

Б. Б. Самура^{1,2}

Циркулирующий VE-кадгерин у пациентов после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии

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

С целью установления прогностической значимости циркулирующего VE-кадгерина в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов с полной или частичной регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии обследовали 112 пациентов. Уровень циркулирующего VE-кадгерина определяли с помощью иммуносорбентного метода. Установлено, что медиана циркулирующего VE-кадгерина у пациентов без сердечно-сосудистых событий составила 0,31 нг/мл (95% ДИ = 0,19–0,43 нг/мл), у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями – 1,49 нг/мл (95% ДИ = 1,07–1,91 нг/мл) ($p < 0,001$). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что циркулирующий VE-кадгерин является независимым прогностическим фактором возникновения сердечно-сосудистых событий (коэффициент регрессии 1,11; 95% ДИ = 1,01–1,14; $p = 0,001$) на протяжении 1 года. Наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, гипертрофии левого желудочка не показали прогностической значимости. Таким образом, среди пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией повышение циркулирующего VE-кадгерина ассоциируется с возникновением сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года.

Циркулюючий VE-кадгерин у пацієнтів після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії

Б. Б. Самура

З метою встановлення прогностичної значущості циркулюючого VE-кадгерину у виникненні кардіоваскулярних подій, виживаності пацієнтів із повною або частковою регресією хронічної лімфоцитарної лейкемії обстежили 112 пацієнтів. Рівень циркулюючого VE-кадгерину визначали за допомогою імуносорбентного методу. Встановлено, що медиана циркулюючого VE-кадгерину в пацієнтів без кардіоваскулярних подій становила 0,31 нг/мл (95% (ДИ) – 0,19–0,43 нг/мл), у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями – 1,49 нг/мл (95% ДІ = 1,07–1,91 нг/мл) ($p < 0,001$). Мультиваріантний регресійний аналіз засвідчив, що циркулюючий VE-кадгерин є незалежним прогностичним фактором виникнення кардіоваскулярних подій (коефіцієнт регресії 1,11; 95% ДІ = 1,01–1,14; $p = 0,001$) протягом 1 року. Наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння, гіпертрофії лівого шлуночка не показали прогностичної значущості. Отже, серед пацієнтів із документованою хронічною лімфоцитарною лейкемією підвищення циркулюючого VE-кадгерину асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року.

Ключові слова: VE-кадгерин, хронічна лімфоцитарна лейкемія, виживання, прогноз.**Патологія.** – 2014. – №2 (31). – С. 34–37

Circulating VE-cadherin in patients with controlled chronic lymphocytic leukemia

B. B. Samura

Aim. To evaluate the prognostic value of circulating VE-cadherin for cumulative survival in asymptomatic coronary artery disease patients with full or partial remission of lymphoproliferative diseases.

Methods. One hundred twelve patients with full or partial remission of chronic lymphocytic leukemia 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 VE-cadherin was used. Concentrations of VE-cadherin for cumulative survival cases due to advanced CHF were tested.

Results. One hundred three cumulative clinical events occurred in 45 patients (40.2%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 25 deaths, 73 cardiac arrhythmias, 12 cardiac ischemic events, 2 strokes, 30 chronic heart failures and 38 hospital admissions for cardiovascular reasons. Medians of circulating levels of VE-cadherin in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 0,31 ng/ml (95% confidence interval [CI] = 0,19–0,43 ng/ml) and 1,49 ng/ml (95% CI = 1,07–1,91 ng/ml) ($P < 0,001$). In multivariate logistic regression circulating VE-cadherin independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR] = 1,11; 95% CI = 1,01–1,14; $P = 0,001$) within 12 months of observation period. However, NT-pro-BNP and E/Em remained statistically significant predictors for cumulative cardiovascular events (OR = 1,06; 95% CI 1,03–1,14; $P < 0,001$ and OR = 1,05; 95% CI = 1,01 – 1,09; $P < 0,001$), whereas T2DM, hypertension, obesity, LVEF, and multi-vessel lesion did not.

Conclusion. Among patients with documented lymphoproliferative diseases and known asymptomatic coronary artery disease increased circulating VE-cadherin associates with increased cumulative cardiovascular events.

Key words: VE-cadherin, Chronic Lymphocytic Leukemia, Survival, Prognosis.**Pathologia.** 2014; №2 (31): 34–37

Эндотелиальное повреждение и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация – составляющие развития хронической лимфоцитарной лейкемии. Последние исследования показали, что эндотелиальная дисфункция может возникать при прогрессировании лимфопролиферативного заболевания, а также вследствие лечения, например антрациклинами, леналидомидом [8]. С другой стороны, показана прямая зависимость между плотностью микрососудов при лимфопролифера-

тивных заболеваниях и параметрами прогрессирования заболевания.

Ключевыми регуляторами роста и созревания сосудов являются кадгерин [1,5], которые представляют собой семейство трансмембранных рецепторов, опосредующих зависимость от Ca^{2+} гомофильное узнавание и межклеточное взаимодействие. Клетки сердечно-сосудистой системы, включая эндотелий, перичиты и гладкомышечные клетки (ГМК), содержат VE-кадгерин и N (R)-

кадгерин [1,5,9], которые обеспечивают взаимодействие клеток сосудистой стенки друг с другом и поддерживают ее целостность [6,9]. Вовлечение эндотелиальных клеток в воспалительный процесс и атерогенез связано с регуляцией проницаемости эндотелиальной клетки экспрессией сосудистого эндотелиального кадгерина (VE-кадгерин) на ее поверхности [10]. VE-кадгерин играет ключевую роль в ангиогенезе, неоваскуляризации, опухолевом росте, стимулировании стволовых клеток, интеграции эндотелиоцитов [4]. Действительно, VE-кадгерин управляет открытием и закрытием эндотелиального барьера [3]. Установлено, что VE-кадгерин как трансмембранный протеин, возможно, модулирует интенсивность ангиогенеза при множественной миеломе и может быть использован для прогноза ответа на лечение [2]. В доступной специализированной литературе отсутствует информация об исследованиях предикторной роли VE-кадгерина как маркера кардиоваскулярных событий у пациентов после регрессии лимфопролиферативных заболеваний, в том числе хронической лимфоцитарной лейкемии.

Цель работы

Установление прогностической значимости циркулирующего VE-кадгерина в возникновении кардиоваскулярных событий, выживаемости пациентов с полной или частичной регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 112 пациентов с полной или частичной регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии, период наблюдения – 1 год. Уровень циркулирующего VE-кадгерина определяли в плазме крови с помощью иммуносорбентного метода.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз и стадирование хронической лимфоцитарной лейкемии производили согласно клиническим протоколам. Для достижения регрессии заболевания в соответствии с клиническими протоколами пациенты получили курсы химиотерапии по программам FC, R-FC, R-CHOP, CHOP, mini-CHOP, COP, BR. У всех пациентов достигнута частичная или полная ремиссия хронической лимфоцитарной лейкемии.

После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, 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), Конвенции 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 законодательства Украины.

Кардиогемодинамику оценивали 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. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров [2]. ФВ и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI – wall motion index) оценивали в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography.

Образцы крови для последующего определения уровня VE-кадгерина отбирали в утренние часы (7⁰⁰–8⁰⁰) в охлажденные силиконовые пробирки и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 15 минут. После этого плазму крови немедленно замораживали и хранили при температуре не более -35°C. Содержание VE-кадгерина измеряли с помощью техники ELISA с использованием наборов Human VE-cadherin 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), триглицериды, креатинин определяли согласно стандартным методикам.

Клинические визиты осуществляли ежемесячно на протяжении 1 года после включения в исследование, во время которых фиксировали 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 проведен 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 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, глюкоза, гиперхолестеринемия, 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

Зафиксировали 203 клинических события у 45 пациентов (40,2%): 25 смертей, 73 кардиальные аритмии, 12 кардиальных ишемических событий, 2 инсульта, 30 слу-

чаев хронической сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Не установили 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, глюкоза) и некоторым 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), (Е/Е')). С другой стороны, отмечена существенная разница между когортами пациентов по частоте случаев возникновения хронической сердечной недостаточности ($p < 0,001$). Уровень циркулирующего NT-pro-BNP был существенно выше у пациентов без сердечно-сосудистых событий.

Все пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину II, антиагрегантов, статинов. Метформин назначен 3

(4,4%) и 3 (5,9%) пациентам с сахарным диабетом II типа в обеих когортах, в остальных случаях уровень глюкозы контролировали соблюдением диеты и модификацией образа жизни. В связи с тем, что признаки сердечной недостаточности чаще отмечали в группе больных с сердечно-сосудистыми событиями в сравнении с когортой без них, в этой группе чаще использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов, диуретики.

Медиана уровня циркулирующего VE-кадгерина у пациентов без и с сердечно-сосудистыми событиями составила 0,31 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) = 0,19–0,43 нг/мл) и 1,49 нг/мл (95% ДИ = 1,07–1,91 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$).

Полученные данные показывают прямую связь VE-кадгерина с NT-pro-BNP ($r = 0,45$, $P = 0,001$), сахарным диабетом II типа ($r = 0,44$, $p = 0,007$), полом ($r = 0,41$, $p < 0,001$ для мужчин), Е/А ($r = 0,42$, $p = 0,001$), Е/Е' ($r = 0,41$, $p = 0,001$), общим холестерином ($r = 0,34$, $p = 0,001$), возрастом ($r = 0,28$, $p = 0,001$), курением ($r = 0,27$, $p = 0,001$), ФВ ($r = -0,39$, $p = 0,001$) и СКФ ($r = -0,33$, $p = 0,001$).

Не установлена существенная связь между уровнем циркулирующего VE-кадгерина с уровнем глюкозы, HbA1c, САД, ДАД и приемом медикаментов в обеих когортах пациентов.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

	Группа без сердечно-сосудистых событий (n=68)	Группа с сердечно-сосудистыми событиями (n=51)	p
Возраст, годы	61±9,01	63±8,76	0,61
Мужчины, n (%)	38 (55,8)	29 (56,8)	0,35
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (8,8)	9 (17,6)	0,18
Дислипидемия, n (%)	15 (20,1)	13 (25,4)	0,43
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (7,4)	2 (3,9)	0,67
ИМТ, кг/м ²	27,4 (95% ДИ=23,79-31,01)	27,6 (95% ДИ=24,03-31,17)	0,59
Ожирение, n (%)	6 (8,8)	7 (13,7)	0,87
Избыточная масса тела, n (%)	10 (14,7)	11 (21,6)	0,54
Приверженность курению, n (%)	2 (2,9)	5 (9,8)	0,41
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	103,65±18,59	102,54±16,92	0,64
HbA1c, %	5,28±0,73	5,38±0,7	0,51
Глюкоза, ммоль/л	4,71±0,55	4,8±0,66	0,71
Креатинин, μmol/L	68,8±12,8	70,0±13,08	0,74
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±0,98	4,78±0,8	0,61
ЛПНП, ммоль/л	2,99±0,88	2,9±0,75	0,44
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,55	1,39±0,38	0,45
NT-pro-BNP, пг/мл	8,01±16,17	26,97±39,87	0,071
САД, мм рт.ст.	121,59±17,26	118,45±13,62	0,5
ЧСС, уд/мин	80,68±9,11	76,84±9,43	0,89
ФВ, %	53,8±8,9	53,72±6,65	0,74
Е/А, ед.	1,02±0,26	0,98±0,22	0,13
Е/Е', ед.	7,88±3,25	8,17±4,14	0,18
ИАПФ или АРАII, n (%)	8 (11,8)	22 (43,1)	<0,001
Антиагреганты, n (%)	56 (82,4)	47 (92,1)	0,22
Статины, n (%)	36 (52,9)	15 (29,4)	<0,01
Метформин, n (%)	3 (4,4)	3 (5,9)	0,02
Диуретики, n (%)	2 (2,9)	26 (60,8)	0,001
Антагонисты альдостерона, n (%)	2 (2,9)	15 (29,4)	0,001

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,05$); CI – доверительный интервал; СД 2 типа – сахарный диабет 2 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.

Унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ использовали для разграничения двух когорт с помощью биомаркера.

При унивариантном регрессионном анализе основными факторами, независимо связанными с кардиоваскулярными событиями, были VE-кадгерин, NT-pro-BNP, E/E', ФВ, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, ожирение.

В ходе мультивариантного регрессионного анализа VE-кадгерин – независимый предиктор кардиоваскулярных событий (OR = 1,11; 95% ДИ = 1,01–1,14; p = 0,001) на протяжении 1 года наблюдения. Тем не менее, NT-pro-BNP и E/E' также статистически значимо прогнозировали кумулятивные кардиоваскулярные события (OR = 1,05; 95% ДИ 1,02–1,15; p < 0,001 и OR = 1,05; 95% ДИ = 1,00 – 1,11; p < 0,001), а сахарный диабет 2 типа, гипертензия, ожирение, ФВ не обладали прогностическими свойствами.

Несмотря на рекомендации международных руководств по лечению множественной миеломы, лейкоми, лимфом, остаются различия в результатах лечения пациентов в рамках в крупных исследований. Не выяснены также факторы, влияющие на это несоответствие. Установлено, что часть пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией может иметь высокий кардиоваскулярный риск.

Традиционное лечение, используемое в большинстве случаев лейкоми, и имеющиеся факторы риска ухудшают эндотелиальную функцию и разрушают эндотелий. В этом аспекте выглядят обнадеживающе биологические

маркеры, отражающие тяжесть эндотелиальной дисфункции. Мы выяснили, что повышение уровня VE-кадгерина ассоциируется с повышением риска кардиоваскулярных событий у пациентов с лимфолиферативными заболеваниями. Более того, прогностическая мощность VE-кадгерина была выше при комбинации с ФВ и NT-pro-BNP [18]. Так как натрийуретические пептиды являются мощными прогностическими индикаторами сердечной недостаточности, уровень NT-pro-BNP должен быть интерпретирован согласно клинической картине.

Выводы

Среди пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией увеличение циркулирующего VE-кадгерина ассоциируется с увеличением кумулятивных кардиоваскулярных событий на протяжении 1 года, что может быть связано с влиянием VE-кадгерина на регуляцию взаимодействия эндотелиоцитов и проницаемости сосудистой стенки.

При рассмотрении новых биомаркеров необходимо анализировать улучшение стратификации риска кумулятивных кардиоваскулярных событий на клинической прогностической модели. Необходимы дальнейшие исследования прогностической значимости VE-кадгерина у пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией. Перспективным является изучение значимости VE-кадгерина в прогнозировании развития кардиоваскулярных событий у пациентов с другими лимфолиферативными заболеваниями.

Список литературы

1. Cavallaro U. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis / U. Cavallaro, S. Leibner, E. Dejana // *Exp. Cell Res.* – 2006. – Vol. 312. – P. 659–667.
2. Circulating N-cadherin levels are a negative prognostic indicator in patients with multiple myeloma / [K. Vandyke, A.W. Chow, S.A. Williams et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 499–507.
3. Fluid shear stress on endothelial cells modulates mechanical tension across VE-cadherin and PECAM-1 / [D.E. Conway, M.T. Breckenridge, E. Hinde et al.] // *Curr. Biol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1024–1030.
4. Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: A wacky comradeship / J. Gavard // *Cell Adh. Migr.* – 2013. – Vol. 6. – P. 55–461.
5. George S.J. Cadherin:catenin complex: A novel regulator of vascular smooth muscle cells behaviour / S.J. George, C.A. Beeching // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 188. – P. 1–11.
6. Gumbiner B.M. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis / B.M. Gumbiner // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 622–634.
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. Rubina K.A. Antiadhesive molecule T-cadherin is an atypical low-density lipoprotein receptor in vascular cells / K.A. Rubina, V.A. Takchuk // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*. – 2004. – Vol. 90. – P. 968–986.
10. sVE-cadherin and sCD146 serum levels in patients with multiple myeloma / T. Wrobel, G. Mazur, D. Wolowicz // *Clin. Lab. Haematol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 36–39.

References

1. Cavallaro, U., Leibner, S., & Dejana, E. (2006) Endothelial cadherins and tumor angiogenesis. *Exp. Cell Res.*, 312(5), 659–667. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.019.
2. Vandyke, K., Chow, A. W., Williams, S. A., To, L. B., & Zannettino, A. C. (2013) Circulating N-cadherin levels are a negative prognostic indicator in patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 161(4), 499–507. doi: 10.1111/bjh.12280.
3. Conway, D. E., Breckenridge, M. T., Hinde, E., Gratton, E., Chen, C. S., Schwartz, M. A. (2013) Fluid shear stress on endothelial cells modulates mechanical tension across VE-cadherin and PECAM-1. *Curr. Biol.*, 23(11), 1024–1030. doi: 10.1016/j.cub.2013.04.049.
4. Gavard, J. (2013) Endothelial permeability and VE-cadherin: A wacky comradeship. *Cell Adh. Migr.*, 7(6), 55–461. doi: 10.4161/cam.27330.
5. George, S. J., Beeching, C. A. (2006) Cadherin:catenin complex: A novel regulator of vascular smooth muscle cells behaviour. *Atherosclerosis*, 188(1), 1–11.
6. Gumbiner, B. M. (2005) Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 6(8), 622–634. doi:10.1038/nrm1699.
7. 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. *American Journal of Hematology*, 86(10), 835–840. doi: 10.1002/ajh.22114.
8. 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(30), 130–134. doi: 10.3345/kjp.2013.56.3.130.
9. Rubina, K. A., Takchuk, V. A. (2004) T-cadherin is an atypical low-density lipoprotein receptor in vascular cells. *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*, 90(8), 968–986.
10. Wrobel, T., Mazur, G., Wolowicz, D., Jazwicz, B., Sowinska, E., Kuliczowski, K. (2006) sVE-cadherin and sCD146 serum levels in patients with multiple myeloma. *Clin. Lab. Haematol.*, 28(1), 36–39. doi: 10.1111/j.1365-2257.2006.00756.x.

Сведения об авторе:

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.

Надійшла в редакцію 15.07.2014 р.