

УДК 616.13-085

О. М. БІЛОВОЛ, І. І. КНЯЗЬКОВА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Щодо використання біомаркерів у спеціальних підгрупах пацієнтів: фокус на розчинний ST2

Резюме

Біомаркер – важливий індикатор нормальних біологічних процесів, патогенних станів або фармакологічних відповідей на терапевтичне втручання. Використання біомаркерів дозволить покращити діагностику патологічних станів, включаючи серцево-судинні захворювання, їх ускладнень та коморбідних станів, лікувальну стратегію та визначення прогнозу.

У статті висвітлено значення біомаркера sST2 у пацієнтів з підозрою або доведеною серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2-го типу. Проведено огляд фундаментальних досліджень останніх років, у яких вивчалася роль sST2 у патологічних станах.

Ключові слова: біомаркер, цитокіни, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет

Біомаркер – характеристика, яка об'єктивно вимірюється і оцінюється як індикатор нормальних біологічних процесів, патогенних станів або фармакологічних відповідей на терапевтичне втручання [1]. Пошук нових параметрів спрямований на покращення діагностики патологічних станів, включаючи серцево-судинні захворювання, їх ускладнень та коморбідних станів, лікувальної стратегії та визначення прогнозу. Останнім часом викликає інтерес рецептор-стимулювальний чинник зростання, що експресується геном 2 (також відомий як розчинний рецептор супресора туморогенності-2, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2, або ST2) як потенційний біомаркер у багатьох галузях.

Одним із важливих і відносно недавніх досягнень у вивченні патогенезу серцевої недостатності (СН) було відкриття зв'язку прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α та інтерлейкін (ІЛ)-1, із прогресуванням ремоделювання серця у хворих на хронічну СН (ХСН). На сьогоднішній день є достатня кількість доказів, як клінічних, так і експериментальних, що свідчать про важливу роль запальних процесів у прогресуючому зниженні скоротливої здатності міокарда при СН [2].

Дані експериментальних і клінічних досліджень дали змогу встановити суттєве значення запальних процесів у прогресуючому пригніченні контрактильності міокарда при СН. Продемонстровано міокардальну експресію низки цитокінів, зокрема, кардіоміоцитами у відповідь на пошкодження міокарда [3]. Значення цих молекул полягає в нівелюванні механічного стресу кардіоміоцитів [4]. Водночас, тривала продукція прозапальних цитокінів сприяє розвитку та прогресуванню ХСН. Установлено, що прозапальні цитокіни активують ушкодження кардіоміоцитів і клітин міокардального позаклітинного матриксу [5]. Продемонстровано збільшення вмісту прозапальних цитокінів при ХСН і відзначено кореляцію з несприятливим прогнозом [6], що стимулювало подальші дослідження в цьому напрямку. Доведено, що система інтерлейкінів – один із основних механізмів запальної відповіді.

Рецептор-стимулювальний чинник зростання, що експресується геном 2 (ST2), є членом рецептор-подібних протейнів ІЛ-1 і має чотири ізоформи: дві основні – мембранозв'язана рецепторна форма (ST2L) і розчинна форма, або циркулююча (sST2), та дві інші – ST2V4 і ST2LV [7]. Для обох основних ізоформ рецептора лігандом є цитокін ІЛ-33. У неушкодженному серці ІЛ-33 продукується фібробластами та кардіоміоцитами; зв'язується з ST2L, утворюючи комплекс, який активує низку внутрішньоклітинних сигнальних каскадів. Це приводить до активації нуклеарного фактора (NF)- κ B і запобігання розвитку фіброзу та гіпертрофії [8].

Експериментально встановлено, що ІЛ-33, взаємодіючи з лігандом ST2L, виявляє важливі кардіопротективні властивості. Так, блокування рецептора ST2L анти-ST2L-моноклональними антитілами блокувало антигіпертрофічні та антиапоптотичні ефекти ІЛ-33 у кардіоміоцитах [8]. Отже, позитивні ефекти ІЛ-33, зокрема, пов'язані з рецептором ST2L [9].

Установлено, що система ІЛ-33/ST2 активується в кардіоміоцитах і фібробластах у відповідь на ушкодження, або механічний стрес, або вплив ангіотензину II. В свою чергу, sST2, зв'язуючись з ІЛ-33, призводить до блокування взаємодії між ІЛ-33/ST2L, усуваючи тим самим кардіопротективні ефекти [10]. Останніми роками знання про роль ST2 у патофізіології серцево-судинних захворювань розширилися, і роль ST2 пов'язують із дисфункцією міокарда, фіброзом та ремоделюванням. Продемонстровано, що збільшення концентрації sST2-рецептора призводить до зміни позаклітинного матриксу, що супроводжується збільшенням фіброзу, прогресуванням гіпертрофії та/або дилатації порожнин серця, зниженням скоротливої здатності міокарда [11].

Установлено, що sST2 синтезується не тільки серцевими фібробластами та кардіоміоцитами у відповідь на ушкодження або стрес, а й можлива позамиокардальна продукція sST2, що здійснюється ендотеліальними клітинами макро- (аорта та коронарні артерії) та мікросудин серця [12]. Внесок екстракардальної

експресії sST2 у загальний циркулюючий об'єм стимулюючого фактора та патофізіологію ХСН потребує подальшого вивчення.

Продемонстровано, що вміст sST2 залежить від статі (вищий у чоловіків), збільшується з віком [13]. На відміну від натрійуретичних пептидів, на рівні sST2 не чинить значного впливу індекс маси тіла або наявність ниркової недостатності, що є основним недоліком мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) або N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Причому, астма не впливає на рівень sST2, незважаючи на його участь у патогенезі алергічних та імунологічних захворювань [14]. Відзначено значне підвищення рівня sST2 у ранні терміни гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST [15], стабільної та декомпенсованої ХСН. Встановлено обернену залежність між концентрацією sST2 та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у хворих, які перенесли інфаркт міокарда [16].

Серцева недостатність

Першим дослідженням [17], в якому вимірювали вміст sST2 у пацієнтів з підозрою або доведеною ХСН, було субдослідження PRIDE (Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department). Концентрацію sST2 було визначено у майже 600 пацієнтів із задишкою з СН і без неї; концентрація sST2 була достовірно вищою в групі пацієнтів із задишкою, пов'язаною з СН. Незважаючи на вищі рівні sST2 у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН, вони не мали статистично значущого значення в діагностиці СН, що було підтверджено в подальших дослідженнях. Крім того, рівні sST2 у дослідженні PRIDE були значно вищими у пацієнтів, які померли протягом одного року спостереження, порівняно з тими, хто вижив. Більше того, встановлений зв'язок між концентрацією sST2 і показниками смертності: вищі рівні прогнозували вищий ризик [17]. У дослідженні Mueller T. та співавт. [18] показано, що вища концентрація sST2 при первинному зверненні у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю (ГСН) вказувала на підвищений ризик смертності в майбутньому. В дослідженні Boisot S. і співавт. [19] звернули увагу на зміни концентрації sST2 у госпіталізованих пацієнтів з ГСН. За даними дослідження RELAX-AHF [20], серійні вимірювання sST2 корелювали з іншими біомаркерами і були корисними для визначення прогнозу при ГСН. Дослідження TRIUMPH [21] показало, що вихідні рівні і повторні вимірювання sST2, проведені у пацієнтів з ГСН, є сильними і незалежними факторами несприятливого результату в цій групі.

Вміст sST2 привертає все більшу увагу як потенційний інструмент в лікуванні пацієнтів з ХСН і як прогностичний маркер цієї когорти пацієнтів. Концентрації sST2 в групі пацієнтів з ХСН в цілому були вищими, ніж у здоровій популяції [17]. Концентрація sST2 є показником прогнозу при ХСН. Виявлено зв'язок між збільшенням вмісту sST2 і ступенем тяжкості симптомів ХСН, а також порушенням діастолічної функції ЛШ [22]. Вищі вихідні рівні sST2 були пов'язані з гіршим прогнозом і підвищеним ризиком раптової серцевої смерті у пацієнтів з ХСН [9, 23].

Концентрація розчинного ST2 дає додаткову інформацію до визначення рівнів NT-proBNP. Дослідження різних комбінацій біомаркерів та визначення їх ролі при ХСН дозволили розробити калькулятор, який враховує концентрацію sST2 разом з NT-pro-BNP

і високочутливим тропоніном Т (hs-TnT) для оцінки ризику смерті та/або госпіталізації з приводу СН протягом 5 років [24]. Барселонський біохімічний калькулятор ризику СН (BCN Bio-HF Risk Calculator) враховує біомаркери в поєднанні з добре встановленими факторами ризику, такими як стать, вік, функціональний клас (за NYHA), ФВ ЛШ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), рівні натрію і гемоглобіну, а також призначене лікування (петльові діуретики, β -адреноблокатор, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту/блокатор рецепторів до ангіотензину II, статин).

Крім того, було виявлено вплив медикаментозної терапії на рівні sST2 у пацієнтів з ХСН. Призначення пацієнтам із ХСН вищих доз β -блокаторів (>50 мг метопрололу суцинату в еквіваленті пролонгованого вивільнення) супроводжувалось зниженням концентрації sST2 у крові [25]. Подібні результати були отримані в дослідженні Valsartan HF Trial (Val-HeFT): група, яка отримувала валсартан і β -блокатор, мала нижчі рівні sST2 [26]. Вищі концентрації sST2 можуть вказувати на підвищений ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду [27], що допоможе в ідентифікації осіб, яким може бути корисним імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ICD).

Артеріальна гіпертензія

Концентрацію sST2 було виміряно у 3450 учасників Фремінгемського дослідження [28]. Вікові та статеві специфічні обмеження вивчали на здорових учасниках дослідження, які не мали серйозних супутніх захворювань. Установлено, що чоловіча стать ($p < 0,0001$) та старший вік ($p = 0,004$) були предикторами вищих концентрацій sST2. Примітно, що в даному дослідженні рівень sST2 був пов'язаний тільки з прогресуванням систолічного АТ і пульсу, але не діастолічного тиску. Відмічено, що систолічний артеріальний тиск ($p = 0,006$), прийом антигіпертензивних препаратів ($p = 0,03$) були пов'язані з концентрацією sST2.

Дослідження асоціації 13 одонуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена ST2 з ризиком розвитку АГ дозволило встановити, що генетичні варіанти гена ST2 асоціюються з ризиком розвитку АГ, а варіант rs3821204 може впливати на розвиток АГ, контролюючи експресію sST2 [29].

Загально визнано, що АГ є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань, зумовленим впливом на серцеву функцію. Так, збільшення постнавантаження на серце при АГ сприяє гіпертрофії міокарда та інтерстиціальному фіброзу, що призводить до збільшення маси міокарда та потовщення стінок лівого шлуночка [30]. Збільшення навантаження на лівий шлуночок у пацієнтів з АГ призводить до секреції sST2 кардіоміоцитами, фібробластами та ендотеліальними клітинами судин. Зв'язуючи ІА-33, а отже, конкуруючи за місце зв'язування, надмірна кількість sST2 перериває кардіопротекторні ефекти взаємодії ІА-33 і ST2L [31].

Збільшення рівнів sST2, можливо, сприяє прогресуванню фіброзу міокарда та гіпертрофії, що дає змогу розглядати sST2 як потенційний маркер оцінки гіпертрофії міокарда. Зазначено, що зміна рівнів sST2 корелює з ремоделюванням лівого шлуночка у пацієнтів з АГ і може розглядатися як індикатор ремоделювання серця та діастолічної функції [32, 33].

У проспективному дослідженні, проведеному Farcas A. D. та співавт. [32], яке включало аналіз 88 амбулаторних хворих на АГ, проведено вивчення існування взаємозв'язку між сироватковим рівнем ST2 та діастолічною дисфункцією. Встановлено, що пацієнти з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) мали більший пульсовий тиск, середній артеріальний тиск та рівень ST2 у сироватці крові, ніж пацієнти без ГЛШ. Установлений кореляційний зв'язок між вмістом ST2 у сироватці крові та параметрами ремоделювання ЛШ, а також діастолічною дисфункцією. Таким чином, вміст ST2 може бути використаний як діагностичний біомаркер ремоделювання серця та зміненої діастолічної функції при АГ, надаючи додаткові дані до ехокардіографії.

Становить інтерес китайське дослідження [34], яке включало 97 хворих на АГ. У цьому дослідженні вивчали розчинний ST2 в якості потенційного специфічного біомаркера гіпертензивної ГЛШ. Установлено, що у хворих на АГ з ГЛШ рівень sST2 був суттєво підвищеним ($p < 0,001$), порівняно з пацієнтами з АГ без ГЛШ. Підвищення регуляції sST2 тісно пов'язане з ГЛШ у хворих на АГ, є незалежним фактором ризику розвитку гіпертензивної ГЛШ і може бути використано як біомаркер для діагностики ГЛШ. Логістичний регресійний аналіз показав, що sST2 є незалежним фактором ризику ГЛШ у хворих на АГ (відношення шансів (ВШ) = 2,990, 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,650 до 5,419; $p < 0,001$). Автори зробили висновок, що підвищення регуляції sST2 тісно пов'язане з ГЛШ у хворих на АГ, є незалежним фактором ризику розвитку гіпертензивної ГЛШ і може бути використано як біомаркер для діагностики ГЛШ.

Wang X. L. та співавт. [35] при обстеженні пацієнтів з АГ встановили, що рівні sST2 у сироватці крові суттєво підвищувались у хворих із гіпертрофією ЛШ, порівняно з групою без гіпертрофії, та виявили позитивну кореляцію з індексами, пов'язаними з ГЛШ.

У проспективному обсерваційному дослідженні [36], в яке було включено 80 пацієнтів з АГ, проведено аналіз прогностичного значення sST2 щодо несприятливого прогнозу. Тривалість спостереження складала 1 рік. Усім пацієнтам було проведено клінічне, лабораторне (включаючи sST2) та ехокардіографічне обстеження. У пацієнтів з зареєстрованими серцево-судинними подіями протягом періоду спостереження виявлено достовірно вищі рівні sST2, більшу кількість факторів ризику серцево-судинних захворювань та більшу масу міокарда лівого шлуночка, а також діастолічну дисфункцію. Отже, рівень sST2 корелював із ризиком несприятливих серцево-судинних подій і може бути корисним прогностичним маркером у пацієнтів з АГ.

Цукровий діабет 2-го типу

Серцево-судинні ускладнення цукрового діабету є основною причиною смерті хворих на ЦД 2-го типу. Приблизно у 80 % пацієнтів з ЦД 2-го типу рано чи пізно розвиваються фатальні серцево-судинні події. Тому оцінка серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2-го типу на ранній стадії буде корисною для контролю прогресування захворювання та зниження смертності пацієнтів.

У дослідженні Fouteris E. та співавт. [37], вивчали відмінності в рівнях sST2, BNP і високочутливого С-реактивного протеїну (hs-CRP) між здоровими особами та хворими на ЦД 2-го типу з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка і без неї. Встановлено, що у пацієн-

тів із ЦД 2-го типу з ГЛШ ($p < 0,001$) або без ГЛШ ($p = 0,007$) визначалися вищі рівні ST2 у сироватці крові, порівняно зі здоровими особами, що було виявлено також для рівнів hs-CRP, але не для відповідних рівнів BNP ($p = 0,213$ та $p = 0,207$ відповідно). Крім того, у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ГЛШ встановлено, що рівень ST2 у сироватці крові був істотно вищим, порівняно з пацієнтами з ЦД без ГЛШ ($p = 0,001$). Також виявлено достовірний кореляційний зв'язок між глікемічним контролем та рівнем sST2.

Аналіз вмісту sST2 у крові проведений у здорових осіб, пацієнтів з предіабетом та ЦД 2-го типу [38]. Установлено, що рівень sST2 був помірно, але достовірно збільшений у пацієнтів з діабетом (26,1 нг/мл), порівняно з даними здорових осіб (19,3 нг/мл, $p < 0,001$) та особами з предіабетом (20,3 нг/мл, $p < 0,001$). Третій та четвертий квартилі (21,3 нг/мл та 29,1 нг/мл відповідно) рівнів sST2 були пов'язані з 2,31- та 4,00-кратним підвищенням ризику розвитку діабету. Порівняно з групою осіб із предіабетом як референтною популяцією, пацієнти з рівнями sST2 у четвертому квартилі мали більш підвищений ризик розвитку цукрового діабету (відношення шансів = 2,19, $P < 0,05$). Крім того, кожен SD log sST2 був пов'язаний з 1,57-кратним збільшенням ризику атеросклерозу, коли всі відповідні змінні були додані до моделей багатфакторної логістичної регресії. Після поправки на вік і стать усі маркери функції печінки і нирок, ХС ЛПВЩ, загального холестерину і статус куріння продемонстрували достовірний зв'язок з рівнем sST2. Отже, підвищений рівень sST2 асоціюється не тільки з метаболічними характеристиками діабету, а й зі значно підвищеним ризиком розвитку діабету.

У проспективному когортному дослідженні [39], що включало 3641 пацієнта, вивчено прогностичне значення вмісту sST2 у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу та без діабету. Первинною кінцевою точкою були великі несприятливі серцево-судинні події. Вторинною кінцевою точкою була смерть від усіх причин. Протягом медіани спостереження 6,4 року у 775 пацієнтів виникли великі несприятливі серцево-судинні події, 275 пацієнтів померли. Множинні моделі регресії Кокса показали, що вищий рівень sST2 є незалежним предиктором розвитку великих несприятливих серцево-судинних подій (відношення ризиків [BP] = 1,36, 95 % ДІ 1,17–1,56, $p < 0,001$) та смерті від усіх причин (BP = 2,01, 95 % ДІ 1,56–2,59, $p < 0,001$). Додавання sST2 до встановлених факторів ризику достовірно покращувало прогнозування комбінованого результату великих несприятливих серцево-судинних подій та смерті від усіх причин. При аналізі підгруп залежно від статусу цукрового діабету в групі з ЦД спостерігався вірогідно вищий рівень sST2, який залишався значущим предиктором великих несприятливих серцево-судинних подій і смерті від усіх причин у пацієнтів з ЦД і без діабету у багатфакторних моделях. Площа під кривою (AUC) у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів без діабету. Для великих несприятливих серцево-судинних подій AUC становила 0,737 (пацієнти з ЦД 2-го типу) проти 0,620 (пацієнти без діабету). Для смерті від усіх причин AUC становила 0,923 (пацієнти з ЦД 2-го типу) проти 0,789 (пацієнти без діабету). Таким чином, вищий рівень sST2 достовірно асоціюється з довгостроковими показниками великих несприятливих серцево-судинних подій та смертністю від усіх причин у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу та без діабету. sST2 має сильну прогностичну цінність щодо несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу.

Установлено, що пацієнти з термінальною стадією захворювання нирок (ТЗН) мають високий ризик розвитку серцево-судинних подій та інфекцій. В роботі Hammer F. та співавт. [40] досліджували переваги визначення вмісту sST2 для прогнозування смертності від усіх причин та смертності від конкретної причини у пацієнтів з ЦД, які перебувають на гемодіалізі (ГД). Концентрацію sST2 вимірювали у зразках плазми 1196 учасників німецького дослідження 4D (German Diabetes and Dialysis study), які хворіли на ЦД 2-го типу та перебували на гемодіалізі з приводу ТЗН. Учасники (середній вік 66 років, 54 % чоловіків) мали середню концентрацію sST2 25 нг/мл і спостерігалися протягом 4 років. Після поправок на можливі конфаундерні фактори учасники з концентраціями sST2 у найвищому (>32,6 нг/мл) порівняно з найнижчим (<20,1 нг/мл) квартилем мали в 2 рази вищий ризик смертності від усіх причин (ВШ 2,06 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,61 до 2,61); $p < 0,001$). Високі концентрації sST2 (четвертий порівняно з першим квартилем) були сильно пов'язані з ризиком серцевої смерті (ВР 2,29 (95 % ДІ від 1,55 до 3,39); $p < 0,001$). Аналіз окремих компонентів серцевих причин смерті показав підвищений ризик раптової смерті (ВШ 2,24 (95 % ДІ від 1,33 до 3,77); $p < 0,001$), смерті внаслідок інфаркту міокарда (ВШ 2,12 (95 % ДІ від 0,9 до 5,0); $p = 0,087$) та серцевої недостатності (ВШ 3,34 (95 % ДІ від 1,15 до 9,75); $p = 0,027$) в учасників із рівнями sST2 у найвищому, порівняно з найнижчим квартилем. Аналогічно, учасники з найвищими рівнями sST2 мали підвищений ризик фатального інсульту (ВР 1,92 (95 % ДІ від 1,17 до 3,14); $p = 0,009$) та фатальних інфекцій (ВР 2,01 (95 % ДІ від 1,2 до 3,37); $p = 0,008$). На відміну від фатальних серцево-судинних подій, sST2 не був пов'язаний із ризиком нефатального інфаркту міокарда (ВР 0,68 (95 % ДІ від 0,41 до 1,12); $p = 0,132$) або нефатального інсульту (ВР 1,28 (95 % ДІ від 0,64 до 2,53); $p = 0,485$). Таким чином, у хворих на гемодіалізі з ЦД високі концентрації sST2 сильно і незалежно асоціювалися з підвищеним ризиком смертності від усіх причин, серцево-судинної смертності та смерті внаслідок інфекції, але не з нефатальними серцево-судинними подіями.

Фундаментальні дослідження останніх років окреслили роль sST2 у патологічних станах. Розчинний ST2 є перспективним біомаркером в кардіології, особливо при серцевій недостатності. Рівень концентрації sST2 у хворих на ХСН може виступати як маркер вираження фіброзу, ремоделювання, запалення та об'ємного навантаження на серце, що пояснює його широкі можливості для застосування в стратифікації ризику та оцінки ефективності лікування. Однак необхідні подальші дослідження щодо використання вмісту sST2 у конкретних клінічних ситуаціях.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 69 (3). – P. 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
2. Kotsiou O. S. IL-33/ST2 axis in organ fibrosis / O. S. Kotsiou, K. I. Gourgoulis, S. G. Zarogiannis // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 24–32.
3. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis / Y. Seta, K. Shan, B. Bozkurt [et al.] // *J. Card. Fail.* – 1996. – Vol. 3. – P. 243–249.
4. From inflammation to fibrosis molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities / N. Suthahar, W. C. Meijers, H. H. W. Silljé, R. A. de Boer // *Curr. Heart Fail Rep.* – 2017. – Vol. 14. – P. 235–250.
5. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches / E. Oikonomou, D. Tousoulis, G. Siasos [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 1. – P. 30–40.
6. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST) / A. Deswal, N. J. Petesen, A. M. Feldman [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2055.
7. Maisel A.S., Dowe need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) / A. S. Maisel, S. Di Somma // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 0. – P. 1–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw462
8. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L. J. Higgins [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 2007. – Vol. 117 (6). – P. 1538–1549. DOI: 10.1172/JCI30634
9. Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel / D. A. Pascual-Figal, J. L. Januzzi // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – 115 (7 Suppl). – P. 3B–7B.
10. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens / J. G. Travers, F. A. Kamal, J. Robbins [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118 (6). – P. 1021–1040.
11. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling / K. Seki, S. Sanada, A. Y. Kudinova [et al.] // *Circ. Heart. Fail.* – 2009. – Vol. 2. – P. 684e691.
12. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature / S. Demyanets, C. Kaun, R. Pentz [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2013. – Vol. 60. – P. 16e26
13. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study / E. E. Coglianese, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 1673–1681.
14. Elevated Soluble ST2 Protein Levels in Sera of Patients with Asthma with an Acute Exacerbation / K. Oshikawa, K. Kuroiwa, K. Tago [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2001. – Vol. 164 (2). – P. 277–281. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2008120
15. Elevated Soluble ST2 Protein Levels in Sera of Patients with Asthma with an Acute Exacerbation / K. Oshikawa, K. Kuroiwa, K. Tago [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2001. – Vol. 164 (2). – P. 277–281. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2008120
16. Modulation of IL-33/ST2 system in post-infarction heart failure: correlation with cardiac remodeling markers / J. Sanchez-Mas, A. Lax, M. Asensio-Lopez [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44 (7). – P. 643–651.
17. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: Results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J. L. Januzzi, W. F. Peacock, A. S. Maisel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50(7). – P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
18. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure / T. Mueller, B. Dieplinger, A. Gegenhuber [et al.] // *Clin Chem.* – 2008. – Vol. 54(4). – P. 752–756. DOI: 10.1373/clinchem.2007.096560
19. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure / S. Boisoit, J. Beede, S. Isakson [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14(9). – P. 732–738. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415
20. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: Results from the RELAX-AHF trial. Eur / B. G. Demissei, G. Cotter, M. F. Prescott [et al.] // *J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19 (8). – P. 1001–1010. DOI: 10.1002/ejhf.749
21. TRIUMPH Investigators. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure / L. C. van Vark, I. Lesman-Leegte, S. J. Baart [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70 (19). – P. 2378–2388. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026
22. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction / Damien Gruson, Thibault Lepoutre, Sylvie A. Ahn [et al.] // *International Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 172. – P. 250–252.
23. Bayes-Genis A. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure / A. Bayes-Genis, Y. Zhang, B. Ky // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115 (7 Suppl). – P. 64B–69B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.043
24. Development of a novel heart failure risk tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN bio-HF Calculator) / J. Lupyn, M. de Antonio, J. Vila [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (1). – P. e85466. DOI: 10.1371/journal.pone.0085466
25. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure / H. K. Gaggin, S. Motiwala, A. Bhardwaj [et al.] // *Circ. Heart. Fail.* – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 1206–1213. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457
26. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial / I. S. Anand, T. S. Rector, M. Kuskowski [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 418–426. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036

27. Pulmonary production of soluble ST2 in heart failure / D. A. Pascual-Figal, M. T. Pírez-Martínez, M. C. Asensio-Lopez [et al.] // *Circ. Heart. Fail.* 2018; 11(12) P. e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
28. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study / E. E. Coglianese, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 1673–1681.
29. A functional variant in ST2 gene is associated with risk of hypertension via interfering miR-202-3p / F. Wu, L. Li, Q. Wen [et al.] // *J. Cell Mol Med.* – 2017. – Vol. 21. – P. 1292–1299.
30. Left ventricular geometric patterns in the Jackson cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction / E. R. Fox, J. Taylor, Taylor [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 238–244.
31. Zach V. Suppression of tumorigenicity 2 in heart failure with preserved ejection fraction / V. Zach, F. L. Bahr, F. Edelmann // *Card. Fail. Rev.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1–7.
32. Serum soluble ST2 and diastolic dysfunction in hypertensive patients / A. D. Farcas, F. P. Anton, C. M. Goidescu [et al.] // *Dis Markers.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2714095.
33. The effect of left ventricular remodelling on soluble ST2 in a cohort of hypertensive subjects / D. B. Ojji, L. H. Opie, S. Lecour [et al.] // *J. Hum Hypertens.* – 2014. – Vol. 28. – P. 432–437.
34. Expression of soluble ST2 in patients with essential hypertension and its relationship with left ventricular hypertrophy / P. Wei, L. Liu, X. Wang [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 9. DOI: 10.1002/ehf2.14147.
35. Levels of Serum Sst2, Mmp-3, and Gal-3 in patients with essential hypertension and their correlation with left ventricular hypertrophy / X. L. Wang, W. Han, L. Han [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med* (2021). – 2021. – P. 7262776. DOI: 10.1155/2021/7262776
36. Short-Term Prognosis Value of Sst2 for an Unfavorable Outcome in Hypertensive Patients / A. D. Farcas, M. Macan, F. P. Anton [et al.] // *Dis. Markers.* – 2020. – P. 8143737. 10.1155/2020/8143737
37. Toll/Interleukin-1 Receptor Member St2 Exhibits Higher Soluble Levels in Type 2 Diabetes, Especially When Accompanied with Left Ventricular Diastolic Dysfunction / E. Foustieris, A. Melidonis, G. Panoutsopoulos [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 101. DOI: 10.1186/1475-2840-10-101
38. Distribution and Clinical Association of Plasma Soluble St2 During the Development of Type 2 Diabetes / Y. H. Lin, R. C. Zhang, L. B. Hou [et al.] // *Diabetes Res Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 118. – P. 140–145. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.06.006
39. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (Sst2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus / M. Li, L. Duan, Y. L. Cai [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – P. 49. DOI: 10.1186/s12933-021-01244-3
40. Soluble Suppression of Tumorigenesis-2 Is a Strong Predictor of All-Cause, Cardiovascular and Infection-Related Mortality Risk in Haemodialysis Patients with Diabetes Mellitus / F. Hammer, B. Genser, B. Dieplinger [et al.] // *Clin Kidney J.* – 2022. – Vol. 15. – P. 1915–1923. DOI: 10.1093/ckj/sfac142

Towards the use of biomarkers in special patient subgroups: a focus on soluble ST2

O. M. Bilovol, I. I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

A biomarker is an important indicator of normal biological processes, pathogenic conditions, or pharmacological responses to therapeutic intervention. The use of biomarkers will allow to improve the diagnosis of pathological conditions, including cardiovascular diseases, their complications and comorbid conditions, treatment strategy and determination of prognosis.

The article highlights the significance of the sST2 biomarker in patients with suspected or proven heart failure, arterial hypertension, and type 2 diabetes. A review of fundamental research in recent years, which studied the role of sST2 in pathological conditions, was carried out.

Key words: biomarker, cytokines, heart failure, arterial hypertension, diabetes