механизм сигнального пути TGF- β -VEGF-C, где TGF- β усиливает выработку VEGF-C в клетках проксимальных канальцев почек, в макрофагах и мезотелиальных клетках, что приводит к лимфангиогенезу, который развивается при фиброзе почек. При увеличении в клетках VEGF-C происходит рост лимфатических эндотелиальных клеток, что способствует процессу лимфангиогенеза.[87].

В исследовании Zhang et al. была выявлена положительная корреляция между лимфангиогенезом, индуцированным VEGF, и инфильтрацией макрофагами, что в последствии приводит к развитию фиброза [94].

1.3 Галектин-3: особенности структуры и биологическая роль

Галектины представляют собой семейство гликансвязывающих белков, которые были названы и классифицированы в 1994 году с учетом их родства к β -галактозидам и значительного сходства последовательностей в углеводсвязывающих доменах (CRD, carbohydrate recognition domain) [15;43], благодаря чему галектины принимают участие в различных биологических процессах (активации провоспалительных факторов, индукции адгезии, фагоцитозе нейтрофилов и макрофагов, сплайсинге пре-мРНК и др.) [130].

Галектин-3 состоит из 251 аминокислотного остатка и имеет молекулярную массу 29-35 кДа. Этот белок экспрессируется геном LGALS3 14 хромосомы(локус14q21q22).

У млекопитающих на сегодняшний день выявлено 16 типов галектинов. Они разделены на три группы в соответствии с организацией полипептидных

доменов: гомодимеры, содержащие по одному домену распознавания углеводов(CRD) в каждой субъединице; tandemные, которые представляют собой мономеры, содержащие два CRD, соединенных линкерной последовательностью и химерные, содержащие С-концевой CRD, присоединенный к большой повторяющейся последовательности, и N-концевой домен [29; 125].

Галектин-3 имеет уникальную структуру полипептидных доменов, его химерная и специфическая структура включает CRD, углеводсвязывающий полипептидный домен, который способен взаимодействовать с различными белками, содержащими углеводы. Это взаимодействие инициирует активацию множества сигнальных каскадов. Коллагеноподобная последовательность связывает CRD с N-концевым доменом представляет собой девять коллагеноподобных фрагментов, богатых пролином и глицином, расщепляемых матриксной металлопротеазой. N-концевой домен играет ключевую роль в реализации биологической активности галектина-3. Этот домен имеет два сайта, где фосфорилируются серины [3].

Галектин-3 - это белок, который обладает уникальными свойствами взаимодействия с другими белками. Его способность связывать белки происходит двумя способами: углевод-зависимым и независимым. Через свой С-концевой CDR домен галектин-3 способен соединяться с гликоконъюгатами, содержащими N-ацетиллактозамин. Это взаимодействие играет важную роль в различных биологических процессах. Благодаря N-концевому домену происходит процесс мультимеризации. N-концевой домен галектина-3 обладает способностью внутриклеточного связывания с белками и чувствительностью к протеолизу со стороны матриксных металлопротеиназ. Данные особенности галектина-3 определяют его биологические свойства [95].

Экспрессируется галектин-3 в различных типах тканей: его можно обнаружить как в эпителиальных, так и в эндотелиальных клетках, а также в ряде иммунных клеток и сенсорных нейронах [46; 103]. На начальных стадиях эмбрионального развития наиболее высокий уровень экспрессии галектина-3

в тканях и локализован преимущественно в таких органах, как почки и печень, а также в эпителиальных клетках и хондроцитах. [48; 114].

Локализуется галектин-3, преимущественно, в цитоплазме, но также в небольших количествах может быть обнаружен в ядре клеток. Кроме того, он секретируется на поверхность клетки и в биологические жидкости. Обнаружены противоположные эффекты галектина-3 в зависимости от его локализации: внеклеточное расположение вызывает апоптоз клеток, а внутриклеточно он защищает клетки от их гибели [103].

Существует взаимосвязь между внутри и внеклеточным уровнем галектина-3, которая определяет его способность индуцировать рост и дифференцировку клеток, а также ингибировать эти процессы [105]. Галектин-3 играет важную роль в борьбе с патогенами и способствует защите организма от них. По отношению к макрофагам и моноцитам он обладает хемотаксическими свойствами, которые способствуют усилению провоспалительных сигналов. Помимо этого, галектин-3 принимает участие в фагоцитозе нейтрофилов и макрофагов, способствует адгезии нейтрофилов и активации провоспалительных факторов лейкоцитов [3,64].

Галектин-3 в ядре клеток играет важную роль в процессах сплайсинга мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота), а также в регуляции транскрипции генов. Внутриклеточный галектин-3 необходим для сохранения жизнеспособности клеток, поскольку он взаимодействует с некоторыми компонентами сигнальных путей, включая ген K-Ras, активированный гуанозин-5'-трифосфатом (GTP) и с противоапоптотическим белком (Bcl-2). Противоапоптотическое действие цитоплазматического галектина-3 реализуется путем связывания со специфическим фосфолипид-связывающим и Ca^{2+} -зависимым белком-синексином. Образовавшийся при этом комплекс способствует проникновению в митохондрии, где галектин-3 взаимодействует с Bcl-2, что приводит к стабилизации митохондриальной мембраны и блокированию высвобождения цитохрома C [48].

Внеклеточно расположенный галектин-3 играет ключевую роль при адгезивном взаимодействии внеклеточного матрикса и эпителиальных клеток. Однако, имеются данные о том, что внеклеточно галектин-3 индуцирует гибель Т-клеток [104].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод об участии галектина-3 в многочисленных процессах, как физиологических, так и патологических. Этот белок играет роль в таких процессах, как клеточный рост и дифференциация, апоптоз, развитие воспалительных реакций и образование фиброзной ткани [39;103].

Исследования показывают, что у лиц, страдающих от заболеваний, связанных с воспалением, таких как ревматоидный артрит и хронический рецидивирующий васкулит, а также при наличии атеросклероза, наблюдается увеличение концентрации галектина-3 в плазме крови. Это может быть обусловлено процессами, вызванными провоспалительными свойствами галектина-3. Среди таких процессов выделяют стимуляцию миграции иммунных клеток в область воспаления, повышение адгезии лейкоцитов к стенкам сосудов и их адгезии к ламинину [70].

Процесс, называемый сплайсингом пре-мРНК, является важным этапом в экспрессии генов, в ходе которого в ядре незрелая пре-м РНК превращается в зрелую мРНК, где происходит процесс трансляции белков клетки. Процесс, известный как сплайсинг, представляет собой ко-транскрипционный процесс, при котором из молекул пре-мРНК удаляются некодирующие фрагменты, известные как интроны, а кодирующие участки, называемые экзонами, объединяются [121].

Для того чтобы оценить роль галектина-3 в процессинге пре-мРНК в бесклеточной системе, были проанализированы критерии уменьшения и восстановления активности сплайсинга. В результате исследования было установлено, что галектин-3 является одним из белков, которые участвуют в ядерном сплайсинге пре-мРНК. Вместе с тем, нарушение процесса сплайсинга пре-мРНК может привести к различным заболеваниям человека, которые могут быть модифицированы [129].

В рамках другого исследования, посвященного определению внутриклеточного расположения галектина-3, было установлено, что этот маркер является фактором сплайсинга. Иммунофлуоресцентная микроскопия выявила наличие включений в ядерных структурах, в которых содержится как галектин-3, так и известные факторы сплайсинга (SC35 и snRNPs). Ученые предположили, что доменная структура галектина-3, особенно его гомологичный CRD домен, необходим для активности сплайсинга. Экспериментальные данные продемонстрировали, что изолированный CRD домен галектина-3 способен восстанавливать активность сплайсинга в системе, обедненной галектином, хотя целостная структура галектина-3 проявляла в 10 раз более высокую эффективность в восстановлении сплайсинга по сравнению с любым из CRD доменов по отдельности [115].

Установлено, что добавление богатого пролином и глицином N-концевого домена галектина-3 к комплексу для сплайсинга приводило к дозозависимому ингибированию активности сплайсинга и сопутствующему блокированию образования активных сплайсосом. Тогда как интактный галектин-3 или его С-концевой домен не влияли на активность сплайсинга или образование сплайсосом. Это определяет влияние N-концевого домена на сплайсинг пре-мРНК и предполагает, что галектин-3 образует олигомеры или взаимодействует с другими компонентами сплайсинга [124].

1.4 Результаты исследований галектина-3 у реципиентов солидных органов

Исследования показывают, что в процессе деления фибробластов галектин-3 перемещается из цитоплазмы в ядро клетки, что наряду с увеличением уровня его экспрессии, может свидетельствовать о роли галектина-3 в процессах пролиферации клеток. Активация и пролиферация фибробластов, находящихся в неактивном состоянии, инициируется под воздействием

галектина-3, который экспрессируется в зоне поврежденных тканей [73]. Активация фибробластов стимулирует синтез белков цитоскелета COL1A1 (collagen type I alpha 1 chain) и α SMA (smooth muscle alpha-actin), что приводит к развитию фибrotических изменений. Имеются сведения о том, что галектин-3 может опосредованно индуцировать разрушение компонентов внеклеточного матрикса через взаимодействие с матриксными металлопротеиназами [52].

Галектин-3 обладает способностью к хемотаксису по отношению к моноцитам и макрофагам, что активизирует фагоцитоз и способствует выделению цитокинов, включая интерлейкин-1 (IL-1). Выявлено, что галектин-3 способен взаимодействовать с тканевыми базофилами, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления и способствует развитию гиперчувствительных реакций. Также было продемонстрировано, что галектин-3 играет роль в ангиогенезе и в формировании атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах [3, 52].

Экспрессия галектина-3 наиболее выражена в легких, селезенке, желудке, надпочечниках, матке и клетках иммунной системы, особенно при онкологических заболеваниях [59]. В меньшей степени он экспрессируется в сердце, печени, почках, головном мозге и поджелудочной железе [10]. В ходе исследований было продемонстрировано изменение уровня галектина-3 в плазме крови у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [65], дисфункциями органов дыхания [97] и печени [123], что позволяет предположить его возможную диагностическую значимость.

В ряде исследований продемонстрировано, что галектин-3 обладает значительным диагностическим потенциалом в качестве биомаркера, связанного с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности (СН). Уровень экспрессии галектина-3 возрастает при развитии фиброза и уменьшается при назначении терапии. Анализ уровня данного биомаркера у пациентов с сердечной недостаточностью может также служить для выявления тех, кто находится в группе повышенного риска повторной госпитализации [60;65;142].

В исследовании, проведенном Щукиным Ю.В. и соавт., была установлена патогенетическая значимость галектина-3 в патологии сердечной недостаточности. Концентрация галектина-3 в крови исследуемых пациентов была связана со степенью выраженности хронической сердечной недостаточности и коррелировала с уровнями маркеров, указывающих на воспалительные процессы и окислительный стресс [16].

В другом исследовании было продемонстрировано, что уровень галектина-3 в плазме крови увеличивается пропорционально степени сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца [4]. А также установлено, что уровень галектина-3 у пациентов коррелирует с воспалительными маркерами, такими как С-реактивный белок и интерлейкин-6. Галектин-3 способен взаимодействовать с трансмембранным гликопротеином CD98, что, в свою очередь, активирует фосфатидилинозитол-3-киназу и инициирует альтернативную активацию макрофагов. Это приводит к увеличению инфильтрации миокарда активированными макрофагами [4].

В отдаленные сроки после трансплантации сердца (ТС) у реципиентов увеличивается риск развития субклинической хронической сердечной недостаточности. Данное состояние возникает в результате воздействия множества патологических факторов, которые способствуют образованию фиброза миокарда трансплантата [12; 37]. Роль галектина-3 у реципиентов сердца изучена в меньшей степени, однако установлено, что концентрация галектина-3 в плазме крови пациентов с фиброзом миокарда трансплантата была выше, чем у реципиентов без фиброза на длительных сроках наблюдения [5].

В работе Шевченко О.П. и соавт., было показано, что через пять лет после трансплантации фиброз миокарда трансплантата диагностировался более чем у 75 % реципиентов и не зависел от перенесенных кризов острого отторжения. При этом было установлено, что галектин-3 обладает диагностической ценностью для раннего выявления фиброза миокарда у реципиентов сердца на сроках более года после трансплантации.[8].

Полученные данные подтверждают существующее мнение о том, что у реципиентов сердца формированию фиброза миокарда способствуют перенесенные кризы острого отторжения. Развитие фибротических изменений ускоряется при остром отторжении, что проявляется в виде отеков, инфильтрации лимфоцитами и макрофагами, а также в активации клеток воспаления, которые выделяют провоспалительные и профиброгенные медиаторы [88; 101].

Галектин-3, играющий ключевую роль в воспалительных процессах и развитии фиброза, проявляет повышенную экспрессию у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени. Степень экспрессии галектина-3 коррелирует с уровнем маркеров воспаления печени и состоянием печеночной декомпенсации, что позволяет использовать данный биомаркер для определения пациентов с высоким риском развития фибротических изменений в печени. Исследования продемонстрировали, что галектин-3 является медиатором, который инициирует активацию звездчатых клеток печени, играя ключевую роль в процессах, связанных с развитием фиброза печени [77]. Концентрация галектина-3 при циррозе выше по сравнению с уровнем у здоровых пациентов. Также было установлено, что галектин-3 встречается в гепатоцитах у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, а ее наличие подтверждается результатами биопсий у больных циррозом печени. [123].

Галектин-3 играет важную иммунологическую роль и, как было установлено, связан с регуляцией как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Было установлено, что галектин-3 способствует снижению количества моноцитов посредством влияния на дифференцировку из дендритных клеток, а также презентацию Т-клеточного антигена. Кроме того, он подавляет активацию Т-клеток, снижая экспрессию Т-клеточного рецептора, а также способствует продукции IL-2 и вызывает апоптоз активированных Т-клеток и подавляет их пролиферацию [3, 71].

В исследовании, проведенном Zimmermann HW et al. было выявлено, что у пациентов с развивающимся циррозом печени уровень галектина-3 в сыворотке крови значительно увеличивался. При этом наблюдалась корреляция между

концентрацией галектина-3 и такими показателями, как интерлейкин-6, интерлейкин-8, гранулоцитарно макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [82]. Взаимосвязь между галектином-3 и активацией воспалительных процессов и повреждающих механизмов при циррозе печени требует более глубокого исследования.

При трансплантации печени уровень циркулирующего галектина-3 может быть использован в качестве биомаркера для выявления реципиентов, находящихся в группе риска по возникновению инфекционных осложнений. Эти осложнения являются важным фактором, который влияет на выживаемость пациентов после трансплатации. Было показано, что уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов печени с более высокой частотой инфекционных осложнений был значительно выше по сравнению с другими реципиентами [71].

У пациентов с терминальными стадиями заболеваний легких, которые не поддаются медикаментозному лечению, существует единственный способ лечения - трансплантация легких (ТЛ) [54; 99; 110]. В отдаленные сроки показатели выживаемости реципиентов легких остаются ниже, чем при трансплантации других солидных органов, в связи с прогрессированием хронической дисфункции трансплантата [117]. Существуют несколько форм хронической дисфункции трансплантата легких – это синдром рестриктивного аллотрансплантата и облитерирующего бронхиолита .

Синдром облитерирующего бронхиолита (BOS) проявляется утолщением стенок бронхиол и обструкцией, что является следствием воспаления и повреждения эпителиальных клеток, а также мелких субэпителиальных структур дыхательных путей. На следующем этапе появляется фибропролиферативная реакция, характеризующаяся увеличением числа фибробластов и накоплением коллагена под эпителием бронхиол. Это приводит к сужению просвета дыхательных путей и затрудняет дыхание [40].

Исследование Miriana d'Alessandro et al. было посвящено анализу уровня галектина-3 в сыворотке крови у реципиентов, страдающих

от синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS). Цель заключалась в оценке возможности использования этого биомаркера для диагностики синдрома облитерирующего бронхиолита. Результаты показали, что у больных с подтвержденным диагнозом BOS уровень галектина-3 был значительно выше, чем у здоровых лиц, однако при этом достоверно не отличался по сравнению с реципиентами легких без признаков хронической дисфункции трансплантата [144].

Респираторные осложнения, обусловленные обструкцией дыхательных путей, могут вызвать нарушения функционирования трансплантата у реципиентов легких в послеоперационном периоде. Известно, что экспрессия галектина-3 повышена при фибротических изменениях и воспалении, затрагивающих различные органы. К другим возможным биомаркерам для диагностики заболеваний дыхательной системы и осложнений после трансплантации легких относят небольшие регуляторные молекулы микроРНК [3].

В работе Shevchenko O.P et al. проводилось исследование уровня miR-339 и концентрации галектина-3 в плазме крови у реципиентов легких. Результаты показали, что у реципиентов легких с обструкцией дыхательных путей значительно выше показатели экспрессии miR-339 и уровня галектина-3 по сравнению с реципиентами без каких-либо осложнений. Превышение рассчитанных пороговых значений miR-339 и галектина-3 в плазме у реципиентов легких было связано с высоким риском обструкции дыхательных путей. Измерение уровня miR-339 в сочетании с концентрацией галектина-3 может быть перспективным для выявления реципиентов легких с высоким риском респираторных осложнений и нарушением функции трансплантата [97].

1.5 Участие галектина-3 в повреждении и фиброзе нефротрансплантата

Галектин-3, по всей видимости, играет важную роль в развитии патологических процессов, связанных с ишемически - реперфузионным повреждением (IRI), которое может привести к острой почечной недостаточности. Этот механизм, вероятно, включает индукцию активных форм кислорода (АФК) и выработку провоспалительных цитокинов [22].

В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах с двусторонним пережатием почечной ножки Nishiyama et al. выявили, что уровень мРНК и галектина-3 увеличивался спустя 2 часа после IRI, а спустя 48 часов в 6,2 раза. Более того, через 48 часов после повреждения наблюдалась корреляция между экспрессией мРНК, уровнем галектина-3 и повреждением почек, которое определялось концентрацией креатинина в сыворотке крови [151].

В модели IRI у мышей в результате двусторонней окклюзии почечной ножки было обнаружено, что у мышей с инактивацией галектина-3 уровень острого повреждения канальцев был ниже, а регенерация канальцев происходила эффективнее [22].

Похожим образом, при IRI почек у крыс, с односторонним пережатием почечной ножки, ингибирование галектина-3 с помощью модифицированного цитрусового пектина (MCP) не приводило к увеличению концентрации креатинина и азота мочевины крови и снижало степень повреждения канальцев по сравнению с группой контрольных мышей. Кроме того, увеличение экспрессии галектина-3 коррелировало с воспалением и фиброзом почек, в то время как ингибирование галектина-3 MCP уменьшало эти процессы [74].

В ходе исследования, проведенного Ou S.M. et al., 249 пациентов с хронической болезнью почек, которым проводили биопсию почки, было обнаружено, что уровень галектина-3 в плазме крови напрямую коррелировал с

интерстициальным фиброзом и атрофией почечных канальцев и обратно коррелировал с рСКФ ($p = 0,005$) [79].

Аналогичные результаты, полученные Rupperecht H. et al., в ходе проспективного исследования 280 пациентов, которым произвели биопсию почки, показали, что повышенная концентрация галектина-3 в моче была связана с более выраженным интерстициальным фиброзом [30].

Эксперименты на мышах также показали связь между уровнем галектина-3 и фиброзом почек. При односторонней обструкции мочеточника (UUO) у мышей выявлена более высокая концентрация галектина-3 в интерстициальной ткани почек и эпителии канальцев по сравнению с контрольной группой [146]. При этом при инактивации галектина-3 и удалении макрофагов отмечалось существенное снижение фиброза почек. Было высказано предположение, что влияние галектина-3 на макрофаги может играть ключевую роль в развитии фиброза почек [144]. На экспериментальной модели гиперальдостеронизма было показано, что фиброз почек связан с экспрессией галектина-3, которая могла быть ингибирована MСР [139].

В экспериментах на мышах с дефицитом Twist1 в макрофагах при односторонней обструкции мочеточника показали значительное уменьшение развития интерстициального фиброза в почках через 14 дней. Экспрессия галектина-3 была значительно ниже в макрофагах с дефицитом Twist1 по сравнению с контрольной группой мышей]. Более того, было показано, что Twist1 напрямую активирует галектин-3, который, в свою очередь, восстанавливает опосредованную Twist1 поляризацию макрофагов M2 в макрофагах с дефицитом Twist1 и это указывает на то, что сигнальный путь Twist1/галектин-3 модулирует пластичность макрофагов и способствует развитию фиброза почек. В экспериментах со стенозом аорты у крыс экспрессия галектина-3 соответствовала степени интерстициального фиброза, а ингибирование галектина-3 при помощи MСР нормализовало концентрацию галектина-3 и предотвращало прогрессирование почечного фиброза [150].

Галектин-3 можно обнаружить с помощью иммунофлуоресценции в основном на апикальной мембране α -интеркалированных клеток в собирательных протоках почек. Возможно, галектин-3 играет важную роль в развитии канальцев почек, через механизмы межклеточной адгезии и взаимодействия с внеклеточным матриксом. Это может способствовать формированию нормальной структуры и функции канальцев. Во взрослой почке галектин-3 экспрессируется в основных и интеркалированных клетках, а также в проксимальных канальцах и восходящей толстой ветви. Было установлено, что в посттрансплантационном периоде фиброгенез почек зависит от секреции и экспрессии галектина-3 [3,133].

Связывается галектин-3 с β -галактозидными сахарами в домене распознавания углеводов, выполняя различные функции, такие как клеточная адгезия и пролиферация через ряд гликозилированных матриксных белков, в частности ламинин, фибронектин и интегрины. Галектин-3 также играет важную роль в развитии патологических состояний, включая воспалительные процессы, ангиогенез и фиброгенез в органах при повреждении тканей. Было обнаружено, что уменьшение концентрации галектина-3 приводит к уменьшению накопления коллагенового матрикса и степени фиброза почек [116; 139]. В ряде исследований было установлено, что повышенные концентрации галектина-3 в плазме или сыворотке крови были связаны с повышенным риском развития хронической болезни почек (ХБП) и быстрого ухудшения почечной функции [57]. В работе Tsai MT et al. было показано, что повышенная концентрация галектина-3 в плазме крови связана с более выраженным фиброзом почек, верифицированным по результатам биопсии [111].

В исследовании O'Seaghdha et al. получены данные о том, что уровень галектина-3, циркулирующего в крови, обратно коррелирует с почечной функцией и развитием хронических заболеваний почек [50]. Данные этого исследования согласуются с другими работами, в которых также изучали связь между концентрацией галектина-3 и развитием прогрессирующей врожденной

болезни почек. Исследование связи между уровнем галектина-3 и функцией почек может помочь в разработке новых методов диагностики и лечения заболеваний почек [67].

Было установлено, что фиброгенез почек, в том числе после трансплантации, зависит от экспрессии и секреции галектина-3 [133]. Экспериментальные исследования показывают, что можно предотвратить повреждения почек и развитие фиброза с помощью фармакологических ингибиторов галектина-3 [39; 24; 68].

Связь между галектином-3 в крови и фиброзом органов была описана в научной литературе, однако роль галектина-3 в моче как потенциального биомаркера при прогрессировании почечных заболеваний до недавнего времени оставалась недостаточно изученной. В исследовании, проведенном Ou SM et al., были проанализированы три группы пациентов, которые были разделены на основании разной концентрации галектина-3 в моче. ($<354,6$, $354,6-510,7$ и $\geq 510,8$ пг/мл). Критериями для оценки прогрессирования заболеваний почек служили снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) $\geq 40\%$ или развитие терминальной стадии хронической болезни почек. Показано, что концентрация галектина-3 в моче имеет обратную зависимость с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) и положительно коррелирует с уровнем галектина-3 в плазме крови, а также с показателями креатинина и соотношением креатинина и белка в моче (UPCR). Кроме того, было обнаружено, что уровень галектина-3 постепенно увеличивается в моче по мере прогрессирования хронической болезнью почек, причем наиболее значительный рост наблюдался у пациентов с 5 стадией хронической болезни почек. Сочетанное измерение уровня галектина-3 в моче и плазме крови может значительно повысить эффективность диагностики и мониторинга заболевания почек [3,152].

В последние годы установлено, что галектин-3 модулирует воспаление и инфильтрацию клеток иммунной системы при различных патофизиологических состояниях. Дисфункция трансплантата связана с активацией клеток иммунной системы.

В работе Dang et al, проведенной на двух группах животных было выявлено, что у мышей с нокаутом галектина-3 в трансплантате наблюдалось уменьшение повреждений почечных канальцев, умеренный фиброз и более низкая инфильтрация иммунными клетками по сравнению с контрольной группой мышей. У второй группы были типичные изменения в виде атрофии почечных канальцев и повышенная экспрессия галектина-3 в тканях и в плазме крови [45]. Эти результаты указывают на потенциальную роль галектина-3 в рекрутировании иммунных клеток при отторжении трансплантата, что подтверждается улучшением состояния трансплантата при применении лекарственных препаратов, ингибиторов галектина-3.

Последние исследования показали взаимосвязь между уровнем галектина-3 и исходами после трансплантации почки [27]. При сравнительном анализе концентрации галектина-3 в крови пациентов, проходивших гемодиализ и перенесших трансплантацию, установлено, что у реципиентов почки, уровень галектина-3 через 3 месяца после операции значительно снизился, в то время как у пациентов, продолжавших лечение с помощью гемодиализа, уровень галектина-3 практически не изменился [27]. Учитывая эти результаты, дальнейшее изучение таргетной терапии необходимо для предотвращения тубулоинтерстициального фиброза после трансплантации. [141].

Таким образом, галектин-3 может играть ключевую роль в развитии воспалительных процессов и образования фиброза в почках, что приводит к нарушению функции трансплантата. Для изучения потенциальной связи уровня галектина-3 с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП и у реципиентов почечного трансплантата необходимы дальнейшие клинические исследования.

1.6 Перспективы клинического применения галектина-3 при трансплантации почки

Возможности таргетной терапия ингибиторами галектина-3 требует детального изучения механизмов, лежащих в основе биологических процессов, связанных с этим белком.

Предполагается участие галектина-3 в развитии различных патологических процессов: аутоиммунные, нейродегенеративные и опухолевые заболевания [2;72;76;147].

В последние годы наблюдается значительный интерес в исследовании роли галектина-3 как центрального регулятора фиброза, а также поиск терапевтических стратегий, направленных на ингибирование функции галектина-3 при заболеваниях, связанных с образованием фиброза. Подавление экспрессии галектина-3 может быть эффективным методом при сохранении нормального функционирования этого белка [132].

В доклинических исследованиях, где была создана делеция гена, кодирующего галектин-3, продемонстрировали роль галектина-3 при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая те, которые связаны с ремоделированием сердца, гиперальдостеронизмом и артериальной гипертензией, острым инфарктом миокарда, ишемическими/реперфузионными повреждениями (IRI) миокарда и дилатационной кардиомиопатией [36;61;145]. Авторы выдвинули гипотезу о том, что галектин-3 является потенциальной мишенью для разработки противовоспалительных препаратов. Эта гипотеза была подтверждена в нескольких исследованиях *in vivo* с использованием производного аминокислоты лактулозоамина и модифицированного цитрусового пектина (MCP). Данные соединения ингибируют экспрессию галектина-3. Разработка производных, блокирующих экспрессию галектина-3, может стать перспективным направлением терапии [89].

Было проведено исследование по фармакологическому ингибированию галектина-3 для изучения его роли в повреждении органов-мишеней.

Этот лектин обладает уникальной способностью к внеклеточной фиксации и связыванию с несколькими клеточными центрами. Такая функция имеет ключевое значение для разработки ингибиторов галектина-3, которые классифицируются на основе их способности связываться с углеводами. Ингибиторы галектина-3, применяемые в настоящее время, представлены в таблице 1 [3,52,67].

Таблица 1- Препараты - ингибиторы галектина-3 [3]

Название препарата	Структура	Фармакокинетика	Клинические данные
Модифицированный цитрусовый пектин (МСП)	Полипептид, образованный ангидро-галактурановой кислотой и галактозой с более короткими углеводными цепями, модифицированными рН и воздействием температуры	Антагонист Gal-3, растворимый белок, связывающийся с Gal-3 CRD.	<i>Рак:</i> фаза II, одноцентровое, открытое исследование, оценивающее безопасность и эффективность МСП в отношении кинетики простатического специфического антигена при раке предстательной железы (NCT01681823) <i>Фиброз сердца:</i> Фаза III, рандомизированное исследование, одноцентровое исследование, оценивающее эффективность лечения МСП для уменьшения сердечного фиброза у пациентов с артериальной гипертонией. (NCT01960946)
<i>GBC590 / GCS100</i> Комбинация очищенных МСП (полимеризованных белков)	Комбинация очищенных МСП (полимеризованных белков)	Антагонист Gal-3, связывание растворимого белка с CRD	<i>Заболевания почек:</i> -Фаза I, открытое исследование, оценивало безопасность еженедельных доз GCS-100 у пациентов с хроническим заболеванием почек. (NCT01717248) - Фаза IIa, плацебо-контролируемое, рандомизированное, однократное слепое исследование с оценкой еженедельных доз GCS-100 у пациентов при хроническом заболевании почек и изменении рСКФ. (NCT01843790) <i>Рак:</i> -Испытания фазы II оценивали уменьшение метастазирования и стабилизацию колоректальных карцином во время ингибирования Gal-3, связанного с рецепторами. (NCT00110721)
<i>Даванат и Белапектин</i>	Полисахарид галактоманнана	Мультивалентное связывание с Gal-3 CRD	<i>Фиброз печени:</i> Фазы I, II и III многоцентрового исследования для оценки безопасности и фармакокинетики у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с прогрессирующим фиброзом печени для улучшения портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода (NCT02462967, NCT04365868)

Результаты многоцентровых исследований позволяют оценить перспективы использования ингибиторов галектина-3 в качестве лекарственного средства при развитии фибротических изменений в различных органах и при онкологических заболеваниях.

В рамках фазы IIa слепого многоцентрового рандомизированного клинического исследования пациенты с хронической болезнью почек 3b и 4-й стадии получали препарат-ингибитор галектина-3 - GCS100 [21]. У пациентов с хроническими заболеваниями почек, которым назначили фармакологический ингибитор галектина-3, наблюдалось увеличение показателя скорости клубочковой фильтрации, а уровень мочевой кислоты и азота мочевины в крови был ниже по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Авторы исследования не отмечали каких-либо серьезных побочных эффектов при применении GCS100 в дозировке 1,5 мг/м² [86].

В рандомизированном контролируемом исследовании Lau E. S. et al. применяли модифицированный цитрусовый пектин (MCP) для лечения сердечно-сосудистых нарушений, вызванных повышенным артериальным давлением. Установлено, что ингибирование галектина-3 не оказывает влияния на концентрацию сердечных биомаркеров фиброза, однако связано с более низкой концентрацией креатинина в плазме крови и повышением показателя расчета скорости клубочковой фильтрации у пациентов, получавших MCP [69].

В работе Hirani et al. рассматривали галектин-3 как потенциальное терапевтическое средство для лечения фибротических изменений при заболеваниях легких. Было показано, ингибитор галектина-3, применяемый в виде ингаляций, хорошо переносится группой здоровых лиц и способствует снижению маркеров в плазме крови, связанных с легочным фиброзом [134].

1.7 Заключение

Биологические эффекты галектина-3 включают участие в регуляции различных физиологических и патологических процессов, таких как рост, дифференцировка клеток, апоптоз, воспаление и развитие фиброза.

У реципиентов солидных органов с патологией трансплантата наблюдается изменение концентрации галектина-3. У реципиентов почки более низкая концентрация галектин-3 связана с менее выраженным повреждением канальцев, умеренной степенью фибротических изменений и более низкой инфильтрацией иммунными клетками в трансплантированном органе. У реципиентов печени уровень галектина-3 значительно выше при прогрессирующем фиброзе трансплантата и инфекционных осложнениях. У реципиентов, перенесших трансплантацию сердца и легких галектин-3 имеет диагностическое значение для прогнозирования развития посттрансплантационных осложнений как в качестве отдельного теста, так и в сочетании с молекулярно-генетическими маркерами (микроРНК). Эти данные позволяют рассматривать галектин-3 как перспективный диагностический маркер повреждения органов после трансплантации [3].

Полученные в последние годы результаты клинических исследований о фармакологическом ингибировании галектина-3 позволяют предположить возможность использования этого белка в качестве терапевтической мишени для замедления и предотвращения развития патологии трансплантата у реципиентов солидных органов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование.

В исследование включены 138 реципиентов почки в возрасте от 5 до 68 лет в среднем ($38 \pm 15,2$), которым в период с 1999 по 2022 год была выполнена родственная аллотрансплантация почки (РАТП) - 37(29,8%) пациентам или аллотрансплантация от трупного донора АТП) -101(73,2%) пациенту в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Среди них 68 (49,3%) - мужчины и 70 (50,7%) – женщины.

Показанием к проведению трансплантации почки явилось развитие терминальной стадии почечной недостаточности, причинами развития которой послужили следующие заболевания: хронический гломерулонефрит (ХГН) у 50 (36%) пациентов; нефропатия различной этиологии – 32 (23%); врожденные аномалии развития мочевой системы (ВАРМС) – 20 (15%); сахарный диабет – 16 (12%), поликистоз почек – 10 (7%) и 12 (8%) пациентов иные диагнозы.

К иным диагнозам были отнесены: амилоидоз, системная красная волчанка, гепаторенальный синдром, поражение почек в исходе синдрома Гудпасчера, атипичный гемолитико – уремический синдром и синдром Барде–Бидля. (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика реципиентов, включенных в исследование

Параметр	Значения
	Реципиенты почки
Число наблюдаемых реципиентов, n	138
Пол, n (%):	
<i>Мужской</i>	67 (48,5%)
<i>Женский</i>	71 (51,5%)
Возраст, лет:	
<i>диапазон вариаций</i>	от 5 до 68
<i>ср.знач. ± ст.откл.</i>	38±15,2
Вид трансплантации, n (%):	
<i>Родственная аллотрансплантация почки</i>	37(26,8%)
<i>Аллотрансплантация трупной почки</i>	101(73,2%)
Исходные диагнозы, n (%):	
<i>Хронический гломерулонефрит</i>	50 (36%)
<i>Сахарный диабет</i>	16 (12%)
<i>Нефропатия различной этиологии</i>	32 (23%)
<i>Поликистоз почек</i>	10 (7%)
<i>Врожденные аномалии развития мочевой системы</i>	20 (15%)
<i>Иные диагнозы</i>	12 (8%)

В число отобранных реципиентов вошли: 91 – с признаками дисфункции трансплантата, которым потребовалось проведение внеплановой пункционной биопсии; 47- без признаков дисфункции трансплантата.

Все реципиенты, поставленные в лист ожидания, проходили лечение и обследование в первом хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (зав. отделением – к.м.н. Д.А.Сайдулаев).

Период наблюдения реципиентов после трансплантации почки включал: ранний период – первые полгода после трансплантации почки (от 2 до 166 суток), отдаленный период – спустя полгода и более после трансплантации почки (от 205 до 4260 суток).

Сравнение пациентов проводилось с контрольной группой здоровых людей (n=19), которые существенно не различались по возрасту и гендерной принадлежности от группы исследования.

2.2 Методы обследования пациентов

Плановое обследование реципиентов почки проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Трансплантация почки» и включало физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение концентрации такролимуса, общий анализ мочи, биопсию нефротрансплантата и расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

В общеклиническом анализе крови оценивалось содержание гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов; в биохимическом анализе исследовали такие показатели, как креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий белок; в общем анализе мочи исследовали концентрацию эритроцитов, лейкоцитов и белка.

Определение концентрации такролимуса в крови реципиентов почки осуществлялось автоматизированным методом с использованием специфических наборов реагентов Cobas Tacrolimus (Roche Diagnostics, Швейцария).

Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата рассчитан с использованием СКD-EPI формулы, которая учитывает расу, пол, возраст и уровень креатинина в сыворотке крови.

Забор образцов крови для анализа уровня галектина-3 производили натощак и в утреннее время в день взятия биопсии и рутинных лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Концентрацию галектина-3 определяли в сыворотке венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специфических наборов реагентов Human Galectin-3 ELISA Kit.

Все реципиенты получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус, реже циклоспорин) в сочетании с микофенолатами и кортикостероидами, а также дополнительную медикаментозную терапию по показаниям.

Критериями неблагоприятного исхода состояния трансплантата считались: развитие хронической дисфункции трансплантата на фоне неэффективности проводимой терапии, которую ставили на основании повышения концентрации креатинина в крови и/или снижения рСКФ сохраняющегося в течение и более 3 месяцев; либо потребность в лечении программным гемодиализом.

2.3 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов трансплантата почки

Показанием к проведению пункционной биопсии была дисфункция почечного трансплантата, выражающаяся в повышении уровня креатинина, мочевины в крови, как само по себе, так и в сочетании с протеинурией, а также выраженное снижение рСКФ.

Верификация патологии трансплантированной почки осуществлялась на основании данных морфологических исследований биопсийного материала в соответствии с Banff классификацией. Окрашивание срезов полученных образцов производилось гематоксилином, эозином, трихромом по Массону и периодической кислотой по Шиффу (PAS).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении (зав. отд. д.м.н. Н.П. Можейко).

Были выделены следующие варианты патологии: острый канальцевый некроз раннего посттрансплантационного периода (ОКН), острое клеточное отторжение (англ., acute cellular rejection; ACR), острое гуморальное отторжение (англ., antibody mediated rejection, AMR), нефросклероз с признаками нефротоксичности ингибиторами кальциневрина, не связанный с иммунным ответом (англ., calcineurin inhibitors, CNI- нефросклероз), возвратный гломерулонефрит трансплантата, связанный с Ig A нефропатией. С учетом результатов морфологического исследования реципиентам проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии.

2.4 Измерение концентрации галектина-3

Определение концентрации галектина-3 проводилось в сыворотке венозной крови реципиентов почки. Образцы крови, собранные в одноразовые пробирки, центрифугировали, после чего сыворотку замораживали и хранили при температуре -20 °С. Измерение концентрации галектина-3 осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием специфического набора реагентов (Human Galectin-3 ELISA Kit, RayBio®, USA) в соответствии с инструкцией.

Для этого в лунки с фиксированными моноклональными антителами к галектину-3 добавляли образцы сыворотки крови реципиентов почки. Инкубация осуществлялась в течение 180 минут со скоростью 400 об/мин при комнатной температуре (18-25°C).

Затем в лунки вносили стрептавидин-конъюгат пероксидазы хрена (100 мкл) и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре (18-25°C) и легком встряхивании. После чего в планшет добавляли приготовленный раствор стрептавидаина (100 мкл) и инкубировали в течение 45 минут при той же температуре. Далее лунки четырехкратно промывали и добавляли ТМБ-субстрат

(100 мкл) и инкубировали в течение 30 минут в темноте при легком встряхивании. На последнем этапе добавляли по 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку. После проведения всех этапов измеряли оптическую плотность при длине волны 450 нм. Оптическая плотность измерялась на Микропланшетном фотометре zenyth 340.

2.5 Определение прогностических характеристик лабораторного теста

В настоящем исследовании прогностическая значимость галектина-3 в отношении развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата у реципиентов почки выражена показателями чувствительности и специфичности теста.

Чувствительность теста рассчитывалась как количество истинно положительных случаев деленное на сумму истинно положительных и ложноотрицательных случаев и выражалась в процентах. Специфичность теста рассчитывалась как количество истинно отрицательных случаев деленное на сумму истинно отрицательных и ложноположительных случаев и также выражалась в процентах

Относительный риск определялся как отношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора.

2.6 Статистический анализ результатов исследования

Для сравнительного анализа независимых переменных применялись методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни и корреляция Спирмена. Групповые различия принимались значимыми на уровне $p < 0,05$. Прогностическая значимость уровня галектина-3 оценивалась с помощью ROC – анализа. Оптимальный пороговый уровень для прогноза высокого риска исхода трансплантации почки определен с помощью индекса Юдена. Оценивались

основные диагностические характеристики теста: относительный риск RR , границы доверительного интервала 95% ДИ, чувствительность Se , специфичность Sp . Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ «Statistica» v.13.0, StatSoftInc (США).

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 В КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

В исследованиях последних лет установлено, что галектин-3 участвует в регуляции хронических воспалительных процессов и фиброзировании тканей. Имеются данные о связи изменения концентрации галектина-3 в крови реципиентов солидных органов с развитием патологии трансплантата, что может свидетельствовать о его диагностическом потенциале.

В настоящей главе описаны следующие этапы исследования:

- Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.
- Анализ уровня галектина-3 с клиническими данными реципиентов почки в сыворотке крови и его связь.
- Анализ уровня галектина-3 с лабораторными показателями функции почки.
- Оценка связи уровня галектина-3 с концентрацией такролимуса в крови реципиентов почки.
- Сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и без таковой.

3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включены 138 реципиентов почки, показанием к трансплантации у которых была терминальная стадия хронической болезни почек.

Срок наблюдения реципиентов составлял от 2 до 4748 суток (медиана – 325 суток); 75% пациентов обследованы в отдаленные сроки (более 6 месяца с момента трансплантации). Основные характеристики группы реципиентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Основные характеристики реципиентов почки и здоровых лиц, вошедших в исследование

Параметр	Референсы	Реципиенты почки	Здоровые лица
Количество, n		138	19
Пол, n (%):	мужской	68 (49,3%)	9 (45%)
	женский	70 (50,7%)	10 (55%)
		диапазон значений медиана [интерквартильный размах]	
Возраст, лет:		от 5 до 68 37 [26; 48]	от 10 до 64 44 [29; 54]
Креатинин (мкмоль/л)	59,0-104,0	148,5 [98,9;295,3]	73 [58,2;79,6]
Мочевина (ммоль/л)	2,8-7,2	12,7 [7,8;21]	5,4 [4,6;5,7]
АЛТ (Ед/л)	0,0-50	17,4 [12,9;26,4]	18,6 [15,4;22,2]
АСТ (Ед/л)	0,0-50	20,8 [16;27,2]	23,2 [20,1;24,2]
Общий белок (г/л)	66,0-83,0	66,7 [60,4;71,9]	70 [65,9;75,2]
Скорость клубочковой фильтрации	85-135	52,2 [26,2;80,8]	108 [100;114]
Протеинурия (г/л)	<0,033	0,14 [0,03;0,4]	0,002 [0,001;0,002]

Группу сравнения составили здоровые лица (n=19), достоверно не отличающиеся по возрасту, гендерной принадлежности от основной группы

3.2 Анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови у реципиентов почки

В анализ включены 138 образцов сыворотки венозной крови, взятой у реципиентов трансплантированной почки и 19 образцов сыворотки крови здоровых лиц.

Концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки, вошедших в исследование, варьировала в широких пределах 8,2 [2,8;24,5] нг/мл, в связи с чем в настоящей работе данные представлены в виде медианы распределения и интерквартильного размаха.

Был проведен сравнительный анализ концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки и здоровых лиц (рисунок 1).

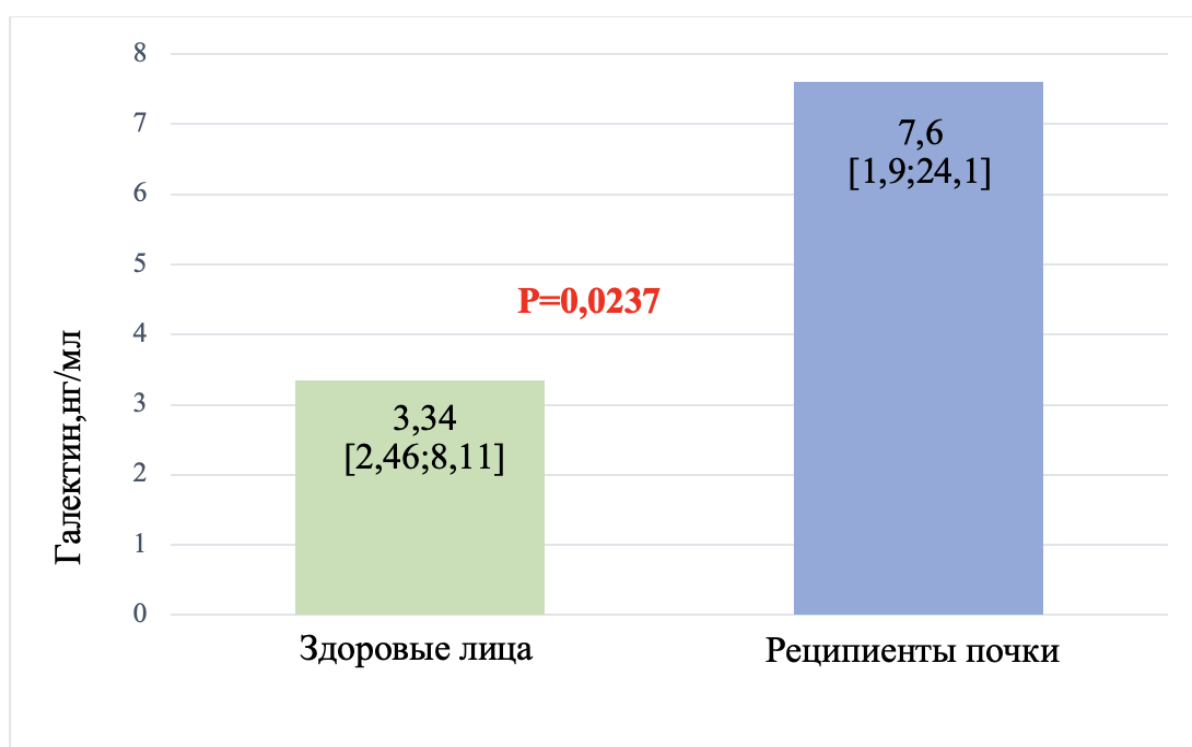


Рисунок 1 - Сравнительная характеристика уровня галектина-3 у реципиентов почки и здоровых лиц

При сравнительном анализе концентрации галектина-3 у реципиентов почки и здоровых лиц установлено, что уровень галектина-3 у реципиентов почки достоверно отличался и был выше, чем у здоровых лиц, $p=0,0237$.

3.3 Определение связи уровня галектина-3 в сыворотке крови с клиническими и лабораторными данными

Проведен анализ связи концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с основными клиническими и лабораторными данными: полом, возрастом, сроком после трансплантации, видом трансплантации, показателями общего и биохимического анализа крови, анализа мочи, расчетом СКФ, концентрацией такролимуса в крови.

В ходе исследования, не выявлено достоверных различий уровня галектина-3 у реципиентов с родственной трансплантацией почки и с трансплантацией почки от посмертного донора ($p=0,08$) (рисунок 2).

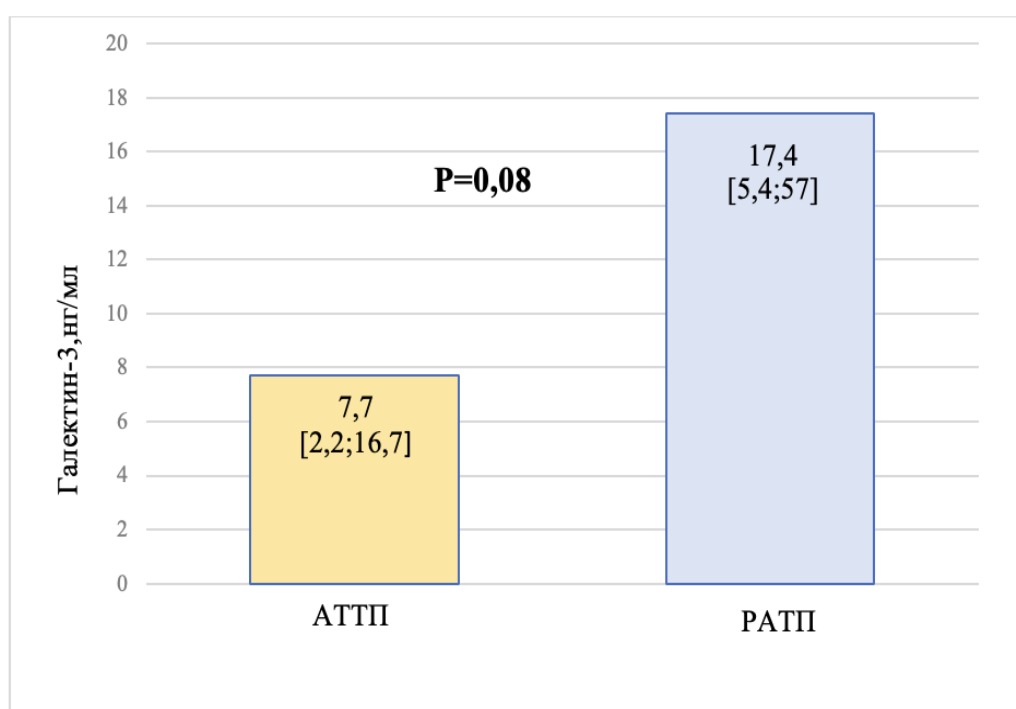


Рисунок 2 - Сравнительная характеристика уровня галектина-3 у реципиентов с родственной аллотрансплантацией почки (РАТП) и аллотрансплантация трупной почки (АТПП)

Уровень галектина-3 достоверно не различался у мужчин и женщин ($p=0,99$) (рисунок 3).

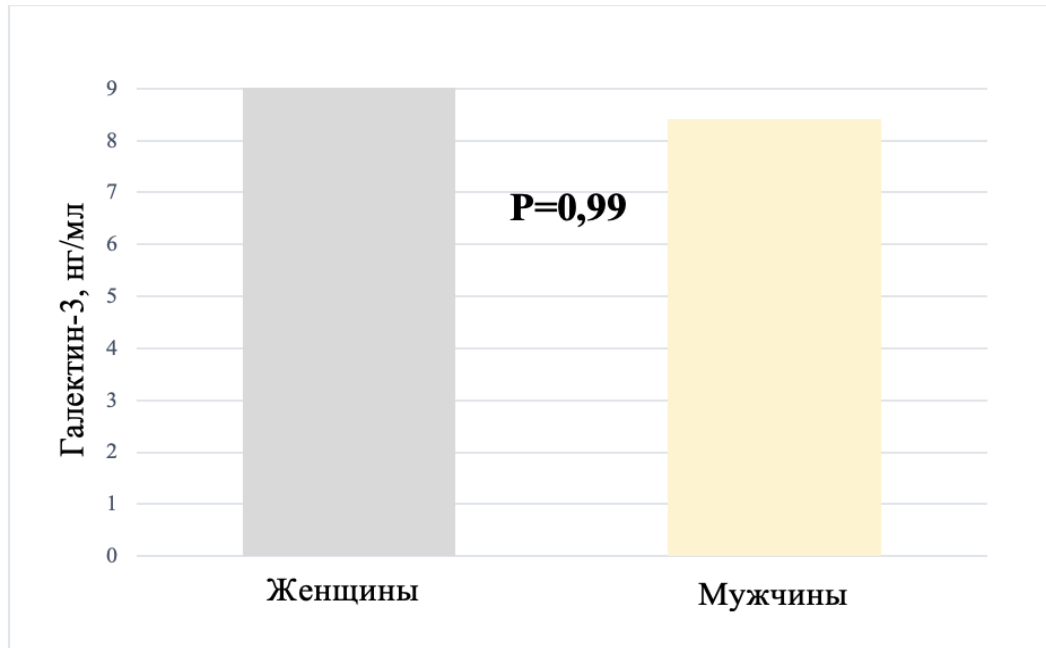


Рисунок 3 - Сравнительная характеристика уровня галектина-3 у реципиентов мужского и женского пола

Концентрация галектина-3 также не коррелировала с возрастом пациентов ($r=-0,15$; $p=0,14$) (рисунок 4).

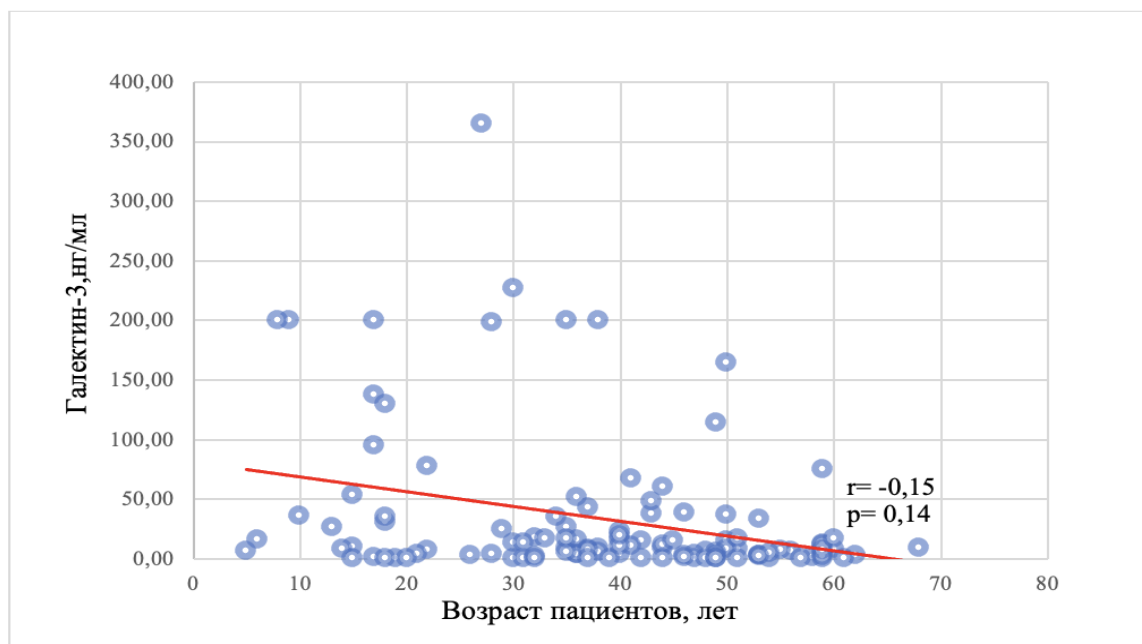


Рисунок 4 - Корреляция уровня галектина-3 с возрастом реципиентов почки

Отсутствовала связь уровня галектина-3 со сроком (сутками), прошедшим с момента трансплантации ($r = 0,125$; $p = 0,24$). Анализ показал, что концентрация

галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки не различалась в ранний и отдаленный период после трансплантации ($p = 0,57$).

В таблице 4 приведены результаты корреляционного анализа галектина-3 и показателей общего и биохимического анализа

Таблица 4 - Анализ связи уровня галектина-3 с показателями биохимического анализа крови и мочи реципиентов почки

Параметр	Корреляция Спирмена (r)	Уровень значимости (p)
Общий анализ крови		
Гемоглобин (г/л)	$r = -0,023$	$p = 0,87$
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$r = -0,191$	$p = 0,185$
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	$r = -0,164$	$p = 0,249$
Биохимический анализ крови		
Белок общий (г/л)	$r = -0,021$	$p = 0,083$
Креатинин (мкмоль/л)	$r = 0,179$	$p = 0,039$
Мочевина (ммоль/л)	$r = 0,169$	$p = 0,051$
АЛТ (Ед/л)	$r = 0,069$	$p = 0,476$
АСТ (Ед/л)	$r = -1,737$	$p = 0,083$
Специальный анализ		
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1.73м ²)	$r = -0,174$	$p = 0,043$
Такролимус (нг/мл)	$r = -0,122$	$p = 0,183$
Анализ мочи		
Эритроциты (в п/зр.)	$r = 0,176$	$p = 0,048$
Лейкоциты (в п/зр.)	$r = 0,132$	$p = 0,139$
Протеинурия (г/л)	$r = 0,002$	$p = 0,982$

В ходе корреляционного анализа не было выявлено связи между уровнем галектина-3 и большинством показателей общего и биохимического анализа крови.

Корреляционный анализ показал связь концентрации галектина-3 с уровнем креатинина в крови, рСКФ и содержанием эритроцитов в моче. Установлена обратная корреляция уровня галектина-3 с показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$) (рисунок 5).

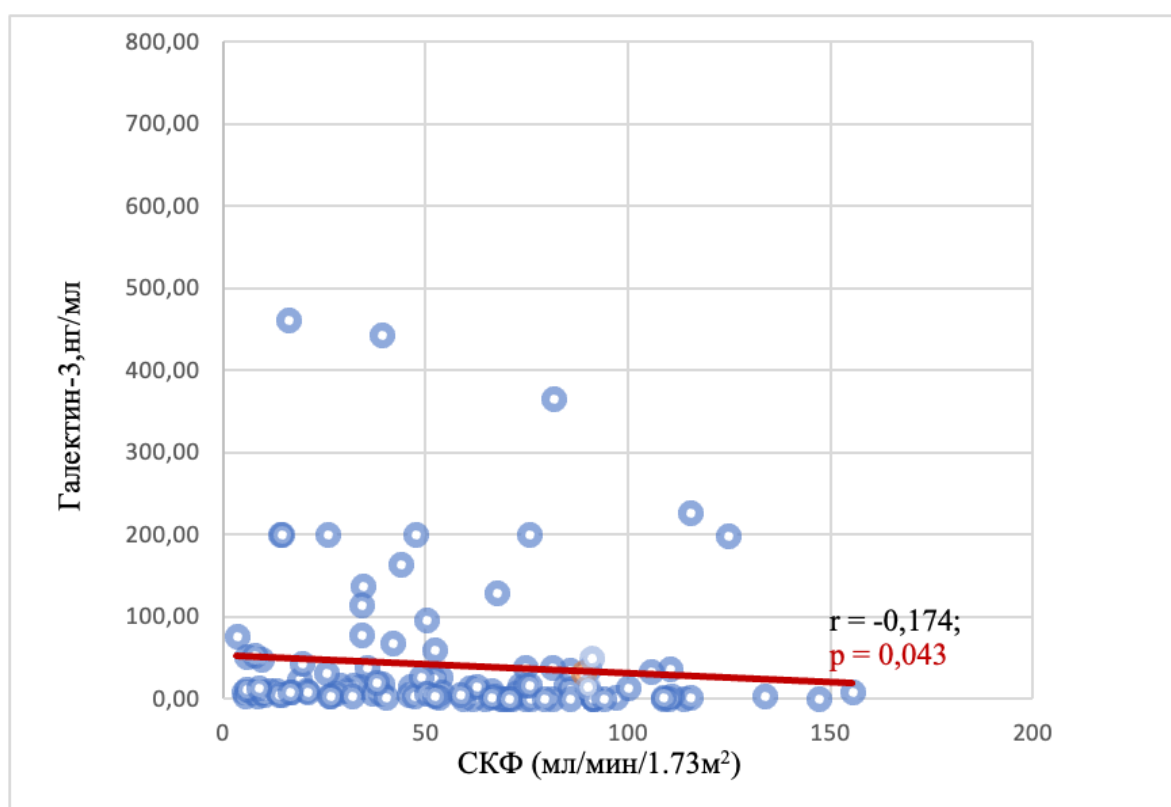


Рисунок 5 - Корреляция уровня галектина-3 с показателем скорости клубочковой фильтрации у реципиентов почки

Выявлена прямая корреляция концентрации галектина-3 с уровнем креатинина в крови ($r=0,179$; $p=0,039$) (Рисунок 6).

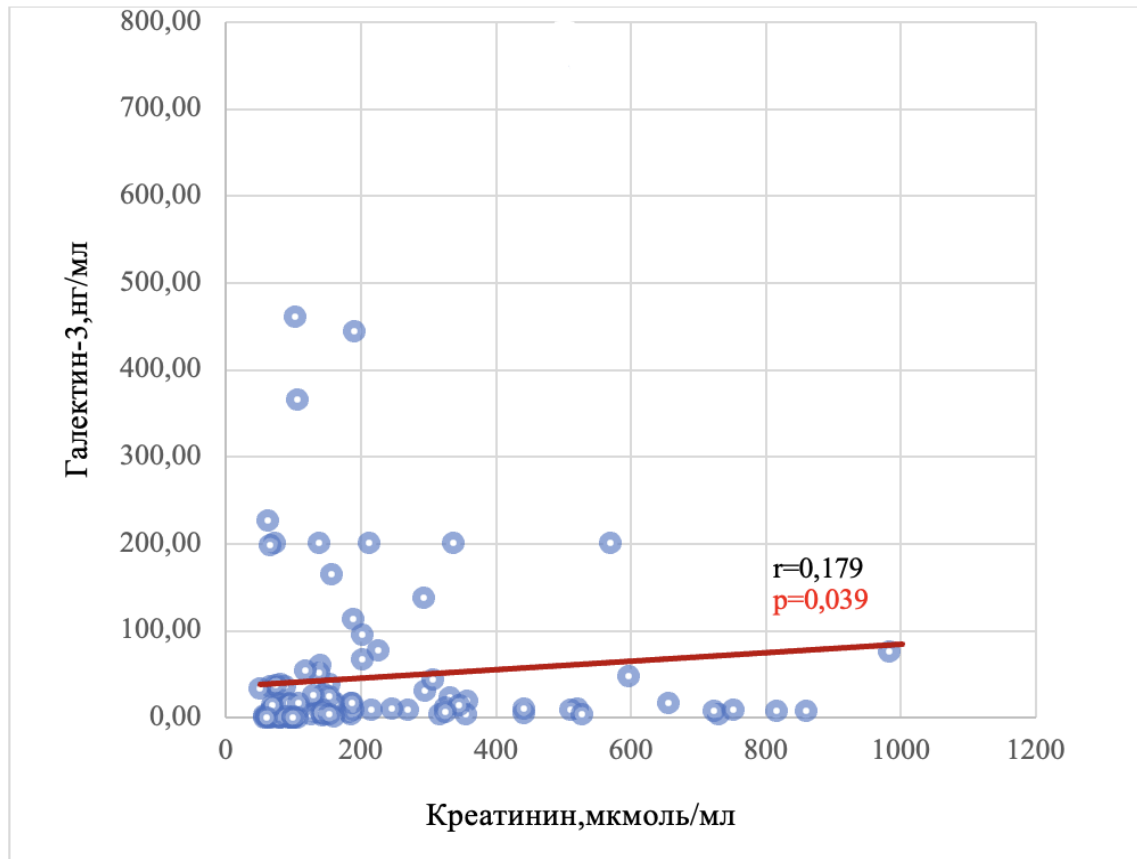


Рисунок 6 – Корреляционный анализ уровня галектина-3 с уровнем креатинина у реципиентов почки

Оценка связи уровня галектина-3 в сыворотке венозной крови с показателями общего анализа мочи показала значимую прямую корреляцию с содержанием эритроцитов ($r = 0,176$; $p = 0,048$) (рисунок 7).

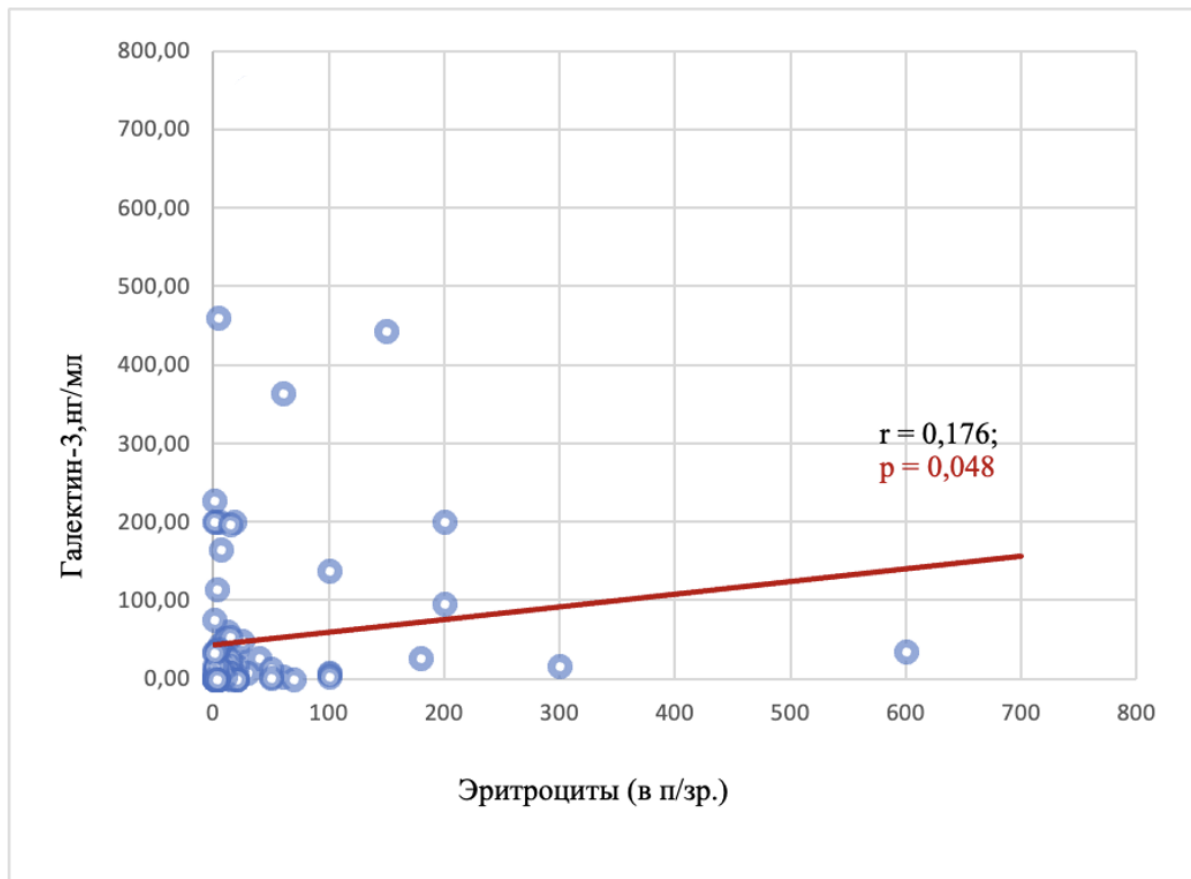


Рисунок 7 – Корреляционный анализ уровня галектина-3 с количеством эритроцитов в моче у реципиентов почки

Был проведен корреляционный анализ уровня галектина-3 с концентрацией такролимуса в крови. В ходе анализа было установлено, что уровень галектина-3 не зависел от концентрации такролимуса в крови реципиентов почки ($r = -0,122$; $p = 0,18$).

Полученные данные о связи галектина-3 с лабораторными показателями нарушения функции почек могут свидетельствовать об участии галектина-3 в развитии посттрансплантационных осложнений.

3.4 Сравнительный анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови и лабораторных показателей крови у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и без таковой

Среди 138 реципиентов почки, включенных в исследование, на основании клинических и лабораторных данных у 91 пациента отмечалось повышение уровня креатинина в крови, как само по себе, так и в сочетании с протеинурией, а также выраженное снижение показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Эти реципиенты составили группу «с дисфункцией трансплантата»; у 47 реципиентов не было обнаружено признаков нарушения функции трансплантата, они обозначены как реципиенты «с нормальной функцией».

Был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой (таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой

Параметр	Реципиенты почки		Уровень Значимос ти
	без дисфункции n=47	с дисфункцией n=91	
Возраст, лет: <i>диапазон вариаций</i> <i>ср.знач. ± ст.откл.</i>	40,8±15,9	35,9±14,7	0,0758
Мочевина (ммоль/л)	7,4[5,9; 8,5]	18,52[12,8; 26,2]	<0,0001
Креатинин (мкмоль/л)	85,3 [69,9; 97,83]	214,9 [151,7;363,8]	<0,0001
Протеинурия(г/л)	0,04 [0,03; 0,19]	0,14 [0,04; 0,40]	<0,0001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	81,5 [70,23; 102,9]	26,34[14,3;43,7]	<0,0001
Галектин-3 (нг/мл)	2,3[0,6; 14,4]	8,75[3,5; 28,5]	0,0003

Установлено, что у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата уровень креатинина, мочевины, показателя СКФ и протеинурии в моче достоверно выше, чем у реципиентов без дисфункции трансплантата.

Данные сравнительного анализа уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и без таковой представлены на рисунке 8.

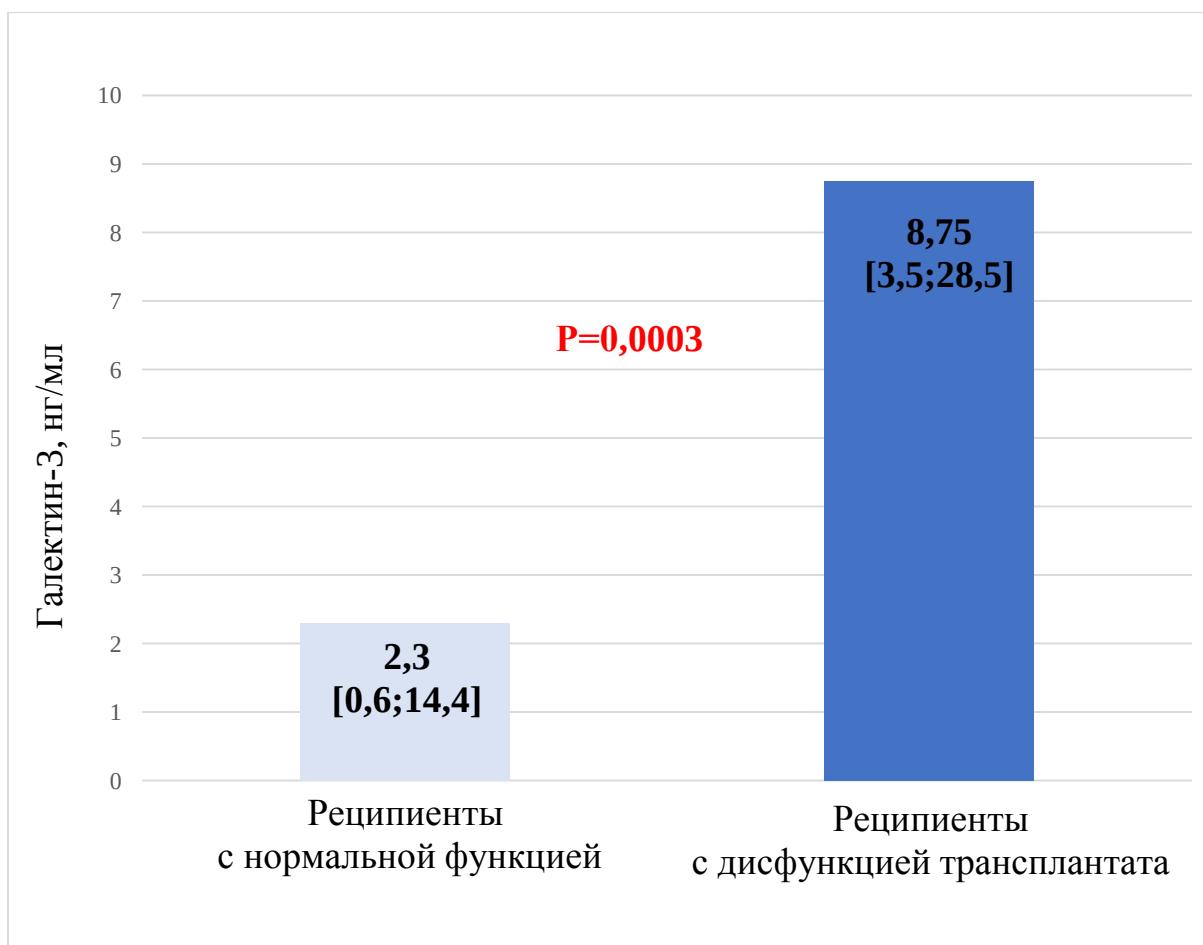


Рисунок 8 - Сравнительный анализ галектина-3, протеинурии и классических показателей функции почек у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой

При сравнительном анализе уровня галектина-3 у реципиентов с дисфункцией и без дисфункции трансплантата установлено, что уровень галектина-3 достоверно выше у реципиентов с дисфункцией трансплантата

($p=0,003$), также как и уровень традиционных параметров функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови, $pCKF$).

Согласно данным, представленным в настоящей главе, установлено, что у реципиентов почки уровень галектина-3 в сыворотке крови выше, чем у здоровых лиц.

У реципиентов почки уровень галектина-3 в сыворотке крови выше, чем у здоровых лиц, не коррелирует с большинством показателей общего и биохимического анализа крови и анализа мочи, а также с концентрацией такролимуса в крови. При этом имеет место прямая корреляция с уровнем креатинина в крови и обратная – с показателем СКФ.

Уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата.

Представленные результаты могут, во-первых, указывать на возможное участие галектина-3 в развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки; во-вторых, позволяют предполагать о возможном диагностическом потенциале галектина-3 у реципиентов почки.

ГЛАВА 4 . СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В предыдущем разделе работы, было установлено, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата выше, чем у реципиентов без таковой.

Следующим этапом исследования стала оценка уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии, верифицированной по данным морфологического исследования биоптата трансплантированной почки.

В настоящей главе описаны следующие этапы исследования:

- Морфологическая характеристика биоптатов почки у реципиентов с дисфункцией трансплантата
- Сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии
- Анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией, вызванной интерстициальным фиброзом

4.1 Морфологическая характеристика биоптатов почки у реципиентов с дисфункцией трансплантата

На основании результатов морфологического исследования биоптатов, проведенного в специализированном подразделении ФГБУ НМИЦ «ТИО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, у реципиентов с дисфункцией трансплантата выделены следующие варианты патологии: острый канальцевый некроз раннего посттрансплантационного периода (ОКН, n=11), острое клеточное отторжение

(англ., acute cellular rejection; ACR, n=29), острое гуморальное отторжение (англ., antibody mediated rejection, AMR, n=35), не связанный с иммунным ответом нефросклероз с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (англ., calcineurin inhibitors, CNI-нефросклероз, n=10), возвратный гломерулонефрит (хроническое отторжение трансплантата, n=6) (рисунок 9).

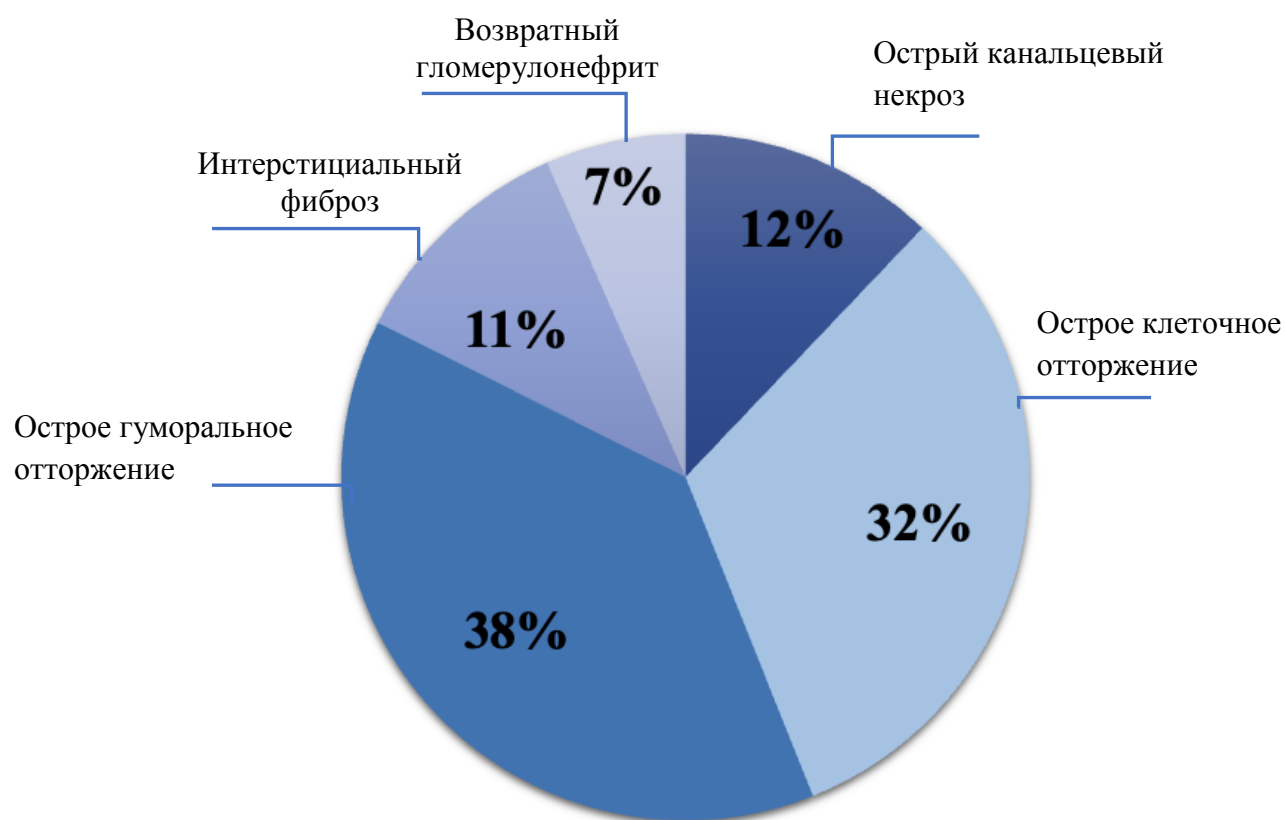


Рисунок 9 - Распределение посттрансплантационных осложнений, послуживших причиной развития дисфункции трансплантата

Морфологическая картина образцов биоптатов почки с признаками дисфункции трансплантата представлена на рисунке 10.

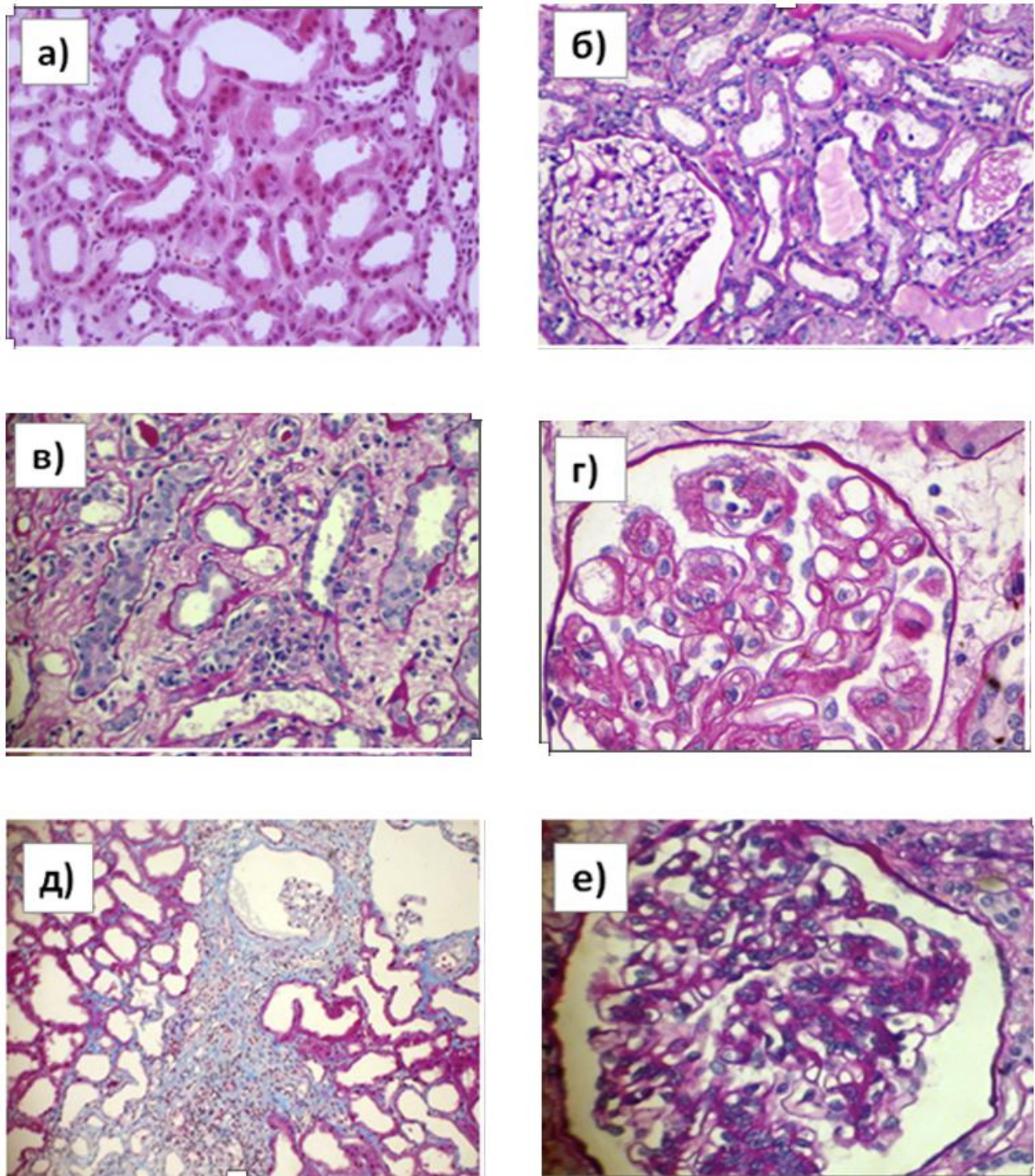


Рисунок 10 - Изображение образцов биоптатов почки с окрашиванием гематоксилином и эозином: а – норма, окраска трихромом по Массону, $\times 40$; б – острый канальцевый некроз, окраска PAS, $\times 100$; в – острое клеточное отторжение, окраска PAS, $\times 100$; г – гуморальное отторжение, окраска PAS, $\times 200$; д – интерстициальный фиброз при CNI-нефротоксичности, окраска трихромом по Массону, $\times 40$; е – возвратный гломерулонефрит

Под острым канальцевым некрозом подразумевают процесс, при котором происходит развитие некробиотических изменений различной степени выраженности в эпителиальных клетках канальцев почек.

Проявлением клеточно-опосредованного или клеточного отторжения является инфильтрация ткани почки, которая происходит в результате активации Т-лимфоцитами.

Гуморальное отторжение характеризуется активацией системы комплемента и привлечением нейтрофилов в область повреждения вследствие взаимодействия антидонорских антител с антигенами, экспрессируемыми на поверхности эндотелиальных клеток.

Интерстициальный фиброз характеризуется изменением артериол и его прогрессированием на фоне приема ингибиторов кальциневрина.

При возвратном гломерулонефрите, связанным с IgA нефропатией, формируются иммунные комплексы, приводящие к синтезу цитокинов и пролиферации мезангиоцитов. Это способствует активации системы комплемента и отложению иммунных комплексов в мезангии.

4.2 Сравнительный анализ уровня галектина-3 в сыворотке реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии

Был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии и реципиентов с нормальной функцией трансплантата (рисунок 11).

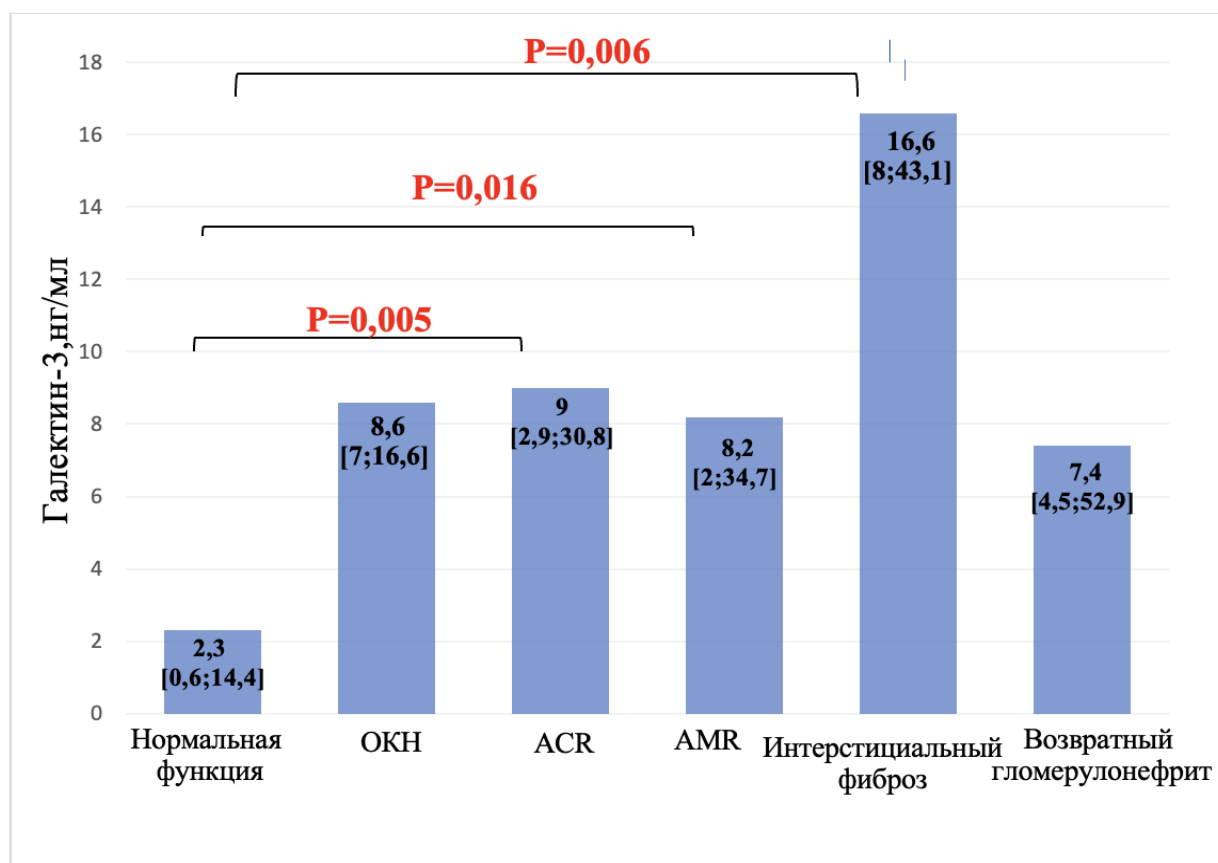


Рисунок 11 - Сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии и без таковой (ОКН - острый канальцевый некроз, ACR - острое клеточное отторжение, AMR - острое гуморальное отторжение)

Согласно результатам сравнительного анализа установлено, что у реципиентов с острым клеточным, острым гуморальным отторжением и интерстициальным фиброзом концентрация галектина-3 достоверно выше, чем у реципиентов без дисфункции трансплантата ($p=0,005$, $p=0,016$ и $p=0,006$ соответственно).

Достоверных различий уровня галектина-3 при остром канальцевом некрозе и возвратном гломерулонефрите в сравнении с реципиентами с без дисфункции трансплантата не было установлено ($p=0,056$ и $p=0,083$, соответственно).

Был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 реципиентов с дисфункцией трансплантата различной этиологии и остальными реципиентами с дисфункцией (таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительный анализ концентрации галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата определенной этиологии и остальными реципиентами с дисфункцией

Концентрация галектин-3 (нг/мл) у реципиентов с дисфункцией трансплантата		Достоверность различий, р
Острый канальцевый некроз (ОКН) 8,6[7;16,6]	Прочая этиология (без ОКН) 8,9[3,3;39,4]	0,913
Острое клеточное отторжение (ACR) 9[2,9;30,8]	Прочая этиология (без ACR) 8,7[3,8;24,4]	0,895
Острое гуморальное отторжение (AMR) 8,2[2;34,7]	Прочая этиология (без AMR) 9,25[4,2;27,3]	0,302
Интерстициальный фиброз 16,6[8;43,1]	Прочая этиология (без интерстициального фиброза) 8,2[2,9;24,5]	0,08
Возвратным гломерулонефрит 7,4[4,5;52,9]	Прочая этиология (без возвратного гломерулонефрита) 8,8[3,5;26,3]	0,810

Согласно полученным результатам, уровень галектина-3 не различался у реципиентов с дисфункцией определенной этиологии, выявленной по результатам морфологического исследования, по сравнению с остальными реципиентами с дисфункцией.

4.3 Анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с интерстициальным фиброзом трансплантата

Проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов с дисфункцией, вызванной интерстициальным фиброзом, и остальными реципиентами с дисфункцией другой этиологии (рисунок 12).

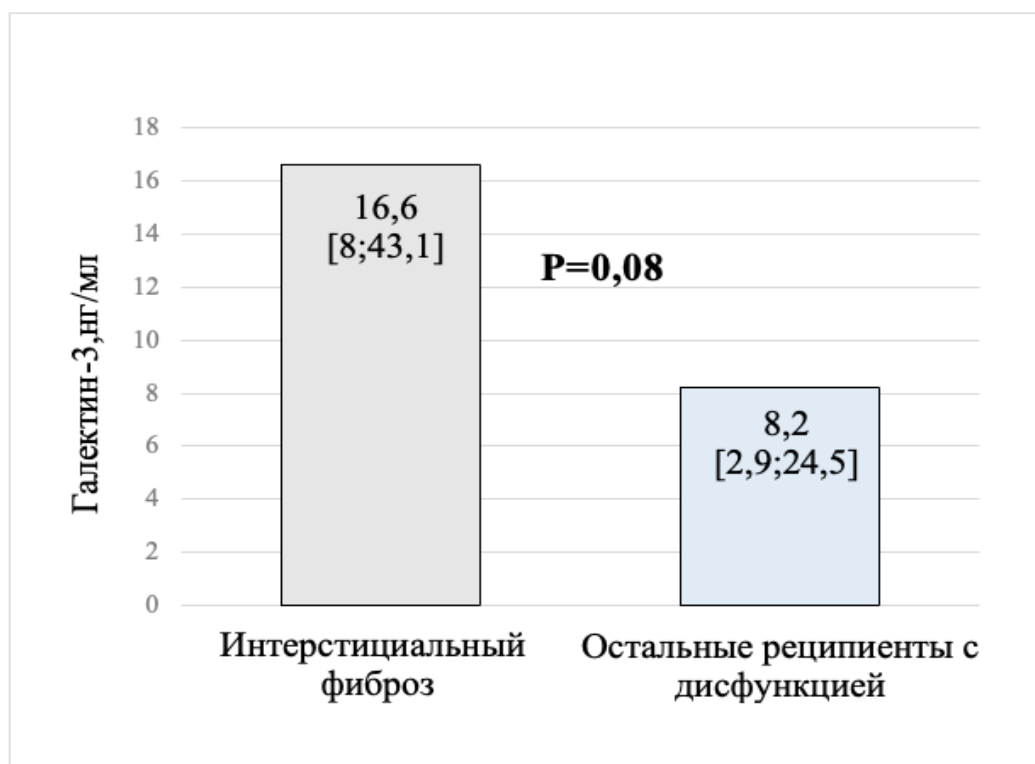


Рисунок 12 - Сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с интерстициальным фиброзом и остальными реципиентами с дисфункцией

Несмотря на то, что наиболее высокий уровень галектина-3 наблюдался у реципиентов с дисфункцией трансплантата, вызванной интерстициальным фиброзом, достоверной разницы при сравнении концентрации галектина-3 у реципиентов с дисфункцией, вызванной интерстициальным фиброзом, и патологией другой этиологии установлено не было.

В таблице 7 представлены результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у реципиентов почки с интерстициальным фиброзом и остальными реципиентами с дисфункцией.

Таблица 7 - Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов почки с интерстициальным фиброзом и остальными реципиентами с дисфункцией

Показатель	Интерстициальный фиброз	Остальные реципиенты с дисфункцией	Уровень значимости
Креатинин, мкмоль/л	186,6[142; 259]	212,3 [149,1;356,4]	p=0,56
Мочевина, ммоль/л	16[13,1; 20,7]	18,5[12,5; 27,4]	p=0,66
Протеинурия, г/л	0,08 [0,04; 0,34]	0,14 [0,04; 0,40]	p=0,53
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	31,4 [15,1; 38,7]	26,3 [14,3; 44,7]	p=0,88

Установлено, что концентрация классических маркеров функции почек, таких как креатинин, мочевина, а также протеинурия и рСКФ, у реципиентов с интерстициальным фиброзом по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии достоверно не различалась.

Таким образом, согласно данным, полученным в настоящей главе, установлено, что у реципиентов почки с острым клеточным, острым гуморальным отторжением и интерстициальным фиброзом уровень галектина-3 выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата.

Уровень галектина-3 не различался у реципиентов почки с каждой из верифицированных при морфологическом исследовании патологий в сравнении с остальными реципиентами с дисфункцией нефротрансплантата.

Несмотря на то, что наиболее высокий уровень галектина-3 выявлен у реципиентов с интерстициальным фиброзом, при сравнении концентрации галектина-3 у реципиентов с интерстициальным фиброзом и патологией другой этиологии статистически достоверной разницы это различие не достигало. Однако, в отличие от классических показателей, отражающих дисфункцию почки (уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови, белок в

моче, расчетный показатель СКФ) была отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с интерстициальным фиброзом по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата иной патологии, что позволяет предположить участие галектина-3 в процессах фиброзирования трансплантата почки.

ГЛАВА 5 АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

Согласно результатам, изложенным в предыдущей главе, показано, что галектин-3 не обладает диагностической значимостью для определения характера патологии, приводящей к дисфункции у реципиентов почки. Следующим этапом исследования стал анализ прогностической значимости определения галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки в отношении развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата. Настоящая глава включает следующие этапы исследования :

- Характеристика исходов состояния трансплантата у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата
- Сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с развитием неблагоприятного исхода после трансплантации (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе) и без такового
- Определение прогностической значимости измерения галектина-3 в отношении развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантационной почки

5.1 Характеристика исходов дисфункции трансплантата у реципиентов почки

Среди реципиентов почки, у которых была верифицирована дисфункция трансплантата, у 21 (27%) пациента в отдаленные сроки наблюдения после трансплантации (13,6 [1,2; 48,3] месяцев) отмечено развитие неблагоприятного исхода состояния трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе), у 57 (73%) пациентов – функция трансплантата была сохранена на фоне приема лекарственных средств (рисунок 13).

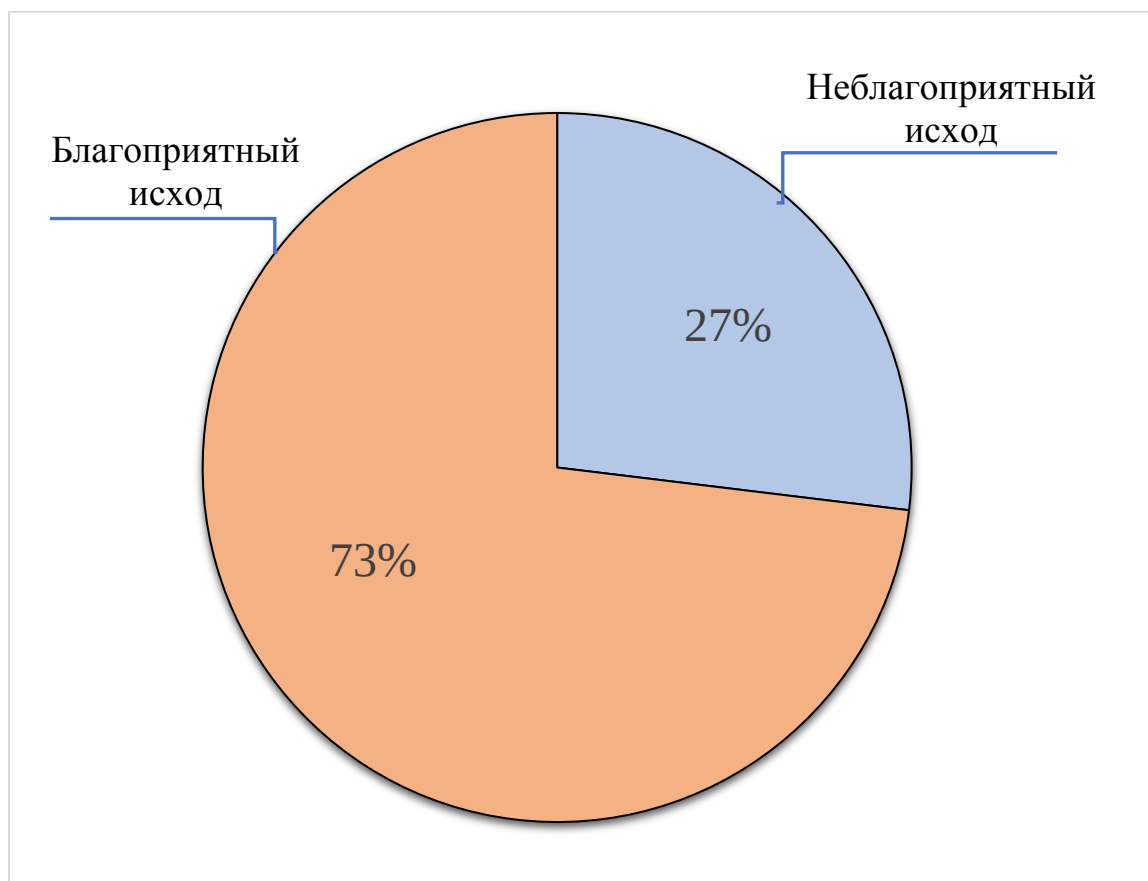


Рисунок 13 – Распределение реципиентов с дисфункцией в зависимости от развития исхода трансплантата

5.2 Сравнительный анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с неблагоприятным исходом дисфункции трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе) и без такового

У реципиентов с дисфункцией трансплантата был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови и классических лабораторных параметров функции почки, определенных в среднем за полгода (5,4 [1,8; 8,3] месяцев) до наступления неблагоприятного исхода состояния трансплантата, с таковыми показателями у реципиентов с сохранной функцией трансплантата (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов почки в зависимости от исхода состояния трансплантата

Параметры	Исход состояния трансплантата		Уровень значимости
	Функция сохранена	Неблагоприятный исход	
Галектин-3, нг/мл	6,3[2,9;16,9]	9,61[7,5;48,7]	0,037
Мочевина, ммоль/л	17,9[12,6;25,4]	20,9[13,5;29]	0,41
Креатинин, мкмоль/л	202[145,9;352]	219,8[150;346,7]	0,88
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	33,5[16,6;46,5]	19,3[10,9;33,9]	0,08

Было установлено, что еще в среднем за 6 месяцев до развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата, концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки была достоверно выше у реципиентов с развившейся хронической дисфункцией трансплантата и/или потребностью в гемодиализе по сравнению с пациентами без таковых ($p=0,037$) (рисунок 14).

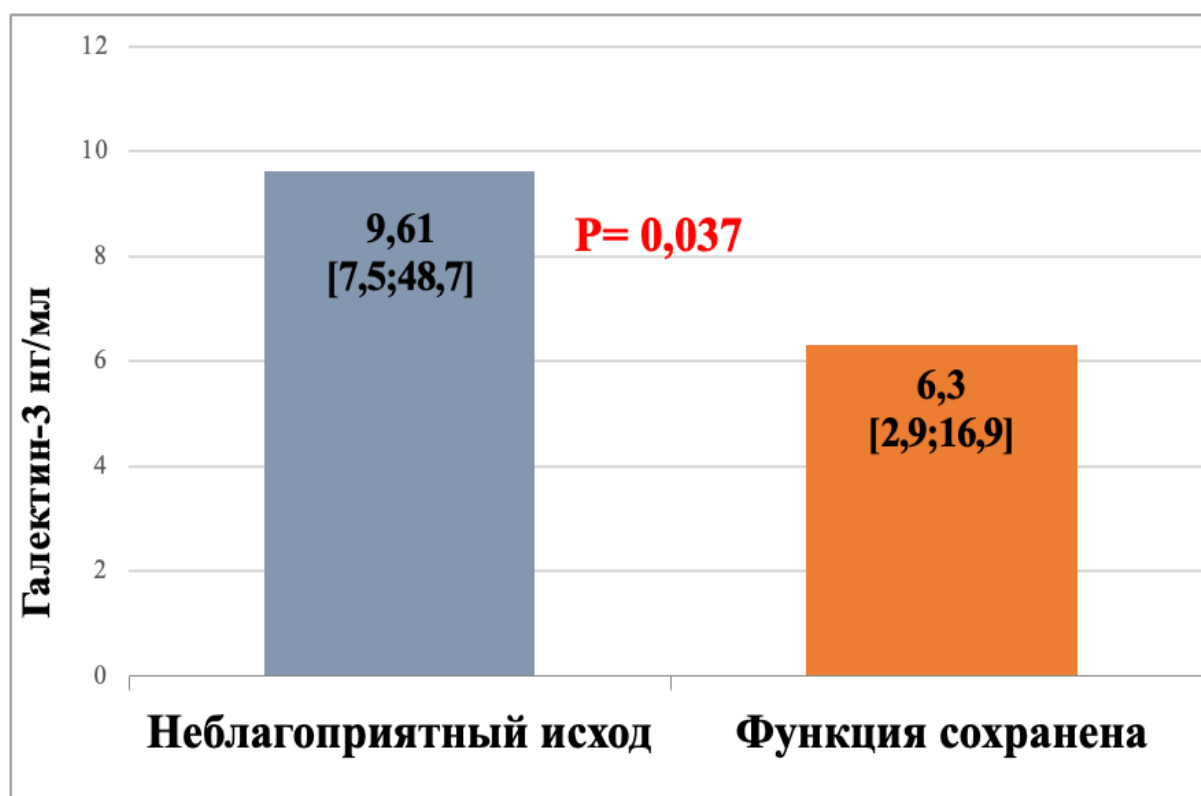


Рисунок 14 - Сравнительный анализ исходного уровня галектина-3 у реципиентов с развившимся неблагоприятным исходом состояния трансплантата и без такового

При этом исходные показатели скорости клубочковой фильтрации, креатинина и мочевины в данных группах реципиентов не различались.

5.3 Определение порогового значения и прогностических характеристик теста на галектин-3 в отношении развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантированной почки

Анализ прогностической значимости уровня галектина-3 осуществлялся с помощью расчета площади под характеристической ROC- кривой.

Оценка прогностической значимости концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки в отношении развития неблагоприятного исхода после трансплантации представлен на рисунке 15.

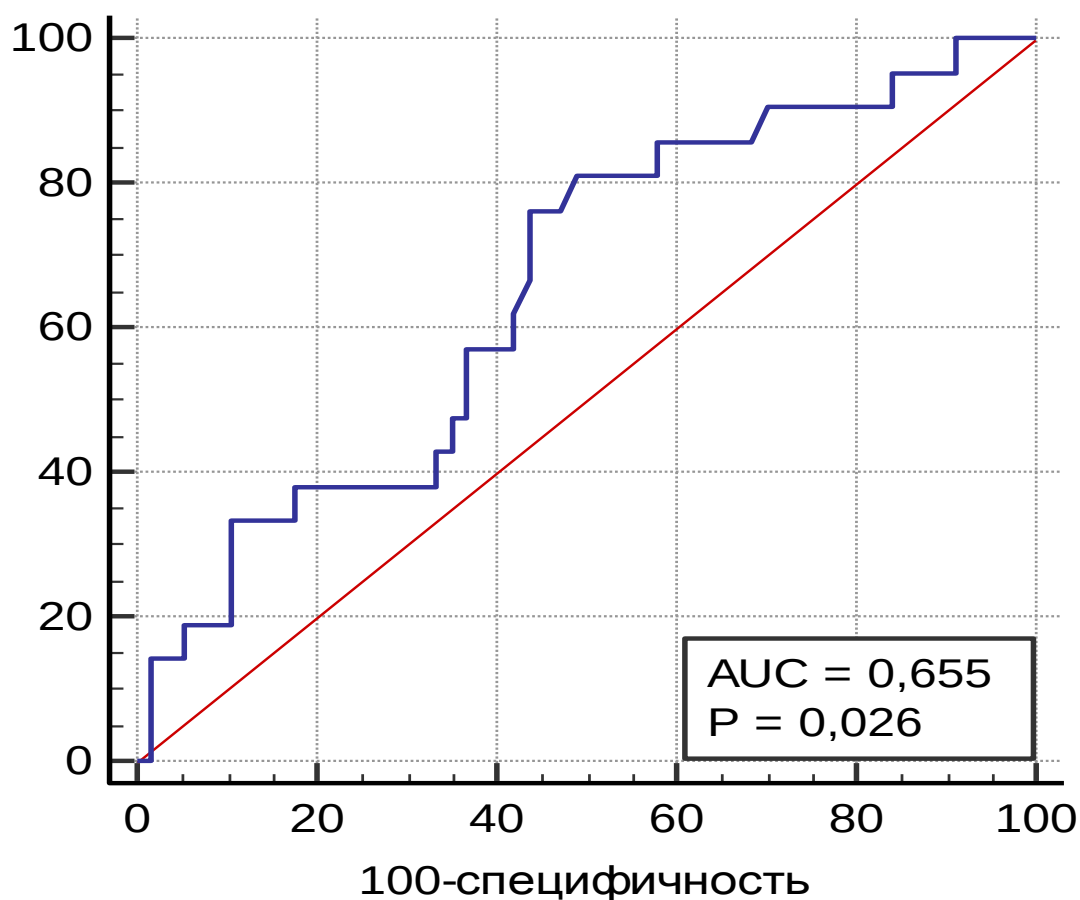


Рисунок 15 - ROC-кривая концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с развившимся неблагоприятным исходом состояния трансплантата

Площадь под ROC-кривой составила $0,655 \pm 0,069$ [95% ДИ 0,538 – 0,759] и достоверно ($p=0,026$) отличалась от величины 0,5.

Пороговая концентрация галектина-3 в сыворотке венозной крови реципиентов почки, значимая для прогнозирования развития неблагоприятного исхода состояния трансплантата, составила 7,63 нг/мл.

Был проведен сравнительный анализ исходов дисфункции трансплантированной почки у реципиентов с уровнем галектина-3 выше и ниже рассчитанного порогового значения (таблица 9).

Таблица 9 - Сравнительный анализ исхода состояния нефротрансплантата и концентрации галектина-3

Исходы	Реципиенты с уровнем галектина-3 >7,63 нг/мл (n=41)	Реципиенты с уровнем галектина-3 ≤7,63 нг/мл (n=37)	Достоверность (p)
Неблагоприятный	16 (39%)	5 (14%)	0,021
Благоприятный	25 (61%)	32 (86%)	

Среди 41 реципиента почки с концентрацией галектина-3 >7,63 нг/мл неблагоприятный исход состояния нефротрансплантата развился у 16 (39%) реципиентов, что достоверно отличается от группы реципиентов с уровнем галектина-3 ≤7,63 нг/мл, в которой неблагоприятный исход был отмечен у 5 (14%) из 37 реципиентов (p=0,021).

Был проведен анализ прогностической значимости определения уровня галектина-3 в отношении исхода состояния трансплантата у реципиентов почки (таблица 10).

Таблица 10 - Прогностические характеристики измерения уровня галектина-3 при прогнозировании неблагоприятного исхода состояния нефротрансплантата при уровне выше пороговому значению

Биомаркер	RR	Границы 95% ДИ	Se	Sp	PPV	NPV	p-уровень
галектин-3	2,89	[1,17–7,11]	76,2%	56,1%	76%	56%	0,021

RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста

Анализ прогностических характеристик определения уровня галектина-3 в отношении исхода состояния аллотрансплантата у реципиентов почки показал, что у реципиентов с уровнем галектина-3, превышающим пороговое значение

7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе в 2,89 раза выше, по сравнению с остальными реципиентами почки с дисфункцией трансплантата ($RR=2,89\pm0,46$ [95% ДИ 1,17–7,11]) при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста.

По данным, полученным в настоящей главе установлено, что пороговый уровень галектина-3, 7,63 нг/мл, позволяет выделить реципиентов с дисфункцией нефротрансплантата, у которых риск развития неблагоприятного исхода в 3 раза выше, чем у остальных реципиентов с дисфункцией.

Галектин-3, в отличие маркеров, отражающих нарушение функции трансплантата почки, обладает прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или переход на гемодиализ), в среднем, за полгода до его наступления.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы разработка инновационных подходов к диагностике и прогнозированию развития осложнений после трансплантации солидных органов стала возможной благодаря активным исследованиям в области биохимии, иммунологии и генетики. Механизмы взаимодействия организма реципиента и донорского органа включают в себя широкий спектр иммунологических реакций, которые могут приводить к отторжению трансплантированного органа [112]. После трансплантации у реципиентов сохраняется вероятность развития острого (клеточного и/или гуморального) и хронического отторжения, следствием которых являются процесс фиброзирования трансплантата и его дисфункция [155]. Ключевую роль в увеличении сроков функционирования трансплантата при этом играет ранняя диагностика патологии трансплантированного органа. [118].

Существуют различные методы диагностики патологии нефротрансплантата, среди которых «золотым стандартом» является биопсия почки. Проведение пункционной биопсии трансплантата для верификации патологии трансплантированной почки не всегда является информативным вследствие риска получения образца ткани без морфологических признаков изменений (гистологические изменения могут быть не выражены на ранних сроках повреждения). Кроме того, показанием к проведению биопсии обычно служат результаты лабораторных исследований, свидетельствующие об ухудшении функции почек, которые указывают на длительность патологического процесса в нефротрансплантате [92]. Однако проведение биопсии почки имеет ряд ограничений и осложнений. Поэтому использование малоинвазивных лабораторных методов диагностики у реципиентов почки должно позволить улучшить диагностику выявления патологии трансплантата на ранней стадии развития. К таким малоинвазивным методам диагностики

посттрансплантационных осложнений относится измерение концентрации биомаркеров в крови [3].

Ряд исследований показывают, что галектин-3 способствует инициации и усилению острой воспалительной реакции путем привлечения макрофагов к месту повреждения и усиливает развитие хронического воспаления, активируя провоспалительные сигнальные пути, что, в конечном итоге, приводит к развитию фиброза [122;130]. В исследовании Dang et al. на животных было показано, что у мышей с нулевым уровнем галектина-3, который определяли с помощью иммуногистохимического исследования трансплантата почки, было меньше повреждений канальцев, умеренный фиброз и более низкая инфильтрация иммунными клетками по сравнению с группой контрольных животных, у которых в трансплантате определялись характерные изменения в виде атрофии почечных канальцев, а также усиление экспрессии галектина-3 в тканях и плазме крови [149].

Было показано, что при моделировании экспериментального гиперальдостеронизма, связанного с фиброзом и дисфункцией почек, который сопровождался увеличением экспрессии галектина-3, фармакологическое ингибирование модифицированным цитрусовым пектином или генетическое выключение галектина-3 предотвращало развитие патологических изменений в почках [139].

Другим подтверждением участия галектина-3 в развитии воспалительных процессов является то, что ингибиторы галектина-3 нового поколения предотвращают индуцированный им хемотаксис моноцитов человека *in vitro* и снижают секрецию провоспалительных цитокинов клетками микроглии за счет ослабления передачи сигналов через один из природных лигандов TREM2 [35].

В нашем исследовании корреляционный анализ показал отсутствие связи уровня галектина-3 с большинством лабораторных показателей анализа крови, что позволяет предположить его независимый диагностический потенциал. При этом была установлена обратная корреляция уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)

трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Эти данные согласуются с результатами работы Alam ML et al, в которой более высокие концентрации галектина-3 были связаны с прогрессированием ХБП и снижением уровня СКФ менее 15 мл/мин [131].

Более высокие уровни галектина-3 могут быть связаны с прогрессированием хронической болезни почек [39]. Кроме того, сообщается, что галектин-3 играет важную роль в развитии интерстициального фиброза почек и прогрессировании ХБП [66]. По данным нашего исследования, уровень галектина-3 у реципиентов с интерстициальным фиброзом достоверно выше по сравнению с реципиентами с нормальной функцией трансплантата, что может указывать на его роль в развитии фибротических изменений почек.

В работе Kang et al. был проведен анализ экспрессии галектина-3 у пациентов с гломерулонефритом, развившемся на фоне системной красной волчанки. Установлено, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с гломерулонефритом была значительно выше, чем у здоровых лиц группы сравнения. Авторы делают вывод, что повышенный уровень галектина-3 может способствовать развитию гломерулонефрита при системной красной волчанке [58].

В исследовании Boutin L et al, у пациентов в отделении интенсивной терапии уровень галектина-3 увеличивался с тяжестью острого повреждения почек (АКИ) и коррелировал с изменением показателя СКФ в течение первых 7 дней. Связь между более высоким уровнем галектина-3 в плазме крови и быстрым снижением СКФ наблюдалась у пациентов с АКИ. Также уровень галектина-3 увеличивался параллельно со снижением функции почек и был заметно повышен у пациентов с диабетом. Было установлено, что у пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии повышенный уровень галектина-3 в крови связан с основными неблагоприятными почечными исходами (МАКЕ) и смертностью на 30-й день после госпитализации. Критериями оценки МАКЕ являлись: летальный исход в течение 30 дней после поступления в отделение интенсивной терапии; потребность в заместительной

почечной терапии; отсутствие восстановления функции почек. Результаты этого исследования также подтверждают роль галектина-3 у пациентов в крови в качестве биомаркера, повышение уровня которого прогнозирует неблагоприятное течение АКИ [51].

В исследовании, проведенном Hsu BG et al, авторы обнаружили обратную корреляцию между уровнем галектина-3 в сыворотке крови пациентов с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации [127]. В эксперименте на мышах было установлено, что при терапии модифицированным цитрусовым пектином, экспрессия галектина-3 снижалась, при этом наблюдалось уменьшение воспаления и фиброза почек. Было высказано предположение, что галектин-3 является потенциальным модулятором функции эндотелия и может быть использован в качестве перспективного биомаркера для диагностики дисфункции эндотелия у пациентов с поражением почек [127].

В обзоре Bellos I и соавт. была произведена оценка связи уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов с выживаемостью и прогрессированием заболевания почек у пациентов с ХБП, не находящихся на гемодиализе, и сердечно-сосудистыми осложнениями. В данной работе были обобщены имеющиеся данные относительно потенциальной роли сывороточного галектина-3 в качестве прогностического биомаркера у группы пациентов с хронической болезнью почек, которым не требовалась процедура гемодиализа. В исследование были включены в общей сложности 9 349 пациентов, у которых оценивали прогрессирование заболевания почек и сердечно-сосудистых осложнений. Результаты показали, что повышенный уровень галектина-3 в сыворотке крови потенциально связан с ухудшением выживаемости и риском развития летального исхода [66].

Поддерживающая терапия реципиентов почки после трансплантации, направленна на предотвращение реакции отторжения, основана на трехкомпонентной лекарственной терапии, включающей ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды и антипролиферативные препараты. Помимо терапевтического действия, применение иммуносупрессивных препаратов

сопряжено с риском возникновения различных побочных эффектов [90]. Одной из основных групп иммуносупрессивных препаратов, препятствующих развитию реакции отторжения трансплантата, являются ингибиторы кальциневрина. Их внедрение в широкую клиническую практику позволило улучшить показатели выживаемости и качества жизни реципиентов солидных органов. Необходимость пожизненного приема ингибиторов кальциневрина приводит к ряду побочных эффектов препарата, среди которых особое значение у реципиентов трансплантированной почки имеет нефротоксическое действия с развитием интерстициального фиброза [34]. В нашем исследовании не было установлено значимых различий уровня галектина-3 у реципиентов почки в зависимости от этиологии дисфункции трансплантата, однако отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с интерстициальным фиброзом по сравнению с остальными реципиентами с дисфункцией трансплантата ($p=0,08$). Что может быть связано с развитием фиброзирование и функционального ремоделирования трансплантата у этой группы реципиентов почки [6].

В исследовании Ou SM et al показано, что более высокие уровни галектина-3 в плазме крови пациентов с ХБП, подтвержденной по результатам биопсии, связаны с интерстициальным фиброзом, атрофией канальцев и фиброзом интимы сосудов и обратно коррелируют с показателем рСКФ ($P = 0,005$). Увеличение экспрессии уровня галектина-3 было также подтверждено методом РНК-секвенирования в образцах биоптатов почки с фиброзом. Эти данные позволяют предположить возможную прогностическую роль галектина-3 в развитии фиброза почек [79].

Madonna Salib et al. показали, что у пациентов, находящихся на поддерживающем гемодиализе до трансплантации, были более высокие концентрации галектина-3. Вероятно, это связано со стимуляцией иммунной системы самим диализом, что приводит к хроническому воспалению и окислительному стрессу [31].

В работе Шевченко О.П. и соавт. была показана диагностическая роль галектина-3 при патологии миокарда трансплантированного сердца.

На сроках более года после трансплантации у реципиентов сердца с концентрацией галектина-3 выше рассчитанного порогового значения (16,9 нг/мл) риск выявления фиброза миокарда трансплантата был в полтора раза выше [5].

По данным нашей работы галектин-3 не обладает диагностической значимостью для определения характера патологии при дисфункции трансплантата, что, скорее всего, связано с небольшой выборкой и требует дальнейших исследований на большей когорте пациентов.

В исследовании Liu S и соавт. была показана связь галектина-3 с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у группы пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на поддерживающем гемодиализе. У пациентов, находящихся на гемодиализе, с уровнем галектина-3 $> 8,65$ нг / мл риск наступления летального исхода, связанного с сердечно-сосудистыми нарушениями был в 2,13 раза выше, чем у пациентов с концентрацией галектина-3 $\leq 8,65$ нг / мл (OR = 2,13, 95% ДИ 1,07-4,26) [128].

В настоящем исследовании была оценена прогностическая значимость концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки в отношении развития неблагоприятного исхода состояния трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе). Установлено, что у реципиентов почки с уровнем галектина-3 в сыворотке крови, превышающим или равным пороговому значению 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе в 2,89 раза выше, чем у реципиентов с уровнем ниже порогового (RR=2,23 $\pm$ 0,39 [95% ДИ 1,04–4,77] при чувствительности 73,1% и специфичности 52,3% теста).

В десятилетнем проспективном исследовании Sotomayor C. et al. была показана связь концентрации галектина-3 с развитием дисфункции трансплантата в отдаленные сроки. В данной работе оценивалась динамика уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов (через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и 2 года после

трансплантации почки), рСКФ, а также результаты биопсии почек, взятые более чем через год после трансплантации. Исследователи пришли к выводу, что галектин-3 был повышен у всех реципиентов почки и независимо связан с более чем двухкратным риском развития дисфункции в отдаленные сроки после трансплантации. Также была выявлена обратная корреляция уровня галектина-3 с показателем СКФ [57]. В нашем исследовании со схожим сроком наблюдения у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата уровень галектина-3 в сыворотке крови был также повышен по сравнению с реципиентами без дисфункции, а сравнительный анализ показал обратную корреляцию с показателем СКФ. Результаты исследования согласуются с полученными нами данными о роли галектина-3 в развитии дисфункции трансплантата почки.

Мета-анализ, проведенный Lu H. и соавт. показал, что повышенный уровень галектина-3 был связан с заболеваниями различной этиологии и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов, находящихся на гемодиализе. Установлено, что повышенный уровень галектина-3 был достоверно связан с высоким риском развития неблагоприятных исходов различной этиологии (ОР 2,05, 95%ДИ 1,50-2,80, $P = 0,000$), что подтверждает полученные нами данные о прогностической значимости галектина-3 в развитии неблагоприятного исхода у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата [93].

Таким образом определенный в нашей работе пороговый уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки может рассматриваться в качестве прогностического индикатора в отношении развития неблагоприятного исхода состояния нефротрансплантата для своевременной коррекции иммуносупрессивной терапии и/или выполнения внеплановой биопсии.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация галектина-3 в крови реципиентов почки превышает таковую у здоровых лиц ($p=0,017$), не зависит от возраста, пола и концентрации такролимуса в крови; не связана с большинством лабораторных показателей крови, прямо коррелирует с концентрацией креатинина ($r=0,179$; $p=0,039$) и обратно коррелирует с величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$)

2. Концентрация галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата достоверно выше, чем у реципиентов без таковой ($p=0,003$).

3. Не выявлено значимых различий уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата при остром канальцевом некрозе, остром клеточном, остром гуморальном отторжении, интерстициальном фиброзе и возвратном гломерулонефрите, выявляемого по результатам морфологического исследования.

4. Уровень галектина-3 достоверно выше у реципиентов с дисфункцией трансплантата с неблагоприятным исходом (хроническое отторжение трансплантата и/или переход на гемодиализ) ($p=0,037$) по сравнению с реципиентами с благоприятным исходом.

5. У реципиентов почки с уровнем галектина-3, превышающим пороговое значение 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе в 2,89 ($RR=2,89\pm 0,46$ [95% ДИ 1,17–7,11]) раза выше, по сравнению с остальными реципиентами почки с дисфункцией трансплантата при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Измерение концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки целесообразно для прогнозирования неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата

Повышение уровня галектина-3 выше порогового значения (7,63 нг/мл) позволяет выявить реципиентов с риском развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата, в среднем, за полгода до его наступления

Определение концентрации галектина-3 может иметь значение для персонифицированного подхода к тактике ведения реципиентов почки с дисфункцией трансплантата

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТПП– аллотрансплантация трупной почки

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДИ – доверительный интервал

ИФА – иммуноферментный анализ

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

ОКО – Острое клеточное отторжение

ОКН – острый канальцевый некроз

РАТПП – родственная аллотрансплантация почки

СН – сердечная недостаточность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТС – трансплантация сердца

ТЛ – трансплантация легких

ХБП – хроническая болезнь почек

ЩФ – щелочная фосфатаза

AMR – Гуморальное (антителоопосредованное) отторжение

Bcl-2 – противоапоптотический белок

CNI-нефротоксичность – интерстициальный фиброз с признаками нефротоксичности ингибиторами кальциневрина

CRD домен- углевод-распознающий домен

IRI – ишемически- реперфузионное повреждение

Gal3 – галектин-3

HIF-1 α – индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа

De – диагностическая эффективность метода

miR – микроРНК

MCP – модифицированный цитрусовый пектин

p – уровень значимости различий между сравниваемыми величинами

r – коэффициент корреляции Спирмена

ROC-кривая – (англ., Receiver operating characteristic curve) график оценки качества бинарной классификации

RR – отношение рисков

Se – диагностическая чувствительность метода

Sp – диагностическая специфичность метода

UUO – модель односторонней обструкции мочеточника

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрусев А.М. Томилина Н.А. Перегудова Н.Г. и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / Андрусев, А. М. Томилина, Н.А., Перегудова Н. Г. [и др.] // Нефрология и диализ. – 2020. – Том 22. – № 1 (приложение). – С.1-71.
2. Биомаркеры фиброза трансплантированной почки. / О. Р. Быстрова, Е. А. Стаханова., М. И. Ильчук, А. А. Улыбышева, О. Е. Гичкун, Д. А. Сайдулаев, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022.– Т. XXIV, № 3. – С. 94– 101.
3. Великий, Д. А. Галектин-3 у реципиентов солидных органов: роль в развитии патологии трансплантата и перспективы применения / Д.А. Великий, М.А. Особливая, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023.– Т. XXV, № 2. – С. 129– 139.
4. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков, С. Н. Татенкулова, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2009.– № 3. – С. 137–139.
5. Галектин 3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца / О. П. Шевченко, А. А. Улыбышева, О. Е. Гичкун и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019.– Т. XXIII, № 3. – С. 62– 68.
6. Галектин-3 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки: анализ прогностической значимости / Д. А. Великий, С. О. Шарапченко, О. Е. Гичкун [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. XXVI, № 3. – С.159 – 167.
7. Готье С.В. Трансплантация почки. Национальные клинические рекомендации / Готье, С.В., Хомяков, С.М., Арзуманов, С.В. [и др.]. – Москва: «Российское трансплантологическое общество», 2013. – 50 с.

8. Диагностическая значимость галектина-3 при патологии миокарда трансплантированного сердца / О. П. Шевченко, А. А. Улыбышева, Н. П. Можейко и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. XXII, № 1. – С. 8–15.

9. Диагностическая значимость TGF- β 1 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки / О. П. Шевченко, С. О. Шарапченко, Д. А. Великий [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. XXV, № 34. – С. 130–138.

10. Драпкина, О. М. Галектин-3- биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Т. А. Деева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9. – С. 96–102.

11. Иванова Е. С. Дистанционный мониторинг реципиентов почечного трансплантата / Иванова, Е. С., Котенко, О. Н., Каргальская, И. Г. [и др.] // Клиническая нефрология. – 2023. – № 2. – С. 11–18.

12. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца / А. О. Шевченко, Е. А. Никитина, Н. Н. Колоскова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. XXVII, № 4. – С. 4–11.

13. Котенко, О. Н. Состояние заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Москве в 2015–2020 гг. / О. Н. Котенко, Н. В. Васина, Л. В. Марченкова, М. А. Лысенко // Клиническая нефрология. – 2021. – № 1. – С. 13–19.

14. Курабекова, Р. М. Роль полиморфизма гена трансформирующего фактора роста β 1 в развитии осложнений после трансплантации солидных органов / Р. М. Курабекова, О. Е. Гичкун, С. В. Мещеряков, О. П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. XXIII, № 3. – С. 180–185.

15. Лектины полезных микробов: системная организация, функционирование и функциональное суперсеме́йство. Польза. Микробы / М. Лахтин, В. Лахтин, В. Алешкин и др. // – 2011. – № 2. – С. 155–165.

16. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозирующего стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Щукин, И. И. Березин, Е. А. Медведева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013.–№ 2. – С. 45– 49.

17. Паттерн биохимических маркеров минеральных и костных нарушений у реципиентов почечного трансплантата: опыт одного центра / А.В. Ватазин, Е.В. Паршина, Р.О. Кантария и др. // Проблемы эндокринологии. - 2023. - Т. 69. -№ 2. - С. 47-57.

18. Шилов Е.М. Нефрологическая служба Российской Федерации в 2019-2020 гг.: отчет Президиума Профильной комиссии по нефрологии Экспертного Совета Минздрава России / Шилов, Е.М., Котенко, О.Н., Шилова, М.М. [и др.] // Клиническая нефрология. 2020; №4. – С. 5-35.

19. A galectin-3 ligand corrects the impaired function of human CD4 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes and favors tumor rejection in mice / N. Demotte [et al.] // Cancer Res. – 2010. –№70, P. 7476–7488.

20. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology / C. Roufosse, N. Simmonds, M. Clahsen-van Groningen [et al.] // Transplantation. – 2018. – Vol. 102, № 11. – P. 1795– 1814.

21. A Phase 2a Study of Weekly Doses of GCS-100 in Patients with Chronic Kidney Disease. –2022.

22. A Role for galectin-3 in renal tissue damage triggered by ischemia and reperfusion injury / A. P. Fernandes Bertocchi, G. Campanhole, P. H. Wang [et al.] // Transpl Int. – 2008.– Vol 21, № 10. – P. 999–1007.

23. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments / M. Wyld [et al.] // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9, № 9:e1001307.

24. Acute Kidney Injury Induces Remote Cardiac Damage and Dysfunction Through the Galectin-3 Pathway / M. Prud'homme, M. Coutrot, T. Michel [et al.] // JACC Basic Transl Sci. – 2019. – Vol 4, № 6. – P. 717– 732.

25. Advances in Detection of Kidney Transplant Injury / S. Herath, J. Erlich, A.Y.M. Au [et al.] // *Mol Diagn Ther.* –2019. –Vol 23, –P. 333–351
26. Agrawal, A. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation / A. Agrawal, M. G. Ison, L. Danziger-Isakov // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2022.– Vol 17, № 2. – P. 286–295.
27. Alternations of galectin levels after renal transplantation/ R. Tan [et al.]// *Clinical Biochemistry.* – 2014– Vol. 47, № 15, P. 83–88.
28. Antar, S.A. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation / S.A. Antar, N. A. Ashour, M.E. Marawan, A.A. Al-Karmalawy // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, №4. – P.4004.
29. Argüeso, P. Focus on molecules: Galectin-3 / P. Argüeso, N. Panjwani // *Exp Eye Res* – 2011. – Vol. 92, № 1. – P. 2–3.
30. Assessment and Risk Prediction of Chronic Kidney Disease and Kidney Fibrosis Using Non-Invasive Biomarkers / H. Rupprecht, L. Catanese, K. Amann [et al] // *Int J Mol Sci.* – 2024 – Vol 25, № 7. – P. 3678.
31. Association between Long-Term Change in Arterial Stiffness and Cardiovascular Outcomes in Kidney Transplant Recipients: Insights from the TRANSARTE Study / M. Salib, A. Simon, N. Girerd [et al.] // *J Clin Med.* – 2022– Vol 11, № 5. – P. 1410.
32. Basic and experimental research tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3 / Z. Dang [et al.] // *Transplantation.* – 2012. – № 93, P. 477–484
33. Bauer, A. C. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols / A. C. Bauer, R. F. Franco, R. C. Manfro // *Curr Pharm Des.* – 2020. – Vol 26, № 28. – P. 3440–3450.
34. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs.* 2020 Feb;44(2):140–152.

35. Bouffette, S. Targeting galectin-3 in inflammatory and fibrotic diseases / S. Bouffette, I. Botez F. De Ceuninck // Trends Pharmacol Sci. – 2023.– Vol 44, № 8. – P. 519–531.
36. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension / G. E. González, N. E. Rhaleb, M. A. D'Ambrosio [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2016.– Vol 311, № 5. – P. H1287– H1296.
37. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis / D. J. de Jager [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302, № 16, P. 1782–1789.
38. Cell- and stage-specific localization of galectin-3, a β -galactoside-binding lectin, in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis / T. Itabashi, Y. Arima, D. Kamimura [et al.] // Neurochem Int. – 2018 – Vol. 118, P. 176-184.
39. Chen, S. C. The Role of Galectin-3 in the Kidneys / S. C. Chen, P. L Kuo // Int J Mol Sci. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 565.
40. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Evolving Concepts and Therapies / A. DerHovanessian, W. D. Wallace, J. P. Lynch [et al.] // Semin Respir Crit Care Med. – 2018. – Vol 39, № 2. – P. 155– 171.
41. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities / G. Wong [et al.] // PLOS One. – 2012. – Vol. 7, № 1: e29591.
42. Contemporary and Emerging MRI Strategies for Assessing Kidney Allograft Complications: Arterial Stenosis and Parenchymal Injury, From the AJR Special Series on Imaging of Fibrosis / B. Octavia, S.C. Lewis, R.P. Lim [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2024 – Vol. 222, № 3.
43. Cummings, R. D. Cold Spring Harbor Laboratory Press / Cummings, R. D. // Cold Spring Harbor, NY, USA – 2015–2017., P. 469–480.
44. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation / K. Szumilas, A. Wilk, P. Wiśniewski [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023.– Vol 24, № 12.

45. Dang, Z. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3 / Z. Dang, A. MacKinnon, L. P. Marson, T. Sethi // Transplantation. – 2012– Vol 93, № 5. – P. 477–484.
46. de Oliveira, F.L. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases / F.L. de Oliveira, M. Gatto, N. Bassi // Exp Biol Med (Maywood). – 2015. – Vol. 240, № 8. – P. 1019– 1028.
47. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper / A. Caroli, M. Schneider, I. Friedli [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2018. – Vol. 3(suppl_2), P. 29– 40.
48. Dunic ,J. Galectin-3: an open-ended story / J. Dunic, S. Dabelic, M. Flögel // Biochim Biophys Acta. – 2006. – Vol. 1760, № 4. – P. 616– 635.
49. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis / T. Azegami [et al.] // Ren Fail. – 2023. – Vol. 45, № 1.
50. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD / C. M. O'Seaghdha, S. J. Hwang, J.E. Ho [et al.] // J Am Soc Nephrol. –2013.– Vol 24, № 9. – P. 1470–7.
51. Elevated plasma Galectin-3 is associated with major adverse kidney events and death after ICU admission / L. Boutin, M. Legrand, M. Sadoune [et al.] // Crit Care. –2022– Vol 26, № 1. – P. 13.
52. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and 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) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos [et al.] // Eur Heart J. – 2008.– Vol. 29, № 19. – P. 2388– 442.
53. Evaluation of Renal Allograft Fibrosis by Transient Elastography (Fibro Scan) / T. Nakao, H. Ushigome, T. Nakamura [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2015 –Vol. 47, № 3. – P.640–643

54. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in lung transplanted patients / P. Cameli, E. Bargagli, A. Fossi [et al.] // *Respir Med.* – 2015. – Vol 109, № 9. – P. 1224–1229.
55. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues / H. Kim, J. Lee, J. W. Hyun [et al.] // *Cell Biol Int.* – 2007 – Vol. 31, № 7. – P. 655-662.
56. Farouk, S. S. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK? / S. S Farouk, J. L. Rein // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2020.– Vol 27, № 1. – P. 56–66.
57. Galectin-3 and Risk of Late Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: A 10-year Prospective Cohort Study / Sotomayor CG [et al.] // *Transplantation.* – 2021– Vol. 105, № 5, P. 1106– 1115.
58. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases / A. Hara, M. Niwa, K. Noguchi [et al.] // *Biomolecules.* – 2020 – Vol 10, № 3. – P. 103–389.
59. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review) / R. Dong, M. Zhang, Q. Hu [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 599– 614.
60. Galectin-3 as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy / K. Karatolios, G. Chatzis, V. Holzendorf [et al.] // – 2018 – Vol. 2018., № 1.
61. Galectin-3 deficiency ameliorates fibrosis and remodeling in dilated cardiomyopathy mice with enhanced Mst1 signaling / M. N. Nguyen, M. Ziemann, H. Kiriazis [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2019.– Vol 316, № 1. – P. H45–H60.
62. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis / N. C. Henderson, A. C. Mackinnon, S. L. Farnworth [et al.] // *Am J Pathol.* – 2008 – Vol. 172, № 2. P. 288– 298.

63. Galectin-3 Mediates Endotoxin Internalization and Caspase-4/11 Activation in Tubular Epithelials and Macrophages During Sepsis and Sepsis-Associated Acute Kidney Injury / F. Wang [et al.] // *Inflammation*. – 2024. – Vol. 47, № 1. P. 454-468.
64. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils / A. Karlsson, K. Christenson, M. Matlak [et al.] // *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 16– 20.
65. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases / V. Blanda, U.M. Bracale, M.D. Di Taranto[et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020.– Vol. 21, № 23.
66. Galectin-3 in chronic kidney disease / I. Bellos, S. Marinaki, P. Lagiou, V. Benetou // *Clin Chim Acta*. – 2024. – Vol 559.
67. Galectin-3 in Kidney Diseases: From an Old Protein to a New Therapeutic Target / L. Boutin, F. Dépret, E. Gayat // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol 23, № 6. – P. 3124.
68. Galectin-3 in septic acute kidney injury: a translational study / H. Sun, H. Jiang, A. Eliaz [et al.] // *Crit Care*. – 2021.– Vol 25, № 1. – P. 109.
69. Galectin-3 Inhibition With Modified Citrus Pectin in Hypertension / E. S. Lau, E. Liu, S. M. Paniagua [et al.] // *JACC Basic Transl Sci*. – 2021.– Vol 6, № 1. – P. 12–21.
70. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis / Z. Gao, Z. Liu, R. Wang [et al.] // *J Immunol Res*. – 2020.– Vol. 2020, № 1.
71. Galectin-3 is overexpressed in advanced cirrhosis and predicts post-liver transplant infectious complications / E. Cervantes-Alvarez, N. Limon-de la Rosa, M. Vilatoba [et al.] // *Liver Int*. – 2022.– Vol 42, № 10. – P. 2260– 2273.
72. Galectin-3 level predicts response to ablation and outcomes in patients with persistent atrial fibrillation and systolic heart failure / N. Clementy, B. Garcia, C. André [et al.] // *PLoS One*. – 2018.– Vol 13, № 8.
73. Galectin-3 mediates genistein-induced G(2)/M arrest and inhibits apoptosis / H. M. Lin, B. K. Moon, F. Yu [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol. 21, № 11. – P. 1941– 1945.

74. Galectin-3 pharmacological inhibition attenuates early renal damage in spontaneously hypertensive rats / E. Martínez-Martínez, J. Ibarrola, A. Fernández-Celis // *J Hypertens.* – 2018.– Vol 36, № 2. – P. 368–376.

75. Galectin-3 regulates integrin $\alpha 2 \beta 1$ -mediated adhesion to collagen-I and -IV / J. Friedrichs, A. Manninen, D. J. Muller, J. Helenius // *J Biol Chem.* – 2008 – Vol. 283, № 47. P. 322–364.

76. Galectin-3, a novel endogenous TREM2 ligand, detrimentally regulates inflammatory response in Alzheimer's disease / A. Boza-Serrano, R. Ruiz, R. Sanchez-Varo // *Acta Neuropathol.* – 2019.– Vol 138, № 2. – P. 251–273.

77. Galectin-3 is overexpressed in advanced cirrhosis and predicts post-liver transplant infectious complications / E. Cervantes-Alvarez [et al.] // *Liver Int.* –2022. – Vol. 42, № 10, P. 2260–2273.

78. HH1-1, a novel galectin-3 inhibitor, exerts anti-pancreatic cancer activity by blocking galectin-3/EGFR/AKT/FOXO3 signaling pathway / Y. Yao [et al.] // *Carbohydr Polym.* –2019. – № 204, P. 111–123.

79. Identification of Galectin-3 as Potential Biomarkers for Renal Fibrosis by RNA-Sequencing and Clinicopathologic Findings of Kidney Biopsy / S. M. Ou, M. T. Tsai, H. Y. Chen [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021 – Vol 8.

80. Interaction between galectin-3 and cystinosis uncovers a pathogenic role of inflammation in kidney involvement of cystinosis / T. Lobry [et al.] // *Kidney Int.* – 2019. – №96. – P. 350–362.

81. Induction Immunosuppression Agents as Risk Factors for Incident Cardiovascular Events and Mortality after Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2019 и 19:1150. Induction Immunosuppression Agents as Risk Factors for Incident Cardiovascular Events and Mortality after Kidney Transplantation / S. Sandal, S. Bae, M. McAdams-DeMarco [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2019.– Vol 19, № 4. – P. 1150–1159.

82. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis / H. W. Zimmermann, S. Seidler, N. Gassler [et al.] // *PLoS One.* – 2011.– Vol 6, № 6.

83. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology / K. Solez, R. A. Axelsen, H. Benediktsson [et al.] // *Kidney Int.* –1993.– Vol 44, № 2, P. 411 – 422.
84. Jan, OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Introduction. *Am J Transplant.* –2020–, Vol. 20, P. 11 –19.
85. Jana, S. Proficient Novel Biomarkers Guide Early Detection of Acute Kidney Injury: A Review / S. Jana, P. Mitra, S. Roy // *Diseases.* – 2022. – Vol.11, №1, P. 8.
86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* –2022. – Vol 102, № 5, S1 – S127.
87. Kinashi, H. Roles of the TGF- β –VEGF-C Pathway in Fibrosis-Related Lymphangiogenesis / H. Kinashi, Y. Ito, T. Sun, T. Katsuno, Y. Takei // *Int J Mol Sci.* –2018. – Vol. 19, № 9, P. 2487.
88. Kyselovič J. Cardiac Fibrosis: The Beneficial Effects of Exercise in Cardiac Fibrosis / J. Kyselovič, J.J. Leddy // *Adv Exp Med Biol.* – 2017.– Vol 999, – P. 257–268.
89. Laderach, D. J. Inhibition of galectins in cancer: Biological challenges for their clinical application / D. J. Laderach, D. Compagno // *Front Immunol.* – 2023. –№ 2. – P. 411– 422.
90. Langewisch, E. Chronic Allograft Injury / E. Langewisch, R.B. Mannon // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2021– Vol 16, № 11. – P. 1723–1729.
91. Li, L. C. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases / L. C. Li, J. Li, J. Gao // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2014. – Vol 351, № 2. – P. 336–343.
92. Loupy, A. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics / A. Loupy, M. Mengel, M. Haas // *Kidney Int.* – 2022.– Vol 101, № 4. – P. 678–691.
93. Lu, H. Prognostic Value of Elevated Plasma Galectin-3 for Renal Adverse Events in Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Lu, J. Shen, J Sun // *Altern Ther Health Med.* – 2023– Vol 29, № 8. – P. 86-91.

94. Lymphangiogenesis in renal fibrosis arises from macrophages via VEGF-C/VEGFR3-dependent autophagy and polarization / Y. Zhang, C. Zhang, L. Li [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2021– Vol. 12, № 1, P. 1109.
95. Menon, R. P. Determinants in the N-terminal domains of galectin-3 for secretion by a novel pathway circumventing the endoplasmic reticulum-Golgi complex / R. P. Menon, R. C. Hughes // *Eur J Biochem.* – 1999 – Vol. 264, № 2. – P. 569– 576.
96. MicroRNA-27 attenuates pressure overload-Induced cardiac hypertrophy and dysfunction by targeting galectin-3 / M. Zhang, K. Cheng, H. Chen [et al.] // *Arch Biochem Biophys.* – 2020. – Vol. 15, № 689.
97. MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation / O. Shevchenko [et al.] // *Transpl Int.* –2021.– Vol. 34, № 9, P. 1733–1739.
98. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury / M. Kolatsi-Joannou [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – №6, e18683.
99. Mortality on the Waiting List for Lung Transplantation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis / D. Bennett, A. Fossi, E. Bargagli [et al.] // *A Single-Centre Experience. Lung.* –2015.–Vol 193, № 5. – P. 677– 681.
100. Multiparametric Assessment of Changes in Renal Tissue after Kidney Transplantation with Quantitative MR Relaxometry and Diffusion-Tensor Imaging at 3 T / L. C. Adams, K. K. Bressemer, S. Scheibl, // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Vol. 9, №5. – P.1551.
101. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside / M. Gyöngyösi, J. Winkler, I. Ramos [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2017.– Vol 19, № 2. – P. 177– 191.
102. Nankivell, B. J. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras / B. J. Nankivell, C. H. P'Ng, P. J. O'Connell, J. R. Chapman // *Transplantation.* – 2016.– Vol 100, № 8. – P. 1723–1731.

103. Newlaczyl, A. U. Galectin-3 a jack of all trades in cancer / A. U. Newlaczyl, L. G. Yu // *Cancer Lett.* – 2011.– Vol. 313, № 2. – P. 123– 128.
104. Novak, R. Galectin-1 and galectin-3 expression profiles in classically and alternatively activated human macrophages / R. Novak, S. Dabelic, J. Dumic // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. – Vol. 1820, № 9. – P. 1383– 1390.
105. Ochieng, J. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3 / J. Ochieng, M. L. Leite-Browning, P. Warfield // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1998. – Vol. 246, № 3. – P. 788– 791.
106. Ortiz, A. PDGFR- β and kidney fibrosis / *EMBO Mol Med* // – 2020.– Vol. 12, № 3, e11729
107. Outcomes after Anti-Thymocyte Globulin vs. Basiliximab Induction before Deceased Donor Kidney Transplants / M. S. Hafeez, M. U. Haq, S. S. Bakhthiyar [et al.] // *Transpl. Immunol.* –2022.– Vol 75.
108. Park, S. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets / S. Park, N. B. Nguyen, A. Pezhouman, R. Ardehali // *Transl Res.* – 2019. – № 209, P. 121–137.
109. Parlakpinar, H. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs / H. Parlakpinar, M. Gunata // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 2021. – Vol 43, № 6. – P. 651–665.
110. Pirfenidone in chronic lung allograft dysfunction: a single cohort study / D. Bennett, N. Lanzarone, A. Fossi [et al.] // *Panminerva Med.* – 2020. – Vol 62, № 3. – P. 143– 149.
111. Plasma Galectin-9 Is a Useful Biomarker for Predicting Renal Function in Patients Undergoing Native Kidney Biopsy / M. T. Tsai, R. B. Yang, S. M. Ou [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2023.– Vol 147, № 2. – P. 167–176.
112. Plasma protein signatures reflect systemic immunity and allograft function in kidney transplantation / K. Buscher, R. Rixen, P. Schütz [et al.] // *Transl Res.* – 2023.– Vol 262. – P. 35–43.
113. Platelet-derived growth factors (PDGFs) in glomerular and tubulointerstitial fibrosis / T. Ostendorf, P. Boor, C. R. van Roeyen, J. Floege // *Kidney Int Suppl* (2011). – 2014. – Vol. 4, №1, P. 65–69.

114. Pugliese, G. Galectin-3 in diabetic patients / G. Pugliese, C. Iacobini, C. Ricci // *Clin Chem Lab Med.* – 2014. – Vol. 52, № 10. – P. 1413– 1423.
115. Rabinovich, G. A. Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes / G. A. Rabinovich, N. Rubinstein, M. A. Toscano // *Biochim Biophys Acta.* –2002.– Vol. 1572, № 2-3. – P. 274– 84.
116. Regulation of transforming growth factor- β 1-driven lung fibrosis by galectin-3 / A. C. Mackinnon, M.A. Gibbons, S. L. Farnworth [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012.– Vol 185, № 5. – P. 537– 46.
117. Regulatory and Effector Cell Disequilibrium in Patients with Acute Cellular Rejection and Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation: Comparison of Peripheral and Alveolar Distribution / L. Bergantini, M. d'Alessandro, E. De Vita [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol 10, № 4. – P. 780.
118. Relevant biomarkers of kidney allograft rejection / L. Loga, L. Dican, H. V. Matei [et al.] // *J Med Life.* – 2022.– Vol 15, № 11. – P. 1330–1333.
119. Renal cell markers: lighthouses for managing renal diseases / S. Agarwal [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2021– Vol. 321, № 6, F. – 715–739.
120. Riella , L.V.Chronic allograft injury: Mechanisms and potential treatment targets / L. V. Riella, A. Djamali, J. Pascual // *Transplant Rev (Orlando).* – 2017. – Vol. 31, № 1 . – P. 1– 9.
121. RNA Splicing and Disease: Animal Models to Therapies / M. Montes, B. L. Sanford, D. F. Comiskey [et al.]// *Trends Genet.* – 2019.– Vol. 35, № 1. – P. 68– 87.
122. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies / F. Saccon, M. Gatto, A. Ghirardello [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2017.– Vol 16, № 1. – P. 34–47.
123. Role of Galectins in the Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. An, S. Xu, Y. Liu [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8.
124. Role of the carboxyl-terminal lectin domain in self-association of galectin-3 / R. Y. Yang, P. N. Hill, D. K. Hsu [et al.] // *Biochemistry.* – 1998. – Vol. 37, № 12. – P. 4086– 4092.

125. Saccon, F. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies / F. Saccon, M. Gatto, A. Ghirardello // *Autoimmun Rev.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 34– 47.
126. Saritas, T. Kidney Allograft Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Strategies / T. Saritas, R. Kramann // *Transplantation.* – 2021. – Vol 105, № 10. – P. e114–e130.
127. Serum Galectin-3 Level Is Positively Associated with Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3 to 5 / B. G. Hsu, C. H. Wang, Y. H. Lai [et al.] // *Toxins (Basel).* – 2021. – Vol 13, № 8. – P. 532.
128. Serum Galectin-3 levels and all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients: a prospective cohort study / S. Liu, Q. Wu, S. Zhang [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2022– Vol 23, № 1. – P. 5
129. Singh, G. Chapter 1 - Molecular Basis of Neurological Disorders / G. Singh, D. Rao, A. Kumar // *The Molecular Immunology of Neurological Diseases*, Academic Press. – 2021. – P. 1– 13.
130. Slack, R. J. The therapeutic potential of galectin-3 inhibition in fibrotic disease / R. J. Slack, R. Mills, A. C. Mackinnon // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2021. – Vol 130.
131. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD / M. L. Alam, R. Katz, K. A. Bellovich [et al.] // *Kidney Int Rep.* – 2018– Vol 4, № 1. – P. 103– 111.
132. Sygitowicz, G. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 Cardiovascular Diseases / G. Sygitowicz, A. Maciejak-Jastrzębska, D. Sitkiewicz // *Biomolecules.* – 2021. – Vol 12, № 1. – P. – 46.
133. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes / M. Tonelli [et al.] // *Am J Transplant.* – 2011. – Vol. 11, № 10, P. 2093–2109.
134. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / N. Hirani, A. C. MacKinnon, L. Nicol [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol 57, № 5.
135. Technical recommendations for clinical translation of renal MRI: a consensus project of the Cooperation in Science and Technology Action

PARENCHIMA / I. Mendichovszky, P. Pullens, I. Dekkers // MAGMA. – 2020.– Vol. 33, № 1. – P.131-140.

136. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population / R. A. de Boer [et al.] // J Intern Med. – 2012. – P. 272:55–64.

137. The apoptotic effect of resveratrol in ovarian cancer cells is associated with downregulation of galectin-3 and stimulating miR-424-3p transcription / A. F. El-Kott, A. A. Shati, M. Ali Al-Kahtani // J Food Biochem. – 2019. – Vol. 43, № 12.

138. The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients / J. S. Gill, M. Tonelli, C. H. Mix, B. J. Pereira // J Am Soc Nephrol. – 2003. – Vol. 14, № 6. P. 636– 1642.

139. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries / L. Calvier, E. Martinez-Martinez, M. Miana [et al.] // JACC Heart Fail. – 2015.– Vol 3, № 1. – P. 59–67.

140. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis / W. J. Chen, K. Yin, G. J. Zhao [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 222, № 2. – P. 314– 23.

141. The potential roles of galectin-3 in AKI and CKD / F. Wang, L. Zhou, A. Eliaz [et al.] // Front Physiol. – 2023. –Vol 14.

142. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure / D. Binas, H. Daniel, A. Richter [et al.] // Open Heart. – 2018. – Vol 5, № 1.

143. The Protective Effect of miR-27-3p on Ischemia-Reperfusion-Induced Myocardial Injury Depends on HIF-1 α and Galectin-3 / Z. Song, X. Zhong, Z. Ning [et al.] // J Cardiovasc Transl Res. – 2022.– Vol. 15, № 4. – P. 772– 785.

144. The Role of Galectins in Chronic Lung Allograft Dysfunction / M. d'Alessandro, L. Bergantini, A. Fossi [et al.] // Lung. – 2021. – Vol 199, № 3. – P. 281– 288.

145. The Therapeutic Potential of Blocking Galectin-3 Expression in Acute Myocardial Infarction and Mitigating Inflammation of Infarct Region: A Clinical Outcome-Based Translational Study / W. Mosleh, M. R. Chaudhari, S. Sonkawade [et al.] // Biomark Insights. – 2018. – Vol 13, – P.1–10.

146. Through a glass darkly: seeking clarity in preventing late kidney transplant failure / M. D. Stegall, R. S. Gaston, F. G. Cosio [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2015.– Vol 26, № 1. – P. 20– 29.

147. Time-course analysis of cardiac and serum galectin-3 in viral myocarditis after an encephalomyocarditis virus inoculation / K. Noguchi, H. Tomita, T. Kanayama [et al.] // PLoS ONE. – 2019.– Vol 14, № 1.

148. Trends in cardiovascular mortality among a cohort of children and young adults starting dialysis in 1995 to 2015 / E. Ku [et al.] // JAMA Netw Open. –2020. – Vol. 3, № 9, e2016197.

149. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3 / Z. Dang, A. MacKinnon, L. P. Marson, T. Sethi // Transplantation. – 2012.– Vol 93, № 5. – P. 477–484.

150. Twist1 regulates macrophage plasticity to promote renal fibrosis through galectin-3 / Q. Wu, S. Sun, L. Wei [et al.] // Cell Mol Life Sci. –2022.– Vol 79, № 3. – P. 137.

151. Up-regulation of galectin-3 in acute renal failure of the rat / J. Nishiyama, S. Kobayashi, A. Ishida [et al.] // Am J Pathol. – 2000. – Vol 157, № 3. – P. 815–823.

152. Urinary Galectin-3 as a Novel Biomarker for the Prediction of Renal Fibrosis and Kidney Disease Progression / S. M. Ou, M. T. Tsai, H. Y. Chen [et al.] //, Biomedicines. – 2022.– Vol 10, № 3. – P. 585.

153. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival / W. H. Tang [et al.] // Am J Cardiol. – 2011. – №108, P. 385–390.

154. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of RENAL FAILURE 13 kidney disease in the United States / R. Saran [et al.] // Am J Kidney Dis. –2019. – Vol. 73, № 3 Suppl. 1, A7–A8.

155. Vanhove, T. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions / T. Vanhove, R. Goldschmeding, D. Kuypers // Transplantation. – 2017– Vol 101, № 4. – P. 713–726.