

Огляди літератури

УДК: 616.1:611.018.54: 616-037

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.082>

КЛІНІЧНО-ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

*Іванов В.П., Межгієвська І.А., Масловський В.Ю.**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Кафедра внутрішньої медицини №3 (зав. - проф. Іванов В.П.)*

Реферат

Мета. Визначити клініко-прогностичну роль плазмового рівня стимулюючого фактору росту при різній серцево-судинній патології.

Матеріал і методи. Проаналізовано джерела літератури, у яких висвітлена клініко-прогностична роль плазмового рівня стимулюючого фактору росту при серцево-судинній патології

Результати й обговорення. Аналіз сучасної літератури засвідчує підвищену увагу вчених до значення і ролі різних неінвазивних біомаркерів, таких як тропонін І, натрійуретичний пептид, галектин-3, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2). Останній ST2 є одним з основних біомаркерів, що сигналізує про наявність і важкість структурного ремоделювання серця, насамперед, в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і серцевою недостатністю. Доведено, що ST2 володіє широким спектром біологічних ефектів, зокрема, відіграє важливу роль в патогенетичних механізмах розвитку серцево-судинних захворювань. Даний біомаркер є потужним предиктором розвитку різних серцево-судинних захворювань та має всі характеристики, що дозволяють рекомендувати його визначення для прогнозування серцево-судинних захворювань у пацієнтів без виражених клінічних симптомів.

Висновок. Новий біомаркер ST2 показав себе в якості високоінформаційного прогностичного чинника у пацієнтів з гострою і хронічною серцевою недостатністю і ІХС, включаючи STEMI і NSTEMI. Широке використання плазмового рівня ST2 дозволить в перспективі з високою ймовірністю прогнозувати розвиток різних серцево-судинних ускладнень і смерті. Застосування вказаного біомаркера дає підстави для розробки профілактичних заходів, спрямованих на поліпшення якості життя пацієнтів, зменшення економічних витрат на лікування серцево-судинних захворювань, а також зниження смертності від серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: біомаркери, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2, прогнозування серцево-судинних ускладнень

Abstract

CLINICAL AND PROGNOSTIC ROLE OF THE PLASMA LEVEL OF STIMULATING GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH MISCELLANEOUS

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

IVANOV V.P., MEZHIEVSKA I.A., MASLOVSKIY V.Yu.
The M.I. Pyrogov National Medical University in Vinnytsia

Aim. To determine the clinical and prognostic role of plasma level of stimulating growth factor in miscellaneous cardiovascular pathology.

Material and Methods. There was carried out a review of literature highlighting the clinical and prognostic role of the plasma level of the stimulating growth factor in cardiovascular pathology.

Results and Discussion. Data from modern literature indicate that recent studies of various non-invasive biomarkers such as troponin I, natriuretic peptide, galectin-3, and stimulating growth factor expressed by gene 2 (ST2) are studied in great detail. ST2 is one of the main biomarkers, which signals the presence and severity of structural remodeling of the heart, especially in patients with acute myocardial infarction and heart failure. It is proved that ST2 possesses a wide range of biological effects, in particular, it plays an important role in the pathogenetic mechanisms of development of cardiovascular diseases. This biomarker is a powerful predictor of development of various cardiovascular diseases and has all the features to recommend determining it for predicting cardiovascular disease in patients with no clinically significant symptoms.

Conclusion. ST2 is a new biomarker that has proven to be a highly informative prognostic factor in patients with acute and chronic heart failure and coronary artery disease, including STEMI and NSTEMI. In the future, the widespread use of plasma level ST2 will allow predicting the development of various cardiovascular complications and death with high probability. The use of this biomarker provides a perspective for the development of preventive measures aimed at improving the quality of life of patients and reducing cardiovascular mortality, as well as lowering the cost of treatment for cardiovascular diseases.

Key words: biomarkers, stimulating growth factor expressed by gene 2, prediction of cardiovascular complications

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з провідних причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації

та смертності населення в економічно розвинутих країнах світу [29]. На сьогодні серцево-судинні захворювання є причиною 47% усіх випадків смерті серед населення Європи, що становить біля 4 млн. випадків щороку [16]. В Україні у працездатного населення ІХС є головною причиною інвалідизації, а смертність від серцево-судинних захворювань становить 65% [29].

Однією з найбільш проблемних форм ІХС є інфаркт міокарда (ІМ). Саме він спричиняє найвищу смертність і інвалідизацію серед цього контингенту хворих. Летальність при інфаркті міокарда коливається від 4,0% до 18,5%, а значна кількість цих хворих помирає ще до госпіталізації в стаціонар.

Серед хворих на ІМ досить вагомою проблемою для практичної охорони здоров'я представляють випадки ІМ без зубця Q (не Q-ІМ), який в порівнянні з ІМ з зубцем Q (Q-ІМ), асоціюється з повторним інфарктом і ризиком смерті упродовж року від перенесеного коронарного інциденту.

Частота виникнення інфаркту міокарда без зубця Q за останні 10 років значно зросла. Не Q-ІМ, зазвичай, має меншу площу ураження, меншу пікову концентрацію креатинкінази, більшу кількість функціонуючих артерій в зоні інфаркту і більш великі ділянки життєздатного, але потенційно нестабільного міокарду.

Важливим моментом лікування хворих із не Q-ІМ є розробка стратифікації і прогнозування перебігу захворювання, що надає можливість проводити його профілактику і запобігати дестабілізації захворювання та розвитку різних ускладнень. У цьому сенсі останній час досить детально вивчаються різні неінвазивні біомаркери, такі як тропонін I, натрійуретичний пептид (BNP і NT-proBNP), галектин-3, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2) та інші. Серед останніх достатньо велика увага дослідників приділяється вивченню ST2.

Останній є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, також відомого як рецептор-1 типу інтерлейкіну-1 (IL1RL-1) [17]. Фі-

зіологічна роль ST2 полягає в його участі у двох важливих механізмах: в одному він діє як кардіопротектор (зворотній процес від ремоделювання і гіпертрофії), а в іншому здійснює імунну відповідь на запалення. Сутність кардіопротекторної дії ST2 полягає в тому, що перевантаження серця спричинена тиском сприяє підвищенню синтезу ІЛ-33, який, в свою чергу, через механізм лігандрецепторної взаємодії з ST2L проявляє захисну дію, а саме призводить до гальмування процесів гіпертрофії і фіброзу міокарда.

При збільшенні концентрації ST2 відбувається зміна позаклітинного матриксу, що призводить до підвищення ступеня фіброзу, прогресування гіпертрофії і / або дилатації порожнин серця, тим самим забезпечуючи зниження скорочувальної здатності міокарда. Відповідь здорової серцевої тканини на пошкодження або механічний стрес включає продукцію та зв'язування ІЛ-33 з ST2L, що запускає кардіопротекторний сигнальний каскад запобігання фіброзу, ремоделювання серця і СН. Інтерлекин-33 є антагоністом гіпертрофії кардіоміоцитів. Крім того, ST2 залучається до процесів регуляції прозапальної активності при багатьох захворюваннях в тому числі при хронічній серцевій недостатності (ХСН), інфаркті міокарда, легеневій гіпертензії, виступаючи як маркер напруження цієї системи. Встановлено, що циркулюючий пул ST2 асоціюється із ступенем ризику кардіоваскулярної смерті в популяції пацієнтів із загостренням ХСН і дисфункцією міокарда. Тому, для стратифікації ризику ішемічного та неішемічного ремоделювання серця доцільним є використання перспективних біомаркерів, включаючи ST2 [4, 18]

Вперше підвищення рівнів ST2 було виявлено при експериментальному ІМ у щурів [11]. Пізніше було показано, що концентрація ST2 асоціюється зі ступенем тяжкості симптомів ХСН і порушенням діастолічної дисфункції міокарда [12, 4]. При цьому дослідники встановили, що ступінь підвищення ST2 не залежала від етіології ХСН, віку, статі, частоти серцевих скорочень, індексу маси ті-

ла, рівня гемоглобіну, наявності фібриляції передсердь [11]. Велику зацікавленість вчених отримав статистично значущий ($p < 0,001$) позитивний зв'язок ST2 з BNP ($r = 0,293$ і NT-proBNP ($r = 0,413$). Крім того, дослідники встановили, що підвищення концентрацій ST2 є значущим предиктором розвитку несприятливих клінічних подій і асоціюється зі збільшенням смертності хворих ($p < 0,001$). При одночасному підвищенні концентрацій ST2 і NT-proBNP інформативність прогнозування смертності значно зростає [11].

Основним біомаркером, що сигналізує про наявність і важкість несприятливого серцевого ремоделювання і фіброзування тканини, які виникають при ІМ або прогресуванні ХСН є ST2 [18, 23]. У дослідженні Lupon J. et al. оцінювалося значення ST2, NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну Т і галектину-3 щодо розвитку зворотного ремоделювання міокарда при систолічній ХСН. Як виявилось ST2 був єдиним інформативним біомаркером, який був пов'язаний з розвитком зворотного ремоделювання лівого шлуночка [14].

У дослідженні Dike et al. (2013) виявлений високий рівень плазмових концентрацій ST2 з товщиною міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) в діастолу, внутрішнім діаметром ЛШ в діастолу і систолу, розміром правого передсердя, індексом маси міокарда ЛШ і ФВ ЛШ [7]. У дослідженні Ю.А. Дилевой і співавт. (2015) встановлено, що рівень розчинної ізоформи ST2 корелює з показниками систолічної та діастолічної функції ЛШ в пацієнтів з перенесеним ІМ [27]. Низька авторів (В.М. Каретникова і співавт. 2017) оцінювали можливість використання біомаркерів (зокрема, ST2) у комплексній оцінці патологічного ремоделювання і фіброзування після ІМ з збереженою ФВ ЛШ. Науковцями було встановлено, що біомаркери можуть використовуватись для додаткової оцінки тяжкості і прогнозу в пацієнтів з ХСН і збереженою ФВ ЛШ після ІМ [28]. Разом з тим наукових робіт з вивчення ST2 для прогнозування змін при ремоделюванні міокарда у пацієнтів з ХСН не

інфарктної етіології і збереженою ФВ ЛШ недостатня кількість.

У дослідженні PROTECT чимало серйозного вимірювання ST2 також оцінювали вплив лікарських засобів на цей показник [11]. Пацієнти, які мали підвищений вихідний рівень ST2 та отримували високі дози бета-блокаторів, мали значно менший ризик розвитку серцево-судинних подій ніж ті, у яких менша доза бета-блокаторів визначалась методом титрування. Пацієнти з низьким рівнем ST2 та високими дозами бета-блокатора мали найнижчий рівень серцево-судинних подій. Слід також зазначити, що інгібітори АПФ та бета-блокатори асоціювалися з нижчими, тоді як дігосин та діуретики - з більш високими концентраціями ST2 [13].

Із багатьох кардіологічних маркерів ST2 потенційно можна розглядати як маркер напруги стінки серця, запалення, активації макрофагів (фіброзу), а також багатьох ще не визначених патофізіологічних станів. Із огляду на це, визначення рівня ST2 може використовуватись для оцінки тяжкості та моніторингу клінічного стану пацієнта, а також для прийняття рішень в таких випадках, коли пацієнти знаходяться на передодні радикальних методів лікування, а саме імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ICD), серцева ресинхронізаційна терапія (CRT), імплантація CardioMems (моніторинг тиску легеневої артерії).

На сьогодні доведено, що ST2 володіє широким спектром біологічних ефектів, зокрема, відіграє важливу роль в патогенетичних механізмах розвитку серцево-судинних захворювань. Із погляду на це ST2 є потужним предиктором розвитку серцево-судинних захворювань і має всі характеристики, що дозволяє рекомендувати його визначення для застосування в клініко-лабораторній практиці в пацієнтів без виражених клінічних симптомів.

Американський коледж кардіологів та Американська серцева асоціація досліджень рекомендує визначити біомаркери фіброзного типу, такі як ST2 та галектин-3, при гострій, і хронічній серцевій недостатності. Вони від-

носять їх до класу ІІb і визнають значення ST2 як прогнозуючого маркера смерті та важкості стану при госпіталізації. Крім того, підкреслюється додаткова прогностична цінність цього чинника в пацієнтів з серцевою недостатністю [25]. Після початкових коригувань базовий рівень ST2 був значним предиктором всіх кінцевих станів, включаючи первинну кінцеву точку, смерть, прогресування серцевої недостатності та госпіталізацію з приводу гострої декомпенсації ХСН. Коли до моделі додавали NT-proBNP та C-реактивний протеїн, ST2 не був найбільш значущим показником первинної кінцевої точки, проте, він залишався значущим маркером прогнозування смерті від гострої декомпенсації серцевої недостатності та необхідності у госпіталізації від серцево-судинних причин.

Порівняння прогностичної ролі ST2 та галектину-3 продемонструвало, що ST2 перевершує галектин-3 у стратифікації серцево-судинного ризику [2]. Обидва маркери були пов'язані з підвищеним ризиком смертності, але тільки ST2 був пов'язаний з смертністю від серцево-судинних хвороб. Це когортне дослідження включало 876 амбулаторних пацієнтів із серцевою недостатністю (середній вік: 70 років, середня фракція викиду лівого шлуночка: 34%). Кінцевими точками були 5-річна загальна і серцево-судинна смертність, а також комбінована смертність від усіх причин.

Нещодавно опубліковано результати дослідження, в якому проводилося пряме порівняння довгострокової прогностичної значущості ST2 і галектину-3 у пацієнтів з стабільним перебігом серцевої недостатності. Відповідно до результатів дослідження ST2 перевершив галектин-3 і показав незалежний зв'язок з серцево-судинною смертністю [1]. Більше того, на відміну від галектину-3, використання ST2 як маркера супроводжувалося достовірним підвищенням точності прогнозування смертності в пацієнтів з ХСН.

Низка досліджень продемонструвала роль сигнального шляху ІЛ-33/ST2 при ІХС. *In vitro* та *in vivo* продемонстровано, що ІЛ-33 відіграє регулюючу роль при серцевій дис-

функції після ІМ [21]. У культивованих щурячих кардіоміоцитах застосування ІЛ-33 інгібувало індукований гіпоксією апоптоз шляхом збільшення експресії інгібітору протеїнів апоптозу і зменшення активності каспази-3, ферменту, здатного підсилювати апоптотичний процес. Підшкірна ін'єкція ІЛ-33 зменшувала зону інфаркту, фіброз і апоптоз міокарда, тоді як присутність sST2 сприяло послабленню цих ефектів в прямій залежності від дози введеного sST2 [21]. Крім того, сигнальний шлях ІЛ-33/ST2, ймовірно, посилює стійкість атеросклеротичних бляшок. Добре відомо, що ІНФ- γ , виробляється Th1-лімфоцитами, може стимулювати експресію макрофагами матриксних металопротеїназ (ММР) - ферментів, здатних пошкоджувати волокнисту оболонку атеросклеротичної бляшки, що робить її нестабільною [8]. Рівень ММР-9 в сироватці підвищується в гострій фазі ІМ, з максимальними значеннями в інфаркт-залежній коронарній артерії, а не в системному кровотоці [8]. ІЛ-33 знижує рівень ІНФ- γ в сироватці, таким чином запобігаючи активації ММР, руйнуванню позаклітинного матриксу та розриву бляшки [3].

S. Guzel (2013) виявив, що рівень сироваткового ІЛ-33 значно нижчий при ІМ без підйому сегмента ST (NSTEMI), в порівнянні з контролем, і негативно корелює з ММР-9 ($r=-0,461$, $p<0,05$) [10]. Із огляду на це збільшення sST2 і одночасне зменшення рівнів ІЛ-33 [10] під час ІМ, може вказувати на високий ризик пошкодження коронарних артерій у таких пацієнтів.

M. Shimpo та співавт. (2004) вивчили прогностичну цінність ST2 для пацієнтів, які страждають на гострий ІМ з підйомом сегменту ST (STEMI) [22]. Пацієнти з більш високим рівнем ST2 в сироватці крові мали статистично вищий ризик смерті чи розвитку нової застійної серцевої недостатності впродовж 30 днів (ОШ=1,77, 95% ДІ 1,01-3,12, $p=0,047$). Це пояснює важливу прогностичну роль ST2 у пацієнтів з STEMI.

Натомість Sabatine і співавт. (2008), розглядаючи групу пацієнтів з STEMI, про-

демонстрували прогностичну значимість як ST2, так і NT-proBNP (ОШ=3,57, 95% ДІ 1,87-6,81 і ОШ=2,41, 95% ДІ 1,17-4,95 відповідно). Крім того, автори показали, що включення в шкалу TIMI Risk Score як ST2, так і NT-proBNP значно підвищувало прогностичну точність моделі з 0,73 (95% ДІ, 0,68 до 0,78) до 0,78 (95% ДІ, 0,74-0,83), $p=0,0025$ [20, 19].

Суттєве підвищення рівня ST2 спостерігалось і в пацієнтів з NSTEMI [9]. Так, високий вміст ST2 корелював зі смертністю упродовж одного року (0,67 95% ДІ 0,54-0,79). Прогностична значимість не відрізнялась від такої для cTnT (0,64, 95% ДІ 0,53-0,76), хоча була дещо нижчою, ніж у NT-proBNP (0,78, 95% ДІ 0,66-0,89) [9]. Ці результати були аналогічні результатам інших дослідників [15], які продемонстрували, що високий рівень ST2 (т. Е. >35 мкг/л) у пацієнтів з NSTEMI асоційований з більш ніж триразовим збільшенням ризику серцево-судинної смерті та розвитком СН упродовж 30 днів - 1 року [19, 15].

R. A. Weir і співавт. (2010 рік) оцінили значення ST2 як предиктора функціонального відновлення і ремоделювання ЛШ в післяінфарктному періоді [24]. Було обстежено 100 пацієнтів з ІМ і доведено, що рівень ST2 в сироватці крові позитивно корелює з ступенем стенозу коронарних артерій. Значення ST2 знижувалося до базального рівня до 24-го тижня і було предиктором несприятливого функціонального результату і патологічного ремоделювання ЛШ [24].

В останній час досить великий практичний інтерес викликає проблема оцінки ризику серцево-судинних подій у практично здорових осіб з залученням різних біомаркерів. Так, всебічна клінічна оцінка рівня ST2 у практично здорових осіб упродовж 11 років показала, що його плазмовий рівень має велике прогностичне значення відносно розвитку серцевої дисфункції, серцево-судинних захворювань або смертності навіть при незмінній оцінці впливу інших клінічних та біохімічних показників. Таким чином, біохімічні процеси, що призводять до розвитку міокар-

діальної дисфункції, можуть бути виявлені за багато років до розвитку клінічних симптомів і ознак захворювання [26].

Підсумовуючи вищенаведені результати дослідження багатьох авторів можна стверджувати, що ST2 - це новий біомаркер може виступати як високоінформативний прогностичний чинник у пацієнтів з гострою і хронічною серцевою недостатністю та ІХС, включаючи STEMI і NSTEMI. Широке використання плазмового рівня ST2 дозволяє з високим ступенем ймовірності прогнозувати розвиток різних серцево-судинних ускладнень і смерті. Прогнозування перебігу захворювання дає підстави для розробки профілактичних заходів, спрямованих на поліпшення якості життя пацієнтів і зниження смертності від серцево-судинної патології, а також зменшення витрат на лікування ускладнень серцево-судинних хвороб.

Література

1. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J et al, Head-to-head comparison of two myocardial fibrosis biomarkers for longterm heart failure risk stratification: ST2 vs. Galectin-3. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(2): 158-66.
2. Bayes-Genis A., De Antonio M., Villa J., Penafiel J., Galan A., Barallat J., et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectine-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(2): 158-166.
3. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Riccardi R., Di Nunzio D., Moncelli M., Iacoviello M., Scicchitano P.A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review // *Molecules.* 2013. 18: 15314-15328.
4. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Riccardi R., Di Nunzio D., Moncelli M., Iacoviello M., Scicchitano P. A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules.* 2013; 18(12):15314-28. doi: 10.3390/molecules181215314.
5. De Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T, van der Meer P., Voors A.A., Hillege H.L., et al. Predictive values of plasma galectine-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43(1): 60-68.
6. De Boer R.A., Lok D.J, Jaarsma T., van der Meer P., Voors A.A., Hillege H.L., et al. Predictive values of plasma galectine-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43(1):60-68.
7. Dike B. Ojji, Lionel H. Opie, Sandrine Lecour, Lydia Lacerda, Olusoji Adeyemi, Karen Sliwa. Relationship

- Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013; 15 (12): 899-904 DOI: 10.1111/jch.12205.
8. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, Soluble CD40 ligand, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol*. 2009. 32: 288.
 9. Eggers K.M., Armstrong P.W., Califf R.M., Simoons M.L., Venge P., Wallentin L., James S.K. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am. Heart J*. 2010. 159: 788-794.
 10. Guzel S., Serin O., Guzel E. C., Buyuk B., Yilmaz G., Guvenen G. Interleukin-33, Matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction // *Korean J. Intern. Med*. 2013. 28: 165-173.
 11. Gruson D., Lepoutre T., Ahn S.A., Rousseau M.F. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;1 72(1):e250-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101.
 12. Januzzi Jr J.L. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(4):493-500 DOI: 10.1007/ s12265-013-9459-y.
 13. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015; 115(7) Suppl: 70B-75B.
 14. Lupon J., Gaggin H.K., de Antonio M., Domingo M., Galan A., Zamora E., Vila J., Penafiel J., Urrutia A., Ferrer E., Vallejo N., Januzzi J.L., Bayes-Genis A. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.
 15. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R., Kudinova A.Y., Scirica B.M., Sabatine M. S., Murphy S.A., Braunwald E., Lee R. T., Morrow D.A. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial // *Clin. Chem*. 2012. 58: 257-266.
 16. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. European cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*, 2013, Vol. 34. P 3028-3034.
 17. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(Suppl):3B-7B.
 18. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008: 52 (18): 1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042
 54. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-1549.
 19. Richards M., Di Somma S., Mueller T. ST2 in Stable and Unstable Ischemic Heart Diseases // *Am. J. Cardiol*. 2015. 115 (7): 48-58.
 20. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C., Rifai N., Cannon C.P., Gerszten R.E., Lee R.T. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Circulation*. 2008. 117: 1936-1944.
 21. Seki K., Sanada S., Kudinova A.Y., Steinhauser M.L., Handa V., Gannon J., Lee R.T. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ. Heart Fail*. 2009. 2: 684-691.
 22. Shimp M., Morrow D.A., Weinberg E.O., Sabatine M.S., Murphy S.A., Antman E.M., Lee R.T. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction // *Circulation*. 2004. 109: 2186-2190.
 23. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7 (1): 9-14. doi:10.1007/ s11897-010-0005-9.
 24. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E., Clements S., Steedman T., Connell J. M., McInnes I. B., Dargie H. J., McMurray J.J. Serum soluble ST2: A potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. 55: 243-250.
 25. Yancy C.W., Jessup M., Bozcurt B., Butler J., Casey D.E., Jr, Drazner M.H., et al. American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16): e147-e239.
 26. Yancy C.W et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, *J Am Coll Cardiol*. 2013, doi: 10.1016 / j. jack. 2013.05.019.
 27. Dyleva Ju.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Fedorova N.V., Chernobaj A.G., Karetnikova V.N., Kosareva S.N., Kashtalap V.V., Fedorova T.S., Barbarash O.L. Znachenie stimulirujushhego faktora rosta ST2 i NT-proBNP v ocenke postinfarkt'nogo remodelirovanija serdca. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015;12: 63-71. Russia:(Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Федорова Н.В., Чернобай А.Г., Каретникова В.Н., Косарева С.Н., Кашталап В.В., Федорова

- Т.С., Барбараш О.Л. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. Российский кардиологический журнал. 2015;12: 63-71.
28. Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Kosareva S.N., Barbarash O.L. Fibroz miokarda: sovremennye aspekty problemy. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89 (1): 88-93. Russia: (Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 88-93.
29. Kovalenko V.M., Kornatskiy V.M. Circulation system diseases as medical-social and social-politic problem. *Analitichno-metodichniy posibnik za red. V.M. Kovalenka, V.M. Kornatskogo, Kiyiv*, 2014: 279 p. Ukrainian: (В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького, Київ, 2014: 279 с.