



УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084

Б.Б. Самура^{1,2}, Ю.М. Колесник¹, В.В. Сыволап¹

Значимость циркулирующего галектина-3 в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии

¹Запорожский государственный медицинский университет,²КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС**Ключевые слова:** галектин-3, хроническая лимфоцитарная лейкемия, выживание, прогноз.

Цель работы – выявить прогностическую значимость циркулирующего галектина-3 в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. В исследование были включены 156 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии, период наблюдения составил 12 месяцев. Уровень циркулирующего галектина-3 в плазме крови определяли с помощью иммуносорбентного метода. Гемодинамические показатели оценивали с помощью эхокардиографии.

Было зафиксировано 216 сердечно-сосудистых событий у 51 пациента (32,7%): 7 смертей, 122 кардиальных аритмий, 16 ишемических событий, 3 инсульта, 30 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами. Медиана уровня циркулирующего галектина-3 у пациентов без сердечно-сосудистых событий и с сердечно-сосудистыми событиями составила 5,16 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) = 4,74–5,56 нг/мл) и 16,40 нг/мл (95% ДИ = 14,80–18,01 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что циркулирующий галектин-3 является независимым прогностическим фактором возникновения сердечно-сосудистых событий (отношение шансов 1,13; 95% ДИ = 1,07–1,25; $p = 0,003$) на протяжении одного года.

Установлено, что у пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии повышение циркулирующего галектина-3 ассоциируется с возникновением сердечно-сосудистых событий на протяжении одного года.

Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії

Б.Б. Самура, Ю.М. Колесник, В.В. Сыволап

Мета роботи – виявлення прогностичної значущості циркулюючого галектину-3 у виникненні кардіоваскулярних подій, виживаності пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії. У дослідження були включені 156 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії, період спостереження становив 12 місяців. Рівень циркулюючого галектину-3 визначали за допомогою імуносорбентного методу. Гемодинамічні показники оцінювали за допомогою ехокардіографії.

Зафіксували 216 кардіоваскулярних подій у 51 пацієнта (32,7%): 7 смертей, 122 кардиальних аритмій, 16 ішемічних подій, 3 інсульти, 30 випадків виникнення хронічної серцевої недостатності, 38 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Медіана циркулюючого VE-галектину в пацієнтів без кардіоваскулярних подій і в пацієнтів із кардіоваскулярними подіями становила 5,16 нг/мл (95% довірчий інтервал (ДИ) = 4,74–5,56 нг/мл) і 16,40 нг/мл (95% ДИ = 14,80–18,01 нг/мл) відповідно ($p < 0,001$). Мультиваріантний регресійний аналіз показав, що циркулюючий галектин-3 є незалежним прогностичним фактором виникнення кардіоваскулярних подій (відношення шансів 1,13; 95% ДИ = 1,07–1,25; $p = 0,003$) протягом одного року.

Виявлено, що серед пацієнтів із документованою хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії підвищення циркулюючого галектину-3 асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом одного року.

Ключові слова: галектин-3, хронічна лімфоцитарна лейкемія, виживання, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 44–47

Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

B.B. Samura, Y.M. Kolesnik, V.V. Syvolap

Aim. To evaluate the prognostic value of circulating galectin-3 for cumulative survival in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

Materials and methods. One hundred fifty six out subjects with chronic lymphocytic leukemia in full or partial remission were enrolled in the study. Observation period was up to 12 months. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of galectin-3 was used. Hemodynamic evaluation was performed by transthoracic echocardiography.

Results and discussion. Two hundred sixteen cumulative clinical events occurred in 51 patients (32,7%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 7 deaths, 122 cardiac arrhythmias, 16 cardiac ischemic events, 3 strokes, 30 chronic heart failures and 38 hospital admissions for cardiovascular reasons.

Medians of circulating levels of galectin-3 in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 5,16 ng/ml (95% confidence interval [CI] = 4,74–5,56 ng/ml) and 16,40 ng/ml (95% CI = 14,80–18,01 ng/ml) ($p < 0,001$). In multivariate logistic regression circulating VE-catherin independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR] = 1,13; 95% CI = 1,07–1,25; $p = 0,003$) within 12 months of observation period.

Conclusions. Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission increased circulating galectin-3 associates with increased cumulative cardiovascular events within 12 months.

Key words: Galectin-3, Chronic Lymphocytic Leukemia, Survival, Prognosis.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 44–47



Развитие лимфопролиферативных заболеваний ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых событий. Повреждение эндотелия и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация являются составляющими развития хронической лимфоцитарной лейкемии. Последние исследования показали, что эндотелиальная дисфункция может возникать при прогрессии лимфопролиферативного заболевания, а также вследствие лечения [7, 8]. Активация клеток воспаления (таких как макрофаги) при прогрессии лимфопролиферативного заболевания приводит к эндотелиальной дисфункции, сосудистой микрокальцификации, нестабильности атеросклеротической бляшки, что может быть причиной развития сердечно-сосудистых событий [9]. С другой стороны, показана прямая зависимость между плотностью микрососудов при лимфопролиферативных заболеваниях и параметрами прогрессирования заболевания.

Так как межклеточные взаимодействия являются ключевыми в прогрессировании лимфопролиферативных заболеваний, представляет интерес галектин-3 как регулятор воспаления. Галектин-3 входит в семейство β -галактозидсвязывающих лектинов, который распознает специфический олихосахарид, лигандные гликопротеины и гликолипиды на мембранах соседних клеток или в экстрацеллюлярном матриксе [5]. Галектин-3 продуцируется активированными макрофагами и экспрессируется при субклиническом атеросклерозе, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [2]. Таким образом, галектин-3 не только занимает ключевые позиции в воспалении, но и имеет значение в опухолевой прогрессии за счет влияния на внутриклеточную и внеклеточную активность [4]. Прогностическая роль галектина-3 у пациентов после регрессии лимфопролиферативных заболеваний, в том числе хронической лимфоцитарной лейкемии, не выяснена.

Цель работы

Выявление прогностической значимости циркулирующего галектина-3 в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 156 пациентов после достижения ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии. Согласно клиническим протоколам устанавливали диагноз, для достижения ремиссии заболевания пациенты получали курсы химиотерапии [6]. После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография, а также выполнен забор образцов крови. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательство Украины.

Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии в соответствии с требо-

ваниями Американского эхокардиографического общества [1] на сканере "MyLab 50" (Италия) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком с частотой 2,5-3,5 МГц. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы левого желудочка измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров.

Образцы крови для последующего определения уровня VE-кадгерина отбирались в утренние часы (7⁰⁰-8⁰⁰) в охлажденные силиконовые пробирки и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 15 минут. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранилась при температуре не более -35°C. Содержание галектина-3 измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов Human Galactin-3 Quantikine ELISA Kit (R&G, United Kingdom).

В плазме крови концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, креатинин определяли на биохимическом анализаторе POINTE-180 (США).

Клинические визиты осуществлялись ежемесячно на протяжении одного года после включения в исследование, во время которых фиксировали сердечно-сосудистые события: инсульт, транзиторная ишемическая атака, сердечно-сосудистая смерть, кардиальные аритмии, коронарные ишемические события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми событиями, впервые установленная хроническая сердечная недостаточность. Также фиксировали смерть, не связанную с сердечно-сосудистыми событиями. Впервые установленные инсульты были подтверждены компьютерной томографией. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (группа 1) или отсутствия (группа 2) сердечно-сосудистых событий в течение одного года.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Чикаго, США). Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартиль распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Потенциальные факторы (возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), VE-кадгерин, тощаковая глюкоза, гиперхолестеринемия, триглицериды, ЛПНП, креатинин, гликированный гемоглобин (HbA1c), которые могут ассоциироваться с сердечно-сосудистыми событиями, идентифицировали сначала с помощью унивариантного анализа (ANOVA), затем с помощью мультивариантного регрессионного анализа. При $p < 0,05$ различия данных считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Было зафиксировано 216 клинических событий у 51 пациента (32,7%) с распределением следующим образом: 122 эпизода кардиальных аритмий; 16 кардиальных ишемических событий; 3 инсульта; 30 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности; 38 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами; 7 смертей, связанных с кардиоваскулярными событиями. Кроме того, зафиксировано 18 смертей, не связанных с кардиоваскулярными событиями.

Не было выявлено значимой разницы между обеими когортами пациентов по демографическим характеристикам (возраст, пол), факторам риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет II типа, индексу массы тела, ожирению), биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, тощачовая глюкоза) и гемодинамическим параметрам (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВ), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к кровотоку во время систолы предсердий (Е/А), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к ранней диастолической скорости (Е/Е') (табл. 1).

Пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов АПФ или антагонистов аденозиновых рецепторов, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень глюкозы контролировался соблюдением диеты, модификацией образа жизни, назначением метформина в обеих когортах.

В связи с тем, что признаки сердечной недостаточности чаще наблюдались в группе 1 по сравнению с группой 2, то в этой группе чаще использовались ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики.

Медиана уровня галектина-3 у пациентов без кардиоваскулярных событий и с кардиоваскулярными событиями составила 5,16 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) = 4,74–5,56нг/мл) и 16,40 нг/мл (95% ДИ = 14,80–18,01 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

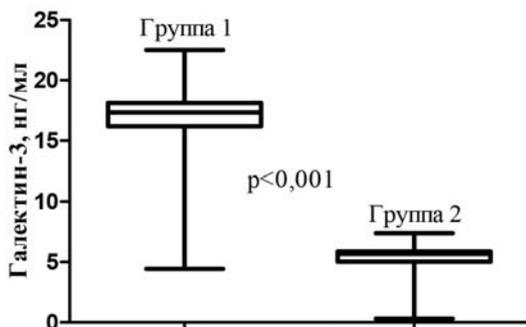


Рис. 1. Уровень циркулирующего галектина-3 у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии с кардиоваскулярными событиями (группа 1) и без кардиоваскулярных событий (группа 2) на протяжении одного года.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n=51) M±SD; Me (2s:7sl)	Группа 2 (n=105) M±SD; Me (2s:7sl)	p
Возраст, годы	62,02±8,48	60,79±9,26	0,40
Мужчины, n (%)	31 (60,8)	55 (52,4)	0,34
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (10,8)	14 (13,3)	0,19
Дислипидемия, n (%)	19 (37,6)	27 (25,7)	0,44
Сахарный диабет II типа, n (%)	3 (5,9)	3 (2,9)	0,62
ИМТ, кг/м ²	27,48±3,51	27,15±3,49	0,83
Ожирение, n (%)	10 (19,6)	11 (10,5)	0,81
Избыточная масса тела, n (%)	10 (19,6)	38 (36,1,6)	0,45
Приверженность курению, n (%)	6 (11,8)	6 (5,7)	0,41
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	107,08±15,93	102,09±19,28	0,07
Hba1c, %	5,41±0,68	5,27±0,74	0,32
Глюкоза, ммоль/л	4,71±0,65	4,69±0,60	0,79
Креатинин, μmol/L	67,66±11,88	69,04±13,88	0,78
Общий холестерин, ммоль/л	4,91±0,92	4,89±0,72	0,96
ЛПНП, ммоль/л	3,26±0,88	3,06±0,79	0,25
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,41	1,35±0,37	0,38
NT-pro-BNP, пг/мл	22,97±24,05	13,14±7,60	0,07
САД, мм рт.ст.	120,41±18,67	118,59±15,61	0,52
ЧСС, ударов 1 мин.	78,08±10,82	80,48±9,53	0,28
ФВ, %	54,36±3,55	56,83±5,63	0,71
Е/А, ед.	1,00±0,21	1,02±0,14	0,14
Е/Е', ед.	8,72±2,60	7,02±1,59	0,11
ИАПФ или АРАII, n (%)	12 (23,5)	9 (8,6)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	47 (92,1)	85 (80,9)	0,21
Статины, n (%)	15 (29,4)	55 (52,4)	<0,01
Метформин, n (%)	3 (5,9)	3 (2,9)	0,03
Диуретики, n (%)	10 (19,6)	3 (2,9)	0,001
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	6 (11,8)	2 (1,9)	0,001

Примечания: * - статистически значимая разница между двумя группами ($P < 0,05$); СД II типа – сахарный диабет II типа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; NT-pro-BNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е' – ранняя диастолическая миокардиальная скорость; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Полученные данные показывают прямую связь галектина-3 с NT-pro-BNP ($r = 0,31$, $p = 0,017$), артериальной гипертензией ($r = 0,37$, $p = 0,001$), ожирением ($r = 0,41$, $p = 0,001$), сахарным диабетом II типа ($r = 0,39$, $p = 0,001$), Е/Е' ($r = 0,35$, $p = 0,002$), общим холестерином ($r = 0,34$, $p = 0,003$) и ФВ ($r = -0,38$, $p = 0,001$).



Унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ использовали для разграничения двух когорт с помощью биомаркера. При унивариантном регрессионном анализе основными факторами, независимо связанными с сердечно-сосудистыми событиями, были галектин-3, NT-pro-BNP, E/E', ФВ, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, ожирение.

Мультивариантный логистический регрессионный анализ выявил независимую значимость циркулирующего галектина-3 для прогноза сердечно-сосудистых событий (отношение шансов (ОШ) = 1,13; 95% ДИ = 1,07–1,25; $p = 0,003$) на протяжении одного года. Тем не менее NT-pro-BNP и E/E' также статистически значимо прогнозировали кумулятивные сердечно-сосудистые события (ОШ = 1,05; 95% ДИ = 1,02–1,14; $p < 0,001$ и ОШ = 1,03; 95% ДИ = 1,00–1,11; $p < 0,001$), в то время как сахарный диабет 2 типа, гипертензия, ожирение, ФВ не обладали предикторными свойствами.

Несмотря на имеющиеся международные руководства по лечению лимфопролиферативных заболеваний, остаются различия в результатах лечения пациентов в рамках круп-

ных исследований и ежедневной практикой [2]. Не ясны и факторы, которые влияют на это несоответствие. Выяснено, что часть пациентов с документированной хронической лимфоидной лейкемией могут иметь высокий сердечно-сосудистый риск. Традиционное лечение, используемое в большинстве случаев лейкемии, и имеющиеся факторы риска ухудшают эндотелиальную функцию, разрушают эндотелий. В этом аспекте выглядят обнадеживающе биологические маркеры, отражающие тяжесть эндотелиальной дисфункции. Необходимо отметить, что при рассмотрении новых биомаркеров надо анализировать улучшение стратификации риска кумулятивных сердечно-сосудистых событий на клинической прогностической модели.

Выводы

Установлено, что среди пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии увеличение циркулирующего галектина-3 ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистых событий на протяжении одного года.

Список литературы

1. American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report / J.M. Gardin, D.B. Adams, P.S. Douglas et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2002. – Vol. 15. – P. 275–290.
2. Delivering high-quality care to patients with a non-Hodgkin's lymphoma: barriers perceived by patients and physicians / J.J. Stienen, P.B. Ottevanger, L. Wennekes et al. // *Neth. J. Med.* – 2014. – Vol. 72. – P. 41–48.
3. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome / [C. Falcone, S. Lucibello, I. Mazzucchelli, et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 905–913.
4. Giordano S.M. Galectins in hematological malignancies / S.M. Giordano, D.O. Croci, G.A. Rabinovich // *Curr. Opin. Hematol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 327–335.
5. Gruson D. Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases? / D. Gruson, G. Ko // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45. – P. 719–726.
6. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia / D. Oscier, C. Dearden, E. Eren et al. // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 59(5). – P. 541–564.
7. Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia / G. Aue, J. N. Lozier, X. Tian et al. // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86. – P. 835–840.
8. Jang W.J. Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines treatment in children with acute lymphoblastic leukemia / W.J. Jang, D.Y. Choi, I.S. Jeon // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 56. – P. 130–134.
9. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis / [S. Menini, C. Iacobini, C. Ricci, et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 100. – P. 472–480.
10. report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 15(3), 275–290. doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mje.2002.121536>.
11. Stienen, J. J., Ottevanger, P. B., Wennekes, L. van de Schans, S. A., Dekker, H. M., Blijlevens, N. M., et al. (2014) Delivering high-quality care to patients with a non-Hodgkin's lymphoma: barriers perceived by patients and physicians. *Neth. J. Med.*, 72(1), 41–48.
12. Falcone, C., Lucibello, S., Mazzucchelli, I., Bozzini, S., D'Angelo, A., Schirinzi, S., et al. (2011) Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 24(4), 905–913.
13. Giordano, S.M., Croci, D. O., & Rabinovich, G. A. (2013) Galectins in hematological malignancies. *Curr. Opin. Hematol.*, 20(4), 327–335. doi: 10.1097/MOH.0b013e328362370f.
14. Gruson, D., & Ko, G. (2012) Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases? *Clin. Biochem.*, 45(10–11), 719–726. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.009.
15. Oscier, D., Dearden, C., Eren, E. Fegan, C., Follows, G., Hillmen, P., et al. (2012) Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 59(5), 541–564. doi: 10.1111/bjh.12067.
16. Aue, G., Lozier, J. N., Tian, X., Cullinane, A. M., Soto, S., Samsel, L., et al. (2011) Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Hematol.*, 86(10), 835–840. doi: 10.1002/ajh.22114.
17. Jang, W. J., Choi, D. Y., & Jeon, I. S. (2013) Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Korean J. Pediatr.*, 56(3), 130–134. doi: 10.3345/kjp.2013.56.3.130.
18. Menini, S., Iacobini, C., Ricci, C., Blasetti Fantauzzi, C., Salvi, L., Pesce, C. M., et al. (2013) The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.*, 100(3), 472–480. doi: 10.1093/cvr/cvt206.

References

1. Gardin, J. M., Adams, D. B., Douglas, P. S., Feigenbaum, H., Forst, D. H., Fraser, A. G., et al. (2002) American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized

Сведения об авторах:

Самура Б. Б., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, зав. гематологическим отделением, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, E-mail: samura@mail.ru.

Колесник Ю. М., д. мед. н., профессор, ректор, зав. каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет. Сыволоп В. В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 20.10.2014 г.