



Б. Б. Самура

Прогностическая роль циркулирующего галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии

Запорожский государственный медицинский университет,

КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС

Ключевые слова: галектин-3, сердечно-сосудистые события, множественная миелома, выживаемость, прогноз.

Цель исследования – изучение прогностической значимости циркулирующего галектина-3 в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов со множественной миеломой в ремиссии.

В исследование включены 89 пациентов со множественной миеломой в полной или частичной ремиссии, период наблюдения – 12 месяцев. Забор плазмы крови производили для определения уровня циркулирующего галектина-3 с помощью иммуносорбентного метода.

Зафиксировано 92 сердечно-сосудистых события у 36 пациентов (40,5%): 8 смертей вследствие сердечно-сосудистой причины, 46 кардиальных аритмий, 6 кардиальных ишемических событий, 2 инсульта, 8 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности, 22 госпитализации, связанных с сердечно-сосудистыми причинами. Медиана циркулирующего галектина-3 у пациентов без сердечно-сосудистых событий составила 5,17 нг/мл (95% доверительный интервал [ДИ]=2,87–7,48 нг/мл) и 17,57 нг/мл (95% ДИ=11,36–23,79 нг/мл) соответственно, ($p < 0,001$). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что циркулирующий галектин-3 является независимым прогностическим фактором возникновения сердечно-сосудистых событий (отношение шансов [ОШ]=1,10; 95% ДИ=1,01–1,13; $p = 0,002$) на протяжении 1 года. В то же время наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, гипертрофии левого желудочка не показала прогностической значимости.

Установлено, что среди пациентов с документированной множественной миеломой в ремиссии повышение циркулирующего галектина-3 ассоциируется с возникновением сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года.

Прогностична роль циркулюющего галектину-3 в пацієнтів із множинною мієломою в ремісії

Б. Б. Самура

Мета дослідження – виявлення прогностичної значущості циркулюющего галектину-3 у виникненні кардіоваскулярних подій, виживаності пацієнтів із множинною мієломою в повній або частковій ремісії.

У дослідження включили 89 пацієнтів із множинною мієломою в ремісії, період спостереження становив 12 місяців. Збір плазми крові виконали для визначення рівня циркулюющего галектину-3 за допомогою імуносорбентного методу.

Зафіксували 92 кардіоваскулярні події у 36 пацієнтів (40,5%): 8 смертей із кардіоваскулярної причини, 46 кардіальних аритмій, 6 кардіальних ішемічних подій, 2 інсульти, 8 випадків виникнення хронічної серцевої недостатності, 22 госпіталізації, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Медіана циркулюющего галектину-3 в пацієнтів без кардіоваскулярних подій становила 5,17 нг/мл (95% довірчий інтервал (ДИ) – 2,87–7,48 нг/мл), у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями – 17,57 нг/мл (95% ДИ=11,36–23,79 нг/мл) ($p < 0,001$). Мультиваріантний регресійний аналіз засвідчив, що циркулюющий галектин-3 є незалежним прогностичним фактором виникнення кардіоваскулярних подій (відношення шансів 1,10; 95% ДИ=1,01–1,13; $p = 0,002$) протягом 1 року. Водночас наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння, гіпертрофії лівого шлуночка не показали прогностичної значущості.

Встановили, що серед пацієнтів із документованою множинною мієломою підвищення циркулюющего галектину-3 асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року.

Ключові слова: галектин-3, кардіоваскулярні події, множинна мієлома, виживання, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 11–16

Predictive value of circulating galectin-3 in patients with multiple myeloma in remission

B. B. Samura

Objective. We aimed to evaluate the prognostic value of circulating galectin-3 for cumulative survival in patients with multiple myeloma in full or partial remission.

Materials and methods. Eighty nine subjects with multiple myeloma in full or partial remission were enrolled into the study. Observation period was up to 12 months. Blood samples for biomarkers measurements were collected. Circulating level of galectin-3 was measured with ELISA method.

Results and Conclusions. Ninety two cumulative clinical events occurred in 36 patients (40.5%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 8 cardiovascular deaths, 46 cardiac arrhythmias, 8 cardiac ischemic events, 2 strokes, 8 chronic heart failures and 22 hospital admissions for cardiovascular reasons. Medians of circulating levels of galectin-3 in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 5.17 ng/ml (95% confidence interval [CI]=2.87–7.78 ng/ml) and 17.57 ng/ml (95% CI=11.36–23.79 ng/ml) ($p < 0.001$). In multivariate logistic regression circulating galectin-3 independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR]=1.10; 95% CI=1.01–1.13; $p = 0.001$) within 12 months of observation period.

Among patients with documented multiple myeloma in remission increased circulating galectin-3 associates with increased cumulative cardiovascular events.

Key words: Galectin-3, Cardiovascular Events, Multiple.

Zaporozhye medical journal 2015; №4 (91): 11–16



Множественная миелома – злокачественное заболевание плазматических клеток, ассоциированное с инфильтрацией костного мозга и органов, снижением гемопоэза, остеолитическими очагами, гиперкальциемией, инфекцией, почечной дисфункцией [14]; остаётся вторым по распространённости онкогематологическим заболеванием в Европе [5,13]. Выживаемость пациентов за последние 15 лет значительно увеличилась благодаря использованию более активных и менее токсичных препаратов [16]. Увеличение выживаемости больных множественной миеломой, к которым преимущественно относятся люди среднего и пожилого возраста, явилось причиной увеличения влияния сердечно-сосудистых событий на общую выживаемость. Возникновение сердечно-сосудистых событий может быть ассоциировано с проведённым лечением, амилоидозом миокарда, эндотелиальным повреждением и периваскулярной плазматической инфильтрацией. Показана прямая зависимость между плотностью микрососудов при лимфопрлиферативных неоплазиях и параметрами прогрессирования заболевания.

Для прогноза возникновения сердечно-сосудистых событий могут использоваться многие биологически активные вещества, особый интерес представляют галектины в связи с их активным участием в опухолевом росте при множественной миеломе [8]. Галектины вовлечены в ключевые клеточные процессы благодаря распознаванию β-галактозидсодержащих гликоконъюгатов по их углеводсодержащим доменам [3,6]. Галектины вовлечены во многие патофизиологические процессы, и их роль в биологии множественной миеломы представляет существенный интерес.

В системе гемопоэза галектины играют важную физиологическую роль благодаря их плеiotропным эффектам в костном мозге и в лимфатическом микроокружении в процессе лимфопоэза. Взаимодействия между гемопоэтическими и стромальными клетками в костном мозге и других органах являются важными для жизнедеятельности, перемещения и созревания клеток крови. Из 16 членов семейства галектинов в настоящее время внимание сфокусировано на галектине-1, галектине-3 и галектине-7 в связи с их ролью в прогрессии и прогнозе лимфопрлиферативных заболеваний.

Галектин-3 вовлечён во многие патологические процессы, включая воспаление, опухолевый рост, фиброз. Галектин-3 экспрессируется эпителиальными клетками тимуса и медирует проапоптотические эффекты на претимоциты в процессе разрушения Т-лимфоцитов [2]. Галектин-3 смещает дифференциацию В-клеток к клеткам памяти. Галектин-3 не экспрессируется В-клетками в покое, но синтезируется после активации ИЛ-4 и CD40. Эти сигналы стимулируют выживаемость и блокируют окончательную дифференциацию этих клеток [10].

Галектин-3 экспрессируется в нормальных В-клетках памяти и клетках множественной миеломы, но слабо экспрессируется в нормальных В-лимфоцитах герминативного центра или плазматических клеток [11]. Высокая цитоплазматическая и нуклеарная экспрессия галектина-3

была выявлена в культуре клеток опухолевого клона и при множественной миеломе у пациентов. Существенная экспрессия галектина-3 обнаружена в макрофагах и дендритных клетках пациентов со множественной миеломой, что может обеспечивать уровень галектина-3 в межклеточном пространстве.

Галектин-3 не имеет трансмембранного домена и экспрессируется в ядрах, интрацеллюлярной и экстрацеллюлярной мембранных поверхностях, таких как митохондрии, и взаимодействует с регулятором апоптоза Bcl-2, предотвращая апоптоз [9,13]. Показано, что галектины играют роль в межклеточной и клеточно-матриксной адгезии, формировании опухоли [4]. В исследовании Streetly с соавт. ингибитор галектина-3 GCS-100 индуцировал сигналы апоптоза, связанные с угнетением MCL-1/BCL-XL, MCL-1 в клетках миеломы. Это нарушение регуляции привело к активации NOXA и p21Cip1, что в свою очередь было причиной угнетения циклина E и циклина D2. Была также отмечена редукция активированного NF-κB/АКТ, что стимулировало апоптоз как по внешнему (через каспазу-8), так и по внутреннему (через каспазу-9) пути [17].

Галектин-3 связывается с лигандом 90K, ассоциированным с опухолью крупным антигеном, медирующим межклеточную адгезию. Экспрессия 90K и галектина-3 ассоциируется со снижением частоты полного ответа, увеличением индекса прогрессии, снижением общей выживаемости. Экспрессия галектина-3 может идентифицировать агрессивную опухоль, комплекс галектин-3/90K способствует образованию гомотипных опухолевых агрегатов за счёт перекрёстных связей галектина-3, что увеличивает выживаемость опухолевых клеток в кровеносном русле во время метастатического процесса [3]. Также продемонстрировано, что экспрессия галектина-3 играет протективную роль против апоптоза, медируемого антителами anti-Fas [3,11].

Активно изучается роль галектина-3 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Экспериментальные исследования показали: увеличение экспрессии галектина-3 индуцирует в миокарде пролиферацию фибробластов, накопление коллагена I типа, дисфункцию желудочков. В то же время фармакологическое ингибирование галектина-3 приводит к уменьшению кардиального фиброза, дисфункции левого желудочка, развитию сердечной недостаточности. Эти исследования показали прямое влияние галектина-3 на миокардиальный фиброз и развитие сердечной недостаточности. Галектин-3 продуцируется активированными макрофагами и экспрессируется при субклиническом атеросклерозе, ишемической болезни сердца [1,12]. Множество исследований свидетельствуют о значимости галектина-3 в прогнозе выживаемости у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. В 2011 году Управление по продовольствию и медикаментам США одобрило использование анализа галектина-3 в плазме крови для определения риска и прогноза сердечной недостаточности. Роль галектина-3 в прогнозе сердечно-сосудистых событий у пациентов с множественной миеломой остается невыясненной.

Цель работы

Выявление прогностической значимости циркулирующего галектина-3 в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов со множественной миеломой в ремиссии.



Материалы и методы исследования

В исследование включили 89 пациентов со множественной миеломой, полной или частичной ремиссией, период наблюдения составил 12 месяцев. Забор плазмы крови производили для определения уровня циркулирующего галектина-3 с помощью иммуносорбентного метода.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз и лечение множественной миеломы выполнили согласно клиническим протоколам [15].

После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография трансмитрального кровотока, а также выполнен забор образцов крови. Исследователи строго придерживались всех требований, которые предъявляются 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 по общепринятому методу 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. Конечнo-диастолический (КДО) и конечнo-систолический (КСО) объёмы ЛЖ измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжёлых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров [7]. Фракцию выброса ЛЖ (ФВ) и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI – wall motion index) оценивали в соответствии с требованиями Американского общества эхокардиографии.

Образцы крови для последующего определения уровня галектина-3 отбирались в утренние часы (7⁰⁰–8⁰⁰) в охлаждённые 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 измеряли с помощью техники ELISA с использованием наборов Human Galectin-3 Quantikine ELISA Kit (R&G, United Kingdom).

В плазме крови концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, креатинина определяли согласно стандартным методикам.

Клинические визиты осуществлялись ежемесячно на протяжении 12 месяцев после включения в исследование, во время которых фиксировались кардиоваскулярные события: инсульт, транзиторная ишемическая атака, смерть, связанная

с любой причиной, кардиоваскулярная смерть, коронарные ишемические события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), госпитализации, связанные с кардиоваскулярными причинами, впервые установленная хроническая сердечная недостаточность. Впервые возникшие инсульты подтверждены компьютерной томографией.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Для каждой из непрерывных величин (в зависимости от их типа распределения) определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили 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 сопряжённости 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), галектин-3, тощаковая глюкоза, холестерин, триглицериды, ЛПНП, креатинин, HbA1c), которые могут ассоциироваться с кардиоваскулярными 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

Зафиксировано 92 клинических события у 36 пациентов (40,5%) с распределением следующим образом: 8 смертей, связанных с кардиоваскулярными причинами, 46 кардиальных аритмий, 6 кардиальных ишемических событий, 2 инсульта, 8 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности, 22 госпитализации, связанные с другими кардиоваскулярными причинами.

Общая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. Не выявлено значимой разницы между обеими когортами пациентов по демографическим характеристикам (возраст, пол), факторам риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет II типа, индекс массы тела, ожирение), биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, тощаковая глюкоза) и некоторым гемодинамическим параметрам (САД, ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), ФВ, отношение пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A), отношение пиковой скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка к ранней диастолической миокардиальной скорости (E/E')).

С другой стороны, выявлена существенная разница между когортами пациентов по частоте случаев возникновения хронической сердечной недостаточности ($p < 0,001$). Уровень циркулирующего NT-pro-BNP был существенно ниже у пациентов без кардиоваскулярных событий по сравнению с пациентами с кардиоваскулярными событиями.

Общая характеристика пациентов

Показатель	Группа без сердечно-сосудистых событий, (n=53)	Группа с сердечно-сосудистыми событиями, (n=36)	p
Возраст, годы	59±8,57	61±8,35	0,61
Мужчины, n (%)	19 (35,9)	21 (58,3)	0,37
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (13,2)	12 (22,2)	0,29
Дислипидемия, n (%)	12 (22,6)	6 (16,7)	0,43
Сахарный диабет II типа, n (%)	3 (5,1)	1 (2,7)	0,47
ИМТ, кг/м ²	26,74 (95% ДИ=25,69-27,79)	27,40 (95% ДИ=25,82-28,98)	0,55
Ожирение, n (%)	7 (13,2)	3 (8,3)	0,62
Избыточная масса тела, n (%)	18 (40,0)	9 (25,0)	0,55
Приверженность курению, n (%)	1 (1,9)	4 (11,1)	0,61
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	101,30±20,97	102,00±20,22	0,63
HbA1c, %	5,01±0,67	5,27±0,85	0,18
Глюкоза, ммоль/л	4,63±0,57	4,8±0,73	0,40
Креатинин, μmol/L	68,71±13,23	73,67±15,61	0,11
Общий холестерин, ммоль/л	5,09±0,85	4,77±1,01	0,17
ЛПНП, ммоль/л	2,94±0,84	2,89±0,79	0,25
ЛПВП, ммоль/л	1,50±0,32	1,50±0,39	0,33
NT-pro-BNP, пг/мл	5,68±6,34	23,8±18,47	0,004
САД, мм рт.ст.	124,3±12,71	129,0±14,02	0,5
ЧСС, ударов 1 мин	80,56±8,63	79,43±10,51	0,87
ФВ, %	58,11±4,18	55,84±4,52	0,60
Е/А, ед.	1,12±0,28	1,17±0,22	0,08
Е/Е', ед.	7,14±1,71	8,29±2,30	0,03
ИАПФ или АРАII, n (%)	8 (15,1)	12 (33,3)	0,07
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	45 (84,9)	29 (80,6)	0,29
Статины, n (%)	32 (60,4)	11 (30,6)	<0,01
Метформин, n (%)	1 (1,9)	3 (8,3)	0,02
Диуретики, n (%)	2 (3,8)	12 (33,3)	0,001
Антагонисты альдостерона, n (%)	2 (3,8)	10 (27,8)	0,02

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами (P<0,05), CI – доверительный интервал, 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.

Все пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приёмом препаратов, а именно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРАII), ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. Метформин был назначен 1 (1,9%) и 3 (8,3%) пациентам с сахарным диабетом II типа в обеих когортах, в остальных случаях уровень глюкозы контролировался соблюдением диеты и модификацией образа жизни. В связи с тем, что признаки сердечной недостаточности чаще наблюдались в группе с сердечно-сосудистыми событиями в сравнении с когортой без сердечно-сосудистых событий, в этой группе чаще использовались ИАПФ, АРАII, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики.

Медиана уровня циркулирующего галектина-3 у пациентов без сердечно-сосудистых событий и с сердечно-сосудистыми событиями составила 5,17 нг/мл (95% доверительный интервал [ДИ]=2,87–7,48 нг/мл) и 17,57 нг/мл (95% ДИ=11,36–23,79 нг/мл) соответственно, (p<0,001) (рис. 1). Наи-

большие значения галектина-3 имели пациенты с такими сердечно-сосудистыми событиями, как сердечная недостаточность, кардиальные ишемические события, госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми причинами.

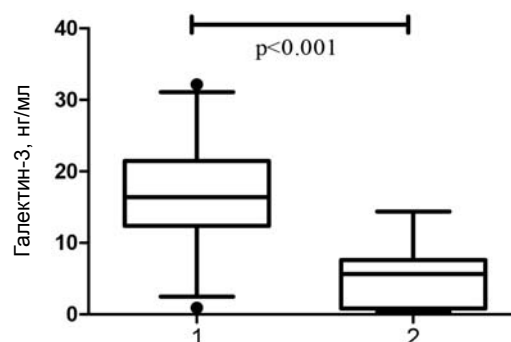


Рис. 1. Уровень циркулирующего галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии с сердечно-сосудистыми событиями (группа 1) и без сердечно-сосудистых событий (группа 2) на протяжении 12 месяцев.



Данные показывают прямую связь галектина-3 с NT-pro-BNP ($r=0,50$, $p=0,009$). Унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ использовали для возможности 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, артериальная гипертензия, ожирение.

При мультивариантном регрессионном анализе галектин-3 явился независимым предиктором сердечно-сосудистых событий (отношение шансов [ОШ]=1,10; 95% ДИ=1,01–1,13; $p=0,002$) на протяжении 12 месяцев наблюдения. Тем не менее NT-pro-BNP и E/E' также статистически значимо прогнозировали кумулятивные сердечно-сосудистые события (ОШ=1,05; 95% ДИ 1,02–1,13; $p<0,001$ и ОШ=1,04; 95% ДИ =1,01–1,11; $p<0,001$), в то время как сахарный диабет II типа, гипертензия, ожирение, ФВЛЖ не обладали предикторными свойствами.

Несмотря на международные руководства по лечению множественной миеломы, остаются различия в результатах лечения пациентов в рамках крупных исследований. Неясны и факторы, влияющие на это несоответствие. Выяснено, что часть пациентов со множественной миеломой могут иметь высокий сердечно-сосудистый риск. Традиционное лечение, используемое в большинстве случаев множественной миеломы, и имеющиеся факторы риска ухудшают эндотелиальную функцию, разрушают эндотелий. В этом контексте

выглядят обнадеживающе биологические маркеры, отражающие тяжесть эндотелиальной дисфункции.

Повышение уровня галектина-3 ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов со множественной миеломой. Более того, прогностическая мощность галектина-3 была выше при комбинации с ФВ и NT-pro-BNP, так как натрийуретические пептиды являются мощными прогностическими индикаторами сердечной недостаточности, уровень NT-pro-BNP должен быть интерпретирован согласно клинической картине. При рассмотрении новых биомаркеров необходимо анализировать улучшение стратификации риска кумулятивных сердечно-сосудистых событий на клинической прогностической модели. Необходимы дальнейшие исследования прогностической значимости галектина-3 у пациентов с документированной множественной миеломой.

Выводы

Среди пациентов со множественной миеломой в ремиссии увеличение циркулирующего галектина-3 ассоциируется с увеличением кумулятивных сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года. Эти наблюдения показывают потенциальную возможность галектина-3 как прогностического маркера возникновения сердечно-сосудистых событий, что диктует необходимость дальнейших исследований для понимания непосредственной роли галектина-3 в механизмах развития патологии сердечно-сосудистой системы при гематологических неоплазиях.

Список литературы

- 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(10). – P. 835–840.
- Structural features of galectin-9 and galectin-1 that determine distinct T cell death pathways / S. Bi, L.A. Earl, L. Jacobs et al. // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 12248–12258.
- Galectin-3 binds to CD45 on diffuse large B-cell lymphoma cells to regulate susceptibility to cell death / M.C. Clark, M. Pang, D.K. Hsu et al. // *Blood.* – 2012. – Vol. 120. – P. 4635–4644.
- Nurse-like cells control the activity of chronic lymphocytic leukemia B cells via galectin-1 / D.O. Croci, P.E. Morande, S. Dergan-Dylon et al. // *Leukemia.* – 2013. – Vol. 27. – P. 1413–1436.
- Dimopoulos M.A. Multiple myeloma / M.A. Dimopoulos, E. Terpos // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 143–150.
- Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis / A. Fortuna-Costa, A.M. Gomes, E.O. Kozlowski et al. // *Front. Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 138.
- 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. 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(3). – P. 275–290.
- 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.
- 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.
- An anti-apoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas / K.K. Hoyer, M. Pang, D. Gui et al. // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – P. 893–902.
- Increased serum 90K and Galectin-3 expression are associated with advanced stage and a worse prognosis in diffuse large B-cell lymphomas / S.J. Kim, S.J. Lee, H.J. Sung et al. // *Acta Haematol.* – 2008. – Vol. 120. – P. 211–216.
- 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.
- Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013 / J.R. Mikhael, D. Dingli, V. Roy et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88. – P. 360–376.
- Anti-Galectin-3 Therapy: A New Chance for Multiple Myeloma and Ovarian Cancer? / L. Mirandola, D.D. Nguyen, R.L. Rahman et al. // *Int. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 33. – P. 417–427.
- ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig et al. // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 133–137.
- Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life / T.R. Osborne, C. Ramsenthaler, S. de Wolf-Linder et al. // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 496.
- GCS-100, a novel galectin-3 antagonist, modulates MCL-1, NOXA, and cell cycle to induce myeloma cell death / M.J. Streetly, L. Maharaj, S. Joel et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 3939–3948.



References

1. Aue, G., Nelson Lozier, J., 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.
2. Bi, S., Earl, L. A., Jacobs, L., & Baum, L. G. (2008) Structural features of galectin-9 and galectin-1 that determine distinct T cell death pathways. *J. Biol. Chem.*, 283(18), 12248–12258. doi: 10.1074/jbc.M800523200.
3. Clark, M. C., Pang, M., Hsu, D. K., Liu, F. T., de Vos, S., Gascoyne, R. D., et al. (2012) Galectin-3 binds to CD45 on diffuse large B-cell lymphoma cells to regulate susceptibility to cell death. *Blood*, 120(23), 4635–4644. doi: 10.1182/blood-2012-06-438234. E.
4. Croci, D. O., Morande, P. E., Dergan-Dylon, S., Borge, M., Toscano, M. A., Stupirski, J. C., et al. (2013) Nurse-like cells control the activity of chronic lymphocytic leukemia B cells via galectin-1. *Leukemia*, 27(6), 1413–1436. doi: 10.1038/leu.2012.315.
5. Dimopoulos, M. A., & Terpos, E. (2010) Multiple myeloma. *Ann. Oncol.*, 21(Suppl. 7), 143–150.
6. Fortuna-Costa, A., Gomes, A. M., Kozłowski, E. O., Stelling, M. P., Pavão, M. S. (2014) Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Front. Oncol.*, 16(4), 138. doi: 10.3389/fonc.2014.00138.
7. Gardin, J. M., Adams, D. B., Douglas, P. S., Feigenbaum, H., Forst, D. H., Fraser, A. G., et al. (2002) 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. 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. Am. Soc. Echocardiogr.*, 15(3), 275–290.
8. Giordano, S. M., Croci, G. A., & Rabinovich, G. A. (2013) Galectins in hematological malignancies. *Curr. Opin. Hematol.*, 20(4), 327–335. doi: 10.1097/MOH.0b013e328362370f.
9. Gruson, D., & Ko Gruson, G. D. (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.
10. Hoyer, K. K., Pang, M., Gui, D., Shintaku, I. P., Kuwabara, I., Liu, F.T., et al. (2004) An anti-apoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. *Am. J. Pathol.*, 164, 893–902. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63177-X.
11. Kim, S. J., Lee, S. J., Sung, H. J., Choi, I. K., Choi, C. W., Kim, B. S., et al. (2008) Increased serum 90K and Galectin-3 expression are associated with advanced stage and a worse prognosis in diffuse large B-cell lymphomas. *Acta Haematol.*, 120(4), 211–216. doi: 10.1159/000193223.
12. 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.
13. Mikhael, J. R., Dingli, D., Roy, V., Reeder, C. B., Buadi, F. K., Hayman, S. R., et al. (2013) Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc.*, 88(7), 360–376. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
14. Mirandola, L., Nguyen, D. D., Rahman, R. L., Grizzi, F., Yuefei, Y., Figueroa, J. A., et al. (2014) Anti-Galectin-3 Therapy: A New Chance for Multiple Myeloma and Ovarian Cancer? *Int. Rev. Immunol.*, 33(5), 417–427. doi: 10.3109/08830185.2014.911855.
15. Moreau, P., San Miguel, J., Ludwig, H., Schouten, H., Mohty, M., Dimopoulos, M., & Dreyling, M. (2013) ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, 24(6), 133–137. doi: 10.1093/annonc/mdt297.
16. Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., de Wolf-Linder, S., Schey, S. A., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., & Higginson, I. J. (2014) Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *BMC Cancer*, 9(14), 496. doi: 10.1186/1471-2407-14-496.
17. Streetly, M. J., Maharaj, L., Joel, S., Schey, S. A., Gribben, J. G., & Cotter, F. E. (2010) GCS-100, a novel galectin-3 antagonist, modulates MCL-1, NOXA, and cell cycle to induce myeloma cell death. *Blood*, 115(19), 3939–3948. doi: 10.1182/blood-2009-10-251660.

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.

Відомості про авторів:

Самура Б. Б., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, зав. гематологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, E-mail: samura@mail.ru.

Information about authors:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3 of Zaporizhzhia State Medical University, Head of the Hematology Department of Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, E-mail: samura@mail.ru.

Поступила в редакцию 25.06.2015 г.