



УДК 616.12-008.46-005.4-036.1:612.46/.466:577.112

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Рівень галектину-3 та ST2 при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу залежно від функціонального стану нирок

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, маркери фіброзу, ниркова функція.

З метою вивчення особливостей вмісту маркерів фіброзу галектину-3, ST2 у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації обстежили 113 хворих. Залежно від швидкості клубочкової фільтрації пацієнтів поділили на 3 групи: з нормальною функцією (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), легким (60–89 мл/хв/1,73 м²) і помірним (30–59 мл/хв/1,73 м²) зниженням функції нирок. Виявили, що у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з помірною дисфункцією нирок вміст галектину-3 вищий в порівнянні з пацієнтами з легкою дисфункцією та нормальною функцією нирок (на 7,1% і 53,6% відповідно). Рівень ST2 мав приблизно однакове значення у групах пацієнтів із помірною та легкою дисфункцією, але був вищим, ніж у групі нормальної функції нирок (на 11,7% та 12,1% відповідно). У групі хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації протягом кореляційного аналізу тільки для галектину-3 виявили взаємозв'язки із NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,91$; $p=0,002$). В осіб із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу з нормальною функцією нирок виявили сильні кореляційні взаємозв'язки між галектином-3, ST2 і параметрами структурного ремоделювання лівого шлуночка.

Уровень галектина-3 и ST2 при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в зависимости от функционального состояния почек

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

С целью изучения особенностей содержания маркеров фиброза галектина-3, ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от скорости клубочковой фильтрации обследовали 113 больных. В зависимости от скорости клубочковой фильтрации пациентов распределили на 3 группы: с нормальной функцией (≥ 90 мл/мин/1,73 м²), легким (60–89 мл/мин/1,73 м²) и умеренным (30–59 мл/мин/1,73 м²) снижением функции почек. Установлено, что у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с умеренной дисфункцией почек содержание галектина-3 выше по сравнению с пациентами с легкой дисфункцией и нормальной функцией почек (на 7,1% и 53,6% соответственно). Уровень ST2 имел примерно одинаковое значение в группах больных с умеренной и легкой дисфункцией, но был выше, чем в группе лиц с нормальной функцией почек (на 11,7% и 12,1% соответственно). В группе больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации при проведении корреляционного анализа только для галектина-3 установлены взаимосвязи с NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,91$; $p=0,002$). У больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с нормальной функцией почек отмечены сильные корреляционные взаимосвязи между галектином-3, ST2 и параметрами структурного ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, маркеры фиброза, почечная функция.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 32–36

Level of galectin-3 and ST2 in ischemic chronic heart failure depending on the functional state of kidneys

V.D. Syvolap, D.A. Lashkul

Aim. The aim of the study was to investigate the characteristics of level markers of fibrosis galectin-3 (Gal-3), ST2 in patients with ischemic chronic heart failure (CHF) depending on the glomerular filtration rate.

Methods and results. The study involved 113 patients with ischemic CHF. Depending on glomerular filtration patients were divided into 3 groups: those with normal function (≥ 90 ml/min/1.73 m²), mild (60–89 ml/min/1.73 m²) and moderate (30–59 ml/min/1.73 m²) kidney dysfunction. It is established that in patients with ischemic CHF with moderate renal dysfunction level of Gal-3 is higher as compared with mild dysfunction and normal renal function (7.1 % and 53.6 %, respectively). The level of ST2 had about the same value in the groups of moderate and mild dysfunction, but was higher than in the group of normal renal function (11.7 % and 12.1 %, respectively). In the group of patients with ischemic CHF with moderate renal dysfunction correlation analysis showing that only Gal-3 revealed interrelationships of NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), cystatin C ($r=0,91$; $p=0,002$).

Conclusion. In patients with ischemic CHF with normal renal function revealed a strong correlation interrelationships between Gal-3, ST2 and the parameters of the structural remodeling of the left ventricle.

Key words: Heart Failure, Markers of Fibrosis, Kidney Function.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 32–36

Захворюваність на хронічну серцеву недостатність (ХСН) і хронічну хворобу нирок (ХХН) неухильно зростає у зв'язку зі старінням населення, а також підвищенням якості діагностики гострих серцевих і ниркових захворювань [1]. Серцева недостатність і ХХН часто співіснують,

можуть бути пов'язані не тільки спільними факторами ризику (наприклад, гіпертонія, цукровий діабет і атеросклероз), але і патогенетичними механізмами (активація симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензинової системи, запалення й окислювального стресу). Численні дані свідчать: серцева



дисфункція може призвести до ниркової дисфункції і навпаки [2]. У попередньому дослідженні показали, що у 78,2% хворих на ХСН ішемічного генезу діагностували ниркову дисфункцію, у тому числі у 12,5% виявили ознаки ХХН [3].

Прогресивне пошкодження нирок є наслідком невпинного розширення інтерстиціального позаклітинного матриксу, що призводить до втрати нефронів. Два критичних шляхи, які передують пошкодженню нирок, суттєво впливають на важкість фіброзу: тубулярний апоптоз і порушення тканинного ремоделювання, що характеризується дисбалансом між синтезом і деградацією матриксу [4]. Через відсутність ранніх клінічних ознак, слабку чутливість доступних біомаркерів (креатинін, протеїнурія), ХХН, зазвичай, діагностують запізно. Якщо виявити ХХН на ранньому етапі, є можливість сповільнення чи навіть регресування дисфункції нирок і запобігання вторинним ускладненням.

Відзначають клінічну необхідність у нових біомаркерах, які б ідентифікували пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ХХН. Останніми роками активно вивчають роль нових маркерів фіброзу та запалення – галектину-3 (Гал-3) і ST2 [5]. Незважаючи на значну кількість фактів, що підтверджують роль цих маркерів для прогнозування серцево-судинних захворювань, менше відомостей про те, як їх рівень пов'язаний із нирковою дисфункцією [6]. Враховуючи обмежену роль креатиніну в ранньому виявленні ниркової дисфункції, ці біомаркери можуть поліпшити ідентифікацію осіб із високим ризиком розвитку кардіоренального синдрому.

Мета роботи

Виявити особливості вмісту маркерів фіброзу галектину-3, ST2 у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження виконали на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду. Обстежили 113 хворих (94 чоловіки та 19 жінок) із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, середній вік – 60 (54–67) років. ХСН діагностували й оцінювали відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [7]. Етіологією ХСН у 95 (84,1%) хворих було поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ), у 18 (15,9%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностували у 33 (29,2%) осіб, 3 ФК – у 72 (63,7%), 4 ФК – у 8 (7,1%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі виявили у 84 (74,3%) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації розрахували за форму-

лою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Згідно з KDIGO (2013), ниркову дисфункцію визначали як легке зниження ШКФ від 60 до 89 мл/хв/1,73 м² та помірне зниження ШКФ нижче ніж 60 мл/хв/1,73 м² протягом 3 місяців і більше з ознаками пошкодження нирок чи без них, що відповідає дефініції хронічна хвороба нирок [8]. Залежно від ШКФ пацієнтів поділили на 3 групи: з нормальним (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), легким (60–89 мл/хв/1,73 м²) і помірним (30–59 мл/хв/1,73 м²) зниженням.

Допплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою з визначенням систолічної та діастолічної функцій, індексу об'єму лівого передсердя (ЮЛП), кінцево-систоличного (КСО) і кінцево-діастолічного (КДО) об'ємів, систолічного тиску в легеневій артерії (ТЛАСист.). Співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) встановили за даними тканинної доплерографії.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), ST2, Гал-3, цистатину С (ЦисС) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували при -70°C до завершення виконання аналізів. Уміст NT-proBNP, ST2, Гал-3, ЦисС вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «R&D Systems» (Міннеаполіс, США), «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словаччина), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка) в навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (керівник – професор А.В. Абрамов). Калібрування виконали відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведені у вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення ($\pm SD$), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала – Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA), з попарним зіставленням за критерієм Манна – Уїтні (Mann-Whitney U Test). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або Chi² тест. Для аналізу спрямованості і сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи демографічні і статистичні дані (табл. 1) варто звернути увагу, що зі збільшенням віку хворих відбувається зниження ШКФ. Переважна більшість осіб, які взяли участь у дослідженні, – чоловіки, що може бути пов'язано з більшою поширеністю у них ішемічної хвороби серця. У

Загальна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Показник, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²			p
	30–59 (n=17)	60–89 (n=76)	≥90 (n=20)	
Демографічні та анамнестичні дані				
Вік, роки	65 [62–73]	58 [53–67] *	56 [50–64] *	0,002
Чоловіки, n (%)	15 (88,2)	63 (82,9)	16 (80)	
АГ, n (%)	16 (94,1)	63 (82,9)	16 (80)	
ІМ в анамнезі, n (%)	13 (76,5)	59 (77,6)	12 (60)	
Клініко-лабораторні дані				
ФК ХСН I–II, n (%)	3 (17,6)	21 (27,6)	9 (45)	
ФК ХСН III–IV, n (%)	14 (82,4)	55 (72,4)	11 (55)	
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	56,8 [51–58]	74,8 [68,6–81,7] *	100,5 [95,8–113,1] *#	<0,001
Креатинін, ммоль/л	116 [116–126]	95 [89–102] *	73 [68–74] *#	<0,001
Цистатин С, нг/мл	1333 [814–1825]	1242 [1060–1676]	986 [925–1208] #	0,01
NT-proBNP, нг/мл	564 [338–1056]	431 [118–869]	235 [26–392]	0,58
Галектин-3, нг/мл	28 [12–63]	26 [4–82]	13 [2,6–72]	0,47
ST2, пг/мл	1368 [1184–1655]	1362 [1130–1685]	1202 [997–1362]	0,54
Структурно-функціональні показники серця				
ЮЛП, см ³ /м ²	15,2 [12,8–15,5]	15,7 [11,4–21,5]	13,1 [10,3–23,4]	0,67
ФВ, %	40,4 [37,1–56,7]	42,8 [35,4–52,1]	49,7 [35–61]	0,39
Е/Е _{ann}	6,7 [6,4–9,6]	7,8 [5,8–10,4]	6,3 [4,7–10,9]	0,64
ТЛАсис., мм рт.ст.	51,8 [23,3–54,3]	35 [26,2–46,9]	33,9 [22,2–46,8]	0,64

Примітки: * – вірогідність розбіжностей щодо групи осіб із помірним зниженням ШКФ (p<0,05); # – вірогідність розбіжностей щодо групи хворих із легким зниженням ШКФ (p<0,05).

групах хворих із легкою та помірною дисфункцією нирок частіше виявляли інфаркт міокарда в анамнезі (на 17,6% і 16,5% відповідно). Дві третини хворих із легким і помірним зниженням ШКФ мали III та IV функціональний клас серцевої недостатності. Відповідно при помірній нирковій дисфункції рівень NT-proBNP був вищим, ніж у пацієнтів із легкою дисфункцією та нормальною функцією нирок (на 23,6% і 58,3% відповідно).

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з помірною дисфункцією нирок вміст галектину-3 (рис. 1) вищий, ніж в осіб із легкою дисфункцією та нормальною функцією нирок (на 7,1% та 53,6% відповідно). Рівень ST2 (рис. 2) мав однакове значення у групах хворих із помірною та легкою дисфункцією та був невірогідно вищим, ніж у групі осіб із нормальною функцією нирок (на 11,7% та 12,1% відповідно).

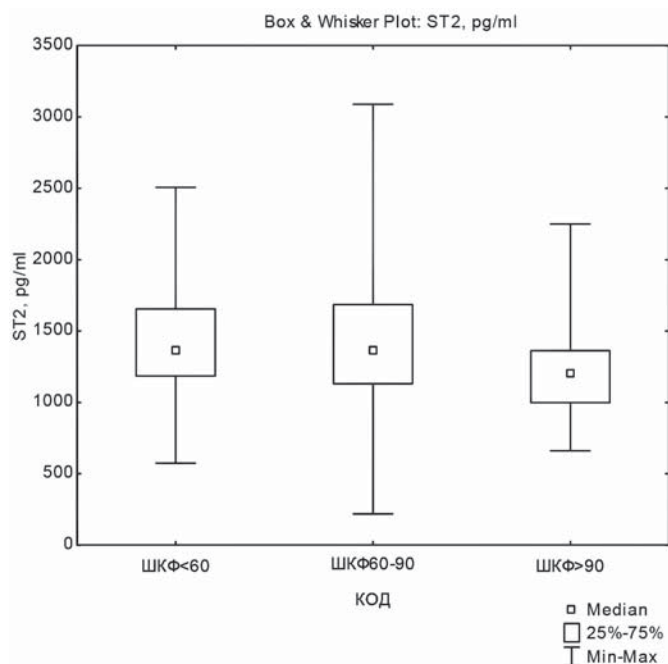


Рис. 1. Рівень ST2 у хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

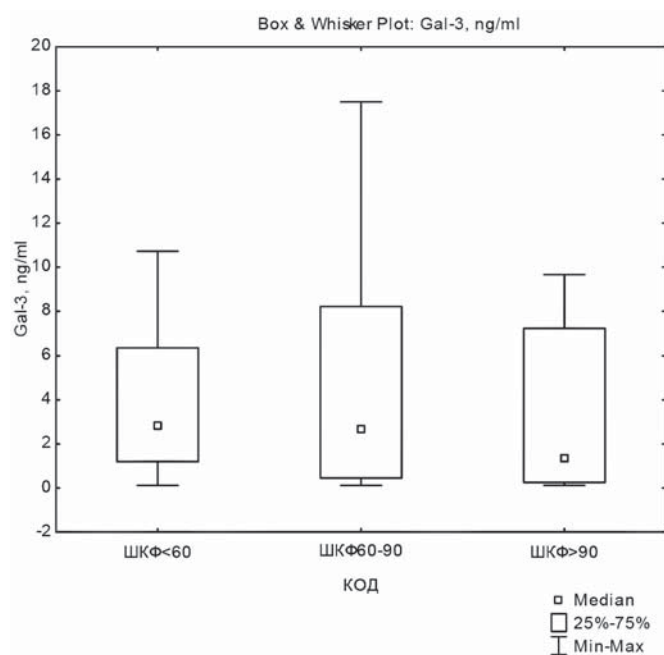


Рис. 2. Рівень галектину-3 у хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.



Крім маркерів фіброзу останніми роками велику увагу приділяють вивченню діагностичної і прогностичної ролі цистатину С. Показано, що рівень цистатину С був сильним незалежним маркером кардіо-ренального синдрому і смертності у хворих на гостру і хронічну серцеву недостатність [9,10]. У нашому дослідженні вміст цистатину С був суттєво вищим у групі хворих із помірною дисфункцією нирок у порівнянні з особами з легкою дисфункцією і нормальною функцією (на 26,0% і 20,6% відповідно).

Протягом кореляційного аналізу виявили певні взаємозв'язки. Так, у групі хворих на ХСН ішемічного генезу з помірним зниженням ШКФ рівень галектину-3 корелював із NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,91$; $p=0,002$); для ST2 не виявили статистично вірогідного взаємозв'язку з жодним із названих показників.

У групі хворих на ХСН ішемічного генезу з легким зниженням ШКФ галектин-3 корелював із креатиніном ($r=0,28$; $p=0,04$); ST2 – з віком ($r=0,29$; $p=0,03$), креатиніном ($r=0,26$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,28$; $p=0,03$).

У групі хворих на ХСН ішемічного генезу без ниркової дисфункції галектин-3 корелював із КДО ($r=0,71$; $p=0,03$) та КСО ($r=0,79$; $p=0,01$); ST2 – з NT-proBNP ($r=0,87$; $p=0,01$), КДО ($r=0,77$; $p=0,02$), КСО ($r=0,76$; $p=0,02$), ТЛАСист. ($r=0,89$; $p=0,04$).

Отже, у хворих на ХСН ішемічного генезу наявність помірної дисфункції нирок супроводжується підвищенням вмісту галектину-3, ST2, цистатину С, NT-proBNP і сильним кореляційним зв'язком між цими маркерами. Підвищення ST2 у таких хворих не показало значущих кореляційних взаємозв'язків.

Деякі кореляційні зв'язки між новими маркерами фіброзу та параметрами функціонального стану нирок (Гал-3, ST2 із креатиніном, ST2 з цистатином С) виявили у хворих на ХСН ішемічного генезу з легкою дисфункцією нирок.

У пацієнтів без зниження показників швидкості клубочкової фільтрації визначили сильну асоціацію між новими маркерами фіброзу та параметрами структурного ремоделювання лівого шлуночка серця, що може показувати

незалежний від фракції викиду вплив на структурну та гемодинамічну перебудову серця.

Галектин-3 і ST2 – нові маркери кардіального фіброзу, що асоціюються з підвищенням ризику виникнення серцевої недостатності та смерті від усіх причин у загальній популяції [11]. Результати нашого дослідження показали асоціацію між погіршенням ниркової функції та новими маркерами фіброзу у хворих на ХСН ішемічного генезу. ST2 належить до сімейства рецептора до інтерлейкіну-1, продукція якого в кардіоміоцитах активується у відповідь на механічне навантаження [12]. ST2 і його ліганд IL-33 експресуються в ендотеліальних клітинах у відповідь на запальні цитокіни [13]; існування ST2/IL-33 шляху, очевидно, є внеском у розвиток ендотеліальної дисфункції й атеросклерозу [14]. Судинна дисфункція, як відомо, передує розвитку мікроальбумінурії [15] і може бути одним із можливих механізмів, за допомогою яких підвищення рівня ST2 стосується ниркової дисфункції.

Висновки

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зниження швидкості клубочкової фільтрації асоціюється з наявністю в анамнезі інфаркту міокарда, чоловічою статтю, стадією хронічної серцевої недостатності, віком, рівнями NT-proBNP, галектину-3, ST2, цистатину С.

Помірне зниження ШКФ у хворих на ХСН ішемічного генезу асоціюється з суттєвим підвищенням галектину-3, ST2, цистатину С із наявністю тісних позитивних кореляційних взаємозв'язків.

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нормальною функцією нирок виявили сильні прямі кореляційні взаємозв'язки між галектином-3, ST2 і параметрами структурного ремоделювання лівого шлуночка серця.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прогностичного значення галектину-3, ST2 на більшій популяції хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від функціонального стану нирок і стратегії лікування.

Список літератури

1. The role of the kidney in heart failure / M. Metra, G. Cotter, M. Gheorghiade, et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33(17). – P. 2135–2142.
2. Sahasranam K. Cardio Renal Syndrome / K. Sahasranam // *BMJ Medical Journal*. – 2014. – Vol. 1(4). – P. 72–76.
3. Лашкул Д.А. Поширеність і кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д.А. Лашкул // *Запорозький медичинський журнал*. – 2014. – №1. – С. 26–29.
4. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis / D. Okamura, K. Pasichnyk, J. Lopez-Guisa, et al. // *American Journal Of Physiology-Renal Physiology*. – 2011. – Vol. 300(1). – P. 245–253.
5. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure / T. Ahmad, M. Fiuzat, B. Neely, et al. // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2(3). – P. 260–268.
6. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD / C. O'Seaghdha, S. Hwang, J. Ho, et al. // *Journal Of The American Society Of Nephrology*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1470–1477.
7. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій [та ін.] // *Серцева недостатність*. – 2012. – №3. – С. 60–96.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international. Suppl.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
9. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome / J. Lassus, M. Nieminen, K. Peuhkurinen, et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31(22). – P. 2791–2798.
10. Рівень цистатину С та NT-pro-BNP у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від внутрішньоміокардального напруження лівого шлуночка / В.В. Сиволап, Н.В. Туманська, А.О. Попович [та ін.] // *Патологія*. – 2012. – №3(26). – С. 68–70.
11. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality / T. Ueland, P. Aukrust, K. Broch, et al. // *Int J Cardiol*. – 2011. – Vol. 150. – P. 361–364.
12. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / E.O. Weinberg, M. Shimpo, S. Hurwitz, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 721–726.



13. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load / J. Bartunek, L. Delrue, F. Van Durme, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 2166–2174.
14. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM / C.D. Stehouwer, H.R. Fischer, A.W. van Kuijk, et al. // *Diabetes.* – 1995. – Vol. 44. – P. 561–564.
15. Interleukin-33 Induces Expression of Adhesion Molecules and Inflammatory / G. Maurer, K. Huber, J. Wojta, et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 2080–2089.
8. (2013) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international. Suppl.* 3, 1–150.
9. Lassus, J., Nieminen, M., Peuhkurinen, K., Pulkki, K., Siirila-Waris, K., Sund, R., & Harjola, V. (2010). Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *European Heart Journal*, 31(22), 2791–2798. doi: 10.1093/eurheartj/ehq293.
10. Syvolap, V. V., Tumanska, N. V., Popovych, A. O., & Polischuk, L. M. (2012). Riven tsystatynu C ta NT-pro-BNP u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist zalezno vid vnutrishnomiokardialnoho napruzhennia livoho shlunochka [Dependence of Cystatin C and NT-pro-BNP levels on intramyocardial tension of the left ventricle in patients with chronic heart failure]. *Patolohia*, (26), 68–70 [in Ukrainian].
11. Ueland, T., Aukrust, P., Broch, K., et al. (2011). Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with allcause mortality. *Int J Cardiol*, 150, 361–364.
12. Weinberg, E., Shimpo, M., Hurwitz, S., Tominaga, S., Rouleau, J., & Lee, R. (2003). Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation*, 107(5), 721–726. doi: 10.1161/01.CIR.0000047274.66749.FE.
13. Bartunek, J., Delrue, L., Van Durme, F., Muller, O., Casselman, F., & De Wiest, B., et al. (2008). Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 52(25), 2166–2174. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.027.
14. Stehouwer, C., Fischer, H., Van Kuijk, A., Polak, B., & Donker, A. (1995). Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes*, 44(5), 561–564. doi: 10.2337/diab.44.5.561.
15. Maurer, G., Huber, K., Wojta, J., Lemberger, C., de Martin, R., & Heinemann, A., et al. (2011). Interleukin-33 Induces Expression of Adhesion Molecules and Inflammatory. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 2080–2089. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.231431.

Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.
Лашкул Д.А., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: lashkul79@mail.ru.

Поступила в редакцію 30.10.2014 г.