

7. Jannetto P.J., Fitzgerald R.L. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory. *Clin. Chem.* 2016; 62: 92—8.
8. College of American Pathologists. Ligand (Special) Participant Summary, Y-B. Surveys; 2015.
9. Theinpont L.M., Van Uytvanhe K., Blincko S., Ramsay C.S., Xie H., Doss R.C. et al. State-of-the-art of serum testosterone measurements by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 2008; 54: 1290—7.
10. Vesper H.W., Bhasin S., Wang C., Tai S.S., Dodge L.A., Singh R.J. et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids.* 2009; 74: 498—503.
11. Herold D.A., Fitzgerald R.L. Immunoassays for testosterone in women: better than a guess? *Clin. Chem.* 2003; 49: 1250—1.
12. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 405—13.
13. Matsumoto A.M., Bremner W.J. Editorial: Serum testosterone assays — accuracy matters. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 520—4.
14. Sacks S.S. Are routine testosterone assays good enough? *Clin. Biochem.* 2005; Rev 26: 43—5.
15. Stanczyk F.Z., Lee J.S., Santen R.J. Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1713—9.
16. Wierman M.E., Basson R., Davis S.R., Khosla S., Miller K.K., Rosner W. et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3697—710.
17. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 4565—92.
18. Rosner W., Vesper H.W. CDC workshop report improving steroid hormone measurements in patient care and research translation. *Steroids.* 2008; 73: 1285.
19. CDC, CDC Hormone Standardization Project. Standardization of serum total testosterone measurements (2016). Available at: http://www.cdc.gov/labstandards/pdf/hs/HoSt_Protocol.pdf (accessed 01.10.16).
20. Siekmann L. Determination of steroid hormones by the use of isotope dilution-mass spectrometry: a definitive method in clinical chemistry. *J. Steroid Biochem.* 1979; 11: 117—23.
21. Thienpont L.M., Van Nieuwenhove B., Stöckl D., Reinauer H., De Leenheer A.P. Determination of reference method values by isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry: five years experience of two European reference laboratories. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996; 34: 853—60.
22. Tai S.S., Xu B., Welch M.J., Phinney K.W. Development and evaluation of a candidate reference measurement procedure for the determination of testosterone in human serum using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007; 388: 1087—94.
23. Botelho J.C., Shacklady C., Cooper H.C., Tai S.S., Uytvanhe K.V., Thienpont L.M. et al. Isotope-Dilution Liquid Chromatography—Tandem Mass Spectrometry Candidate Reference Method for Total Testosterone in Human Serum. *Clin. Chem.* 2013; 59: 372—80.

Поступила 20.05.17

Принята к печати 24.05.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.1-092:612.017.1

Дылева Ю.А.¹, Груздева О.В.^{1,2}, Акбашева О.Е.³, Учасова Е.Г.¹, Барбараш О.Л.^{1,2}

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА ST2

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 650029, Кемерово;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 634050, Томск

ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина 1 (IL-1) и состоит из двух изоформ: трансмембранной, или клеточной (ST2L), и растворимой, или циркулирующей (sST2). ST2 является рецептором IL-33, который представляет собой IL-1-подобный цитокин. IL-33 проявляет свои клеточные функции, связывая рецепторный комплекс, состоящий из вспомогательного белка ST2L и IL-1R. Система IL-33/ST2 активируется в кардиомиоцитах и фибробластах в ответ на механическое раздражение или повреждение. Было показано, что взаимодействие между IL-33 и ST2L является кардиопротективным. На экспериментальных моделях продемонстрировано уменьшение фиброза миокарда, предотвращение развития гипертрофии кардиомиоцитов, снижение апоптоза и улучшение функциональной способности миокарда при взаимодействии IL-33 и ST2L. Положительные эффекты IL-33, в частности, связаны с рецептором ST2L. В свою очередь sST2, связываясь с IL-33, приводит к блокированию взаимодействия между IL-33/ST2L, устраняя тем самым кардиопротективные эффекты. В последние годы знания о роли ST2 в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний расширились, и роль ST2 связывают с дисфункцией миокарда, фиброзом и ремоделированием. Помимо своей миокардиальной роли, система IL-33/ST2 может играть дополнительную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Система IL-33/ST2L может обладать терапевтическим потенциалом при миокардиальной перегрузке или травме. sST2, напротив, действует как ложный рецептор IL-33, блокируя кардиопротективные эффекты взаимодействия IL-33/ST2L.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста ST2; интерлейкин 33; сердечно-сосудистые заболевания; фактор риска.

Для цитирования: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Барбараш О.Л. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста ST2. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(10): 599-605. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-599-605>

Для корреспонденции: Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; e-mail: dyleva87@yandex.ru

Dyleva Yu.A.¹, Gruzdeva O.V.^{1,2}, Akbasheva O.E.³, Uchasova E.G.¹, Barbarash O.L.^{1,2}

THE PHYSIOLOGIC AND PATHOPHYSIOLOGIC ROLE OF STIMULATING GROWTH FACTOR ST2

¹The research institute of complex problems of cardio-vascular diseases, 650002 Kemerovo, Russia

²The Kemerovskii state medical university of Minzdrav of Russia, 650029 Kemerovo, Russia

³The Sibirskii state medical university of Minzdrav of Russia, 634050 Tomsk, Russia

The ST2 is a member of family of receptors of interleukin 1 (IL-1) and consists of two isoforms: a trans-membrane of cellular one (ST2L) and soluble or circulating one (sST2). The ST2 is a receptor of IL-33 that represents IL-1 like cytokine. The IL-33 manifests its cellular functions binding receptor complex consisted of accessory protein ST2L and IL-1R. The system IL-33/ST2 is activated in cardiomyocytes and fibroblasts in response to mechanical irritation or damage. It was demonstrated that interaction between IL-33 and ST2L is a cardioprotective one. The experimental models were used to demonstrate decreasing of myocardium fibrosis, prevention of development of hypertrophy of cardiomyocytes, decreasing of apoptosis and amelioration of functional capacity of myocardium at interaction of IL-33 and ST2L. In particular, the positive effects of IL-33 are related to receptor of ST2L. In turn, sST2 by binding with IL-33 sets blocking of interaction between IL-33/ST2L hence eliminating cardioprotective effects. During last years, the knowledge about the role of ST2 in pathophysiology of cardio-vascular diseases broadened and now the role of ST2 is related to myocardium dysfunction, fibrosis and remodeling. The system IL-33/ST2L, besides its myocardial role, can play an additional role in development and progressing of atherosclerosis. The system IL-33/ST2L can have a therapeutic potential in case of myocardial overload or trauma. On the contrary, sST2 acts as a false receptor of IL-33 blocking cardioprotective effects of interaction of IL-33/ST2L.

Key words: transforming growth factor ST2; interleukin 33; cardio-vascular diseases; risk factor.

For citation: Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Barbarash O.L. The physiologic and pathophysiologic role of stimulating growth factor ST2. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (10): 599-605. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-599-605>

For correspondence: Dyleva Yu.A., candidate of medical sciences, researcher of of laboratory of studies of homeostasis of the department of cardio-vascular diseases. e-mail: dyleva87@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.05.2017
Accepted 25.05.2017

Более 50 лет назад д-р Уильям Каннелль ввел термин «факторы риска» ишемической болезни сердца (ИБС) в ходе Фрэммингемского исследования [1]. С того времени оценка сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) стала рутинной в клинической практике. Относительно недавно в 2013 г. Американская коллегия кардиологов совместно с Американской ассоциацией сердца выпустили руководство по лечению нарушений липидного обмена, включая оценку кардиоваскулярных рисков на основе отдельных факторов, с расчётом прямых последствий для менеджмента здравоохранения и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3].

Хотя доказана значимость наличия традиционных ФР, таких как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), курение и гиперхолестеринемия в развитии кардиоваскулярной патологии, сердечно-сосудистые нарушения могут протекать и в отсутствие традиционных ФР. Так, в исследовании U.Khot и соавт. [4] 18% пациентов с ИБС не имели традиционных сердечно-сосудистых ФР и более чем половина имели 1 ФР. Эти несоответствия между распространённостью ФР и развитием ССЗ иногда называют «парадоксом профилактики» [5]. Таким образом, использование биомаркёров для улучшения стратификации риска на основе традиционных ФР может вызывать большой как патофизиологический, так и клинический интерес.

Действительно, в настоящее время потенциал сердечно-сосудистых исследований в эпоху прецизионной медицины практически не имеет границ. Биомаркёры играют важнейшую роль в диагностике и прогнозировании ряда ССЗ. Тем не менее их значение для мониторинга пациента и персонализированной оценки его состояния пока недостаточно хорошо определено. В ходе многочисленных исследований, призванных за-

полнить этот пробел, оценивали большое количество потенциальных биомаркёров, из которых немногие «пережили» тщательный анализ и зарекомендовали себя как потенциальные маркёры для использования в клинической сфере. Одним из таких биомаркёров является sST2, который недавно был определен как сильный предиктор заболеланий сердечно-сосудистой системы [6–10].

Основы биологии ST2. ST2 является членом суперсемейства Toll-like-рецепторов интерлейкина 1 (IL-1) и известен также как IL1RL1, DER4, T1 и FIT-1 [9, 11, 12]. ST2 был впервые описан в 1989 г. [13, 14], но в течение многих лет его рассматривали как рецептор, связанный с иммунными и воспалительными заболеваниями. E. Weinberg и соавт. [15] обнаружили экспрессию ST2 в клетках сердца в ответ на реакцию стресса в миокарде, что свидетельствовало об определенной роли ST2 в сердечно-сосудистой системе. J. Schmitz и соавт. идентифицировали IL-33 в качестве лиганда ST2, что позволило улучшить понимание его функций [16]. В последние годы знания о биологической функции ST2 и его роли в патофизиологии ССЗ были намного расширены. В следующих разделах мы рассмотрим ключевые вопросы, касающиеся роли ST2, чтобы облегчить понимание его функциональной значимости в развитии ССЗ.

Изоформы ST2 и их роль. Ген, названный ST2, находится на хромосоме человека 2q12 и является частью более крупного кластера генов IL-1 (GenBank, № AC007248). Четыре изоформы являются транскрипционными продуктами гена (sST2, ST2L, ST2V, ST2LV), 2 из которых наиболее важны: трансмембранный рецептор ST2L (или IL1RL1-b) и растворимый рецептор sST2 (или IL1RL1-a), который может быть обнаружен в сыворотке крови [11, 17].

sST2 и ST2L образуются из двойной промоутерной системы, отвечающей за дифференциальную экспрес-

сию мРНК. Ген *ST2* состоит из 2 промоторов: проксимального и дистального, которые способны влиять на механизм регуляции транскрипции гена. Каждый промотор влияет на экспрессию *sST2* и *ST2L* мРНК: альтернативный сплайсинг с участием 3'-конца гена отвечает за разницу в экспрессии [18]. Данные о внутреннем контроле дифференциальной транскрипции *sST2* и *ST2L* до конца не изучены и ограничиваются гемопозитическими клетками (*GATA2*, нейротрофиновый рецептор *p75*) [19, 20]. Важно отметить, что генетические факторы определяют до 40% межиндивидуальной вариабельности в содержании *sST2* [21].

Общая структура *ST2L* аналогична структуре рецептора типа I *IL-1*: это мембраносвязанная форма, содержащая внеклеточный домен трёх связанных иммуноглобулинподобных мотивов, трансмембранного сегмента и внутриклеточного домена *Toll/IL-1* цитоплазматического рецептора. Как уже отмечалось, *sST2* является циркулирующей формой, в которой отсутствуют трансмембранный и цитоплазматический домены, и включает уникальную 9-аминокислотную C-концевую последовательность. Трансмембранная форма *ST2L* экспрессируется прежде всего на гемопозитических клетках (Т-хелперы (Th2) и тучные клетки). Экспрессия циркулирующей формы *sST2* в значительной степени индуцибельна и почти повсеместна в живых клетках [11, 18].

Взаимодействие *ST2* и *IL-33*. *IL-33* (также известный как *IL-1F11*) был идентифицирован как лиганд *ST2* [16]. *IL-33* представляет собой *IL-1*-подобный цитокин, который секретируется большинством клеток в ответ на повреждение [11]. Функции *IL-33* заключаются в связывании рецепторного комплекса, состоящего из *ST2L* и *IL-1R* вспомогательного белка (*IL-1RAcP*). *IL-1RAcP* имеет важное значение для *IL-33* в передаче сигнала через *ST2L* путем усиления сродства *IL-33* к *ST2L* [22]. Взаимодействие *IL-33* и *ST2L* индуцирует митогенактивированную протеинкиназу и несколько биохимических путей. Общая сумма этих событий приводит к активации ингибитора ядерного фактора κ B-киназного комплекса, запуская *NF- κ B*-активность [11]. Предполагается, что *IL-33* выполняет и внутриклеточные функции без связывания с рецептором *ST2L*.

Растворимая форма *sST2*, связываясь с *IL-33*, блокирует взаимодействие между *IL-33* и *ST2L* путем ограничения активации инициируемого каскада реакций, запускаемых при взаимодействии *IL-33* и *ST2L*, блокируя тем самым их клеточные функции. Так, *sST2* считается приманкой для рецептора (см. рисунок) [18, 23].

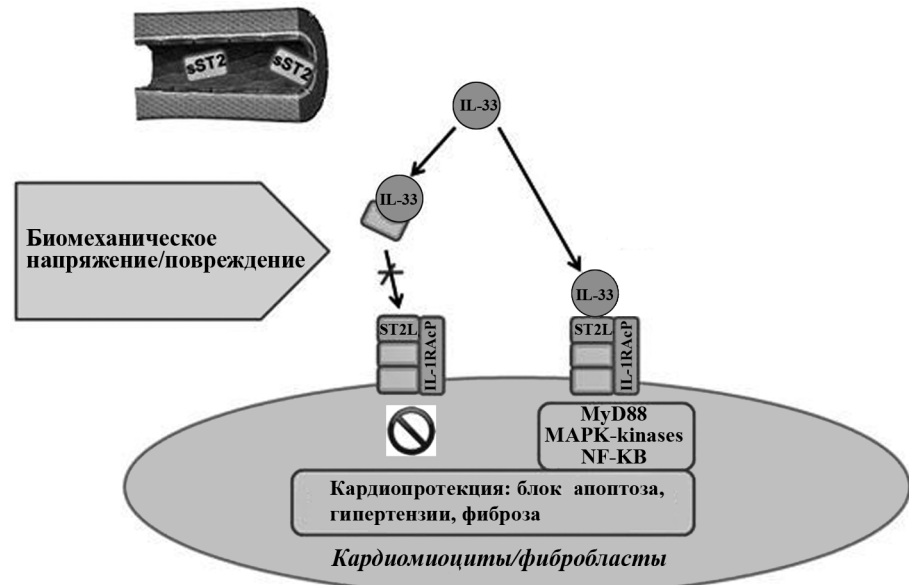
Таким образом, *ST2* функционирует не только в качестве медиатора *IL-33* с трансмембранной изоформой *ST2L*, но и в качестве ингибитора *IL-33* через растворимую изоформу *ST2*. Кроме того, *IL-33*, как предполагается, регулирует транскрипцию мРНК как *ST2L*, так и *sST2*, увеличивая экспрессию первого при одно-

временном снижении второго [24]. Так осуществляется обратное влияние между цитокинами и *ST2*.

***ST2* при воспалительных заболеваниях.** Говоря о роли *ST2*, наиболее известны его эффекты как маркера воспалительных и иммунных процессов, в частности в отношении регуляции тучных клеток и Th 2-го типа CD4+ (Th2), а также продукции Th2-ассоциированных цитокинов (*IL-4*, *IL-5* и *IL-13*) [11, 18, 25]. *IL-33/ST2* участвует в иммунной реакции путём активации Th2-эффекторных клеток и высвобождения Th2-связанных цитокинов.

Было показано, что у мышей с отсутствием гена *IL-4* на поверхности зрелых клеток Th2 экспрессируется *ST2L* [11], хотя способность активировать Th2-цитокин в ответ на антиген снижена по сравнению с аналогами дикого типа с наличием гена *IL-4* [11, 18, 26]. Мыши с базальным уровнем *ST2* нормально развиваются и демонстрируют созревание Th2-клеток, но у них наблюдаются изменённые Th2-опосредованные ответы при специфическом взаимодействии антиген—антитело. Они способны индуцировать ответ *IL-4* и *IgE* на инфекцию, что эквивалентно их аналогам дикого типа [11, 27], но не образуют гранулёмы в ответ на внутривенную инъекцию яиц паразита — возбудителя инфекции [11, 28]. Эти данные позволяют предположить, что продуцирование *ST2L* и *IL-4* может служить маркером для различных субпопуляций клеток Th2 [26] или параллельных комплементарных систем. Каждый из них является достаточным, но не необходимым для инициации иммунных ответов Th2 на антиген [11].

Так, роль *IL-33/ST2* была продемонстрирована при различных заболеваниях, связанных с иммунным ответом по типу Th2, таких как астма, лёгочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, сепсис, травмы, злокачественные опухоли, фибропролиферативные заболевания, глистные инфекции



Схематическое изображение сигналинга *IL-33* и его взаимодействия с трансмембранным рецептором *ST2L* и растворимым рецептором *sST2*.

IL-33 проявляет свои функции посредством связывания комплекса рецептора *ST2L* и белка *IL-1R* (*IL-1RAcP*). При миокардиальном стрессе сигналинг *IL33/ST2* связан с кардиопротективным действием через *ST2L*. Растворимая или циркулирующая изоформа (*sST2*), связываясь с *IL-33*, блокирует *IL-33/ST2L*-сигналинг.

и язвенный колит. Таким образом, можно заключить, что ST2L опосредует эффект IL-33 в Th2-зависимых воспалительных процессах, в то время как sST2 выступает в качестве антагониста и ингибирует воспалительные реакции Th2-типа [11, 18].

Роль ST2 в миокардиальном стрессе. Показано, что система IL-33/ST2 активируется в ответ на миокардиальный стресс. При этом в ответ на механическое напряжение кардиомиоцитами и фибробластами вырабатывается как ST2L, так и sST2 [18, 23]. Доказательства, подтверждающие этот факт, получены в экспериментальных и клинических исследованиях. В ранней работе E. Weinberg и соавт. [15] неонатальные кардиомиоциты крыс подвергались циклической деформации. Были проанализированы тысячи генов транскрипторов, из которых ST2 был самым высокоиндуцированным в ответ на биомеханический стресс, причём как растворимая его форма, так и мембраносвязанная.

Анализ кардиомиоцитов и сердечных фибробластов новорождённых крыс показал, что экспрессия генов IL-33 и sST2 была более чем в 5 раз больше в сердечных фибробластах, чем в кардиомиоцитах. Кроме того, экспрессию IL-33 и sST2 индуцирует либо циклическое биомеханическое напряжение, либо ангиотензин II в клетках обоих типов [12]. На экспериментальной модели инфаркта миокарда (ИМ) у крыс было показано, что экспрессия ST2 в миокарде и экспрессия сывороточного ST2 была резко повышена [15, 29]. На другой модели высокого давления в полости левого желудочка IL-33 синтезировался сердечными фибробластами в ответ на биомеханическое напряжение [12].

Таким образом, и сердечные фибробласты, и кардиомиоциты экспрессируют IL-33 и sST2, и уровень экспрессии увеличивается в ответ на стресс и биомеханическое напряжение. Эта теория подтверждается и клиническими исследованиями, в которых высокое содержание sST2 было неоднократно обнаружено у пациентов с острым ИМ и острой сердечной недостаточностью (ОСН) и коррелировало с размером зоны ИМ, сердечной дисфункцией, нарушением гемодинамики и нейrogормональными расстройствами [15, 30—34].

IL-33/ST2L-кардиопротективный эффект. Кардиопротективный эффект при связывании IL-33 и ST2L был продемонстрирован на экспериментальных моделях. Кардиопротективные эффекты этого взаимодействия заключаются в снижении степени фиброза миокарда, предотвращении гипертрофии кардиомиоцитов, снижении апоптоза и улучшении функциональной способности миокарда [18]. На экспериментальной модели также показано, что IL-33 является антагонистом ангиотензин II-индуцированной и фенилэфрининдуцированной гипертрофии кардиомиоцитов [12], в то время как на модели мышей, подвергшихся перегрузке давлением желудочков, лечение с помощью IL-33 снижало гипертрофию миокарда, фиброз, экспрессию натрийуретических пептидов, желудочковую дисфункцию и преждевременную смертность [12]. Важно отметить, что в условиях гипоксии IL-33 дает антиапоптотический эффект, защищая культуральные кардиомиоциты [35]. На модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс лечение IL-33 снижало размер зоны инфаркта и фиброза и улучшало желудочковую дилатацию, сократительную функцию и выживаемость мышей дикого типа вследствие подавления активности каспазы-3 и повышения экспрессии «ингибитора апоптоза» семейства белков со сдвигом в сто-

рону Th2-ответа. Однако кардиопротективные эффекты IL-33 проявлялись в зависимости от дозы лечения [35].

Благоприятные эффекты IL-33 опосредуются специфическим взаимодействием с рецептором ST2L. Блокирование рецептора ST2L анти-ST2L-моноклональными антителами блокировало антигипертрофические и антиапоптотические эффекты IL-33 в кардиомиоцитах [12, 35]. Кроме того, у ST2L-/-животных польза IL-33 утрачена: в отличие от животных дикого типа у ST2L-/-мышей наблюдалась более выраженная гипертрофия левого желудочка, более выраженная дилатация, снижение фракционного выброса, более выраженный фиброз, высокий уровень натрийуретических пептидов и низкая выживаемость [12, 35]. Таким образом, кардиопротективные эффекты возможны только при взаимодействии IL-33 с ST2L-рецептором, что подтверждает роль IL-33/ST2L в фибробласт-кардиомиоцитарных перекрестных реакциях при биомеханической перегрузке и миокардиальном повреждении [12, 35].

sST2 как патофизиологический медиатор. В отличие от кардиопротекторного эффекта IL-33/ST2L высокий уровень sST2 блокирует защитные эффекты IL-33. Так, белок sST2 экспрессируется в зависимости от степени антигипертрофического эффекта IL-33 в кардиомиоцитах, стимулированных ангиотензином II или фенилэфрином [12]. Уменьшение уровня свободного IL-33 было отмечено после предварительной инкубации с sST2-Fc. В условиях гипоксии IL-33 снижал апоптоз кардиомиоцитов, но добавление sST2 ингибировало этот кардиопротективный эффект [35]. Защитные эффекты IL-33 могут быть также нейтрализованы нейrogормональным фактором эндотелином-1, который повышает экспрессию sST2 и ингибирует IL-33 путем передачи сигнала через p38 MAP-киназу [36]. Эти данные свидетельствуют о том, что растворимая форма ST2 способна изолировать IL-33 и, таким образом, нарушать сигналы IL-33/ST2L. Тем не менее данных, полученных в ходе исследований в естественных условиях, недостаточно. На модели острого ИМ у крыс экспрессия sST2 в миокарде была резко выражена в течение первых 4 нед и коррелировала с процессами фиброза и воспаления [29]. На других моделях лечение антагонистами рецепторов минералокортикоидов усиливало IL-33/ST2-сигнализацию со снижением экспрессии sST2 в инфарктзависимой области, что коррелировало с более низким уровнем экспрессии маркеров фиброза и воспаления [37].

sST2 синтезируется не только сердечными фибробластами и кардиомиоцитами в ответ на повреждение или стресс, но и возможна внемиокардиальная продукция sST2, которая осуществляется эндотелиальными клетками макро- (аорта и коронарные артерии) и микрососудов сердца [38, 39]. Вклад экстракардиальной экспрессии ST2 в общий циркулирующий объем стимулирующего фактора и патофизиологию сердечной недостаточности в целом до конца не установлен и требует дальнейшего изучения.

ST2 и атеросклероз. Экспрессия IL-33 и ST2 установлена в нормальных и поражённых атеросклерозом мышечных и человеческих клетках и тканях. Известно, что атеросклероз развивается по типу иммунного ответа Th1, IL-33/ST2L, проявляя протективные эффекты, переключает Th1-путь на Th2. На модели атеросклероза у apoE-/- мышей на высокожировой диете было показано, что лечение IL-33 редуцировало размер атеросклеротических бляшек и макрофагов, снижало аккумуляцию

T-клеток в синусе аорты, индуцировало Th2-зависимые цитокины и специфические антитела к окислительно-модифицированным липопротеинам низкой плотности в сыворотке крови и лимфатических узлах [40]. Также было показано, что сопутствующее лечение sST2 вызывало значительное увеличение атеросклеротической бляшки и повышение Th1-ответа [40]. Эти данные указывают на потенциальную роль ST2 в развитии сердечно-сосудистого риска за пределами сердца. Учитывая связь между концентрацией sST2 и риском систолической гипертензии (сама по себе связана с увеличением сосудистой жесткости), можно считать актуальным дальнейшее исследование патофизиологической роли IL-33/ST2 за пределами сердца.

Концентрации растворимого ST2 и факторы сердечно-сосудистого риска. На данный момент проведено несколько исследований, в которых изучалась взаимосвязь концентрации растворимого ST2 и сердечно-сосудистых ФР в общей популяции. Это связано с тем, что концентрации ST2 у больных без ССЗ, как правило, ниже, чем при наличии ССЗ [1, 9]. До того как появились высокочувствительные методы определения концентрации sST2, с помощью существующих методов исследования было невозможно обнаружить аналит у значительного процента пациентов. Благодаря разработке более чувствительных и высокоточных методов стала возможна оценка биомаркера даже в случаях заболеваний сердечно-сосудистой системы без клинических проявлений [9, 41].

Так, концентрация ST2 была измерена у 3450 участников Фрэнкингемского исследования. Возрастные и половые специфические ограничения изучали на здоровых участниках исследования без серьезных сопутствующих заболеваний [42]. Содержание sST2 было прямо связано с более старшим возрастом, принадлежностью к женскому полу, наличием АГ и СД. Другие исследования также подтверждают связь sST2 с СД и перекрестными факторами риска СД [43, 44]. Следует отметить, что хотя при астме ST2 повышается, никакой связи между уровнем растворимого ST2 с астмой или другими нарушениями легочной функции не было обнаружено. Несмотря на то что концентрация sST2 коррелирует с несколькими традиционными сердечно-сосудистыми ФР, уровень sST2 является наследственным, что было продемонстрировано в Фрэнкингемском исследовании, в котором клинические факторы составляли лишь 14% межличностных различий по уровню ST2, в то время как на долю генетических факторов приходилось до 45% [21]. То, что клинические факторы не коррелируют с уровнем sST2, свидетельствует о том, что ST2 имеет патофизиологическую ценность независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и может быть исследован как прогностический маркер.

Ассоциация уровня ST2 и ФР ССЗ хорошо исследована у пациентов с АГ, не имеющих диабета. Среди участников Фрэнкингемского исследования (1834) с нормальным уровнем АД исходная концентрация ST2 была связана с развитием гипертензии в течение 3 лет [45]. У лиц с концентрацией sST2, соответствующей верхнему квартилю, наблюдалось 1,8-кратное увеличение вероятности развития АГ по сравнению с лицами, у которых уровень sST2 был низким (ОШ = 1,77; 95% ДИ 1,14—2,76; $p = 0,01$). Примечательно, что в данном исследовании уровень sST2 был связан только с прогрессированием систолического АД и пульса, но не диастолического

давления, что подтверждает связь между физиологической ролью ST2 и сосудистыми заболеваниями [40] и повышает вероятность развития систолической гипертензии на фоне прогрессирующего атеросклероза.

Растворимый ST2 как предиктор сердечно-сосудистых исходов. ST2 как предиктор сердечно-сосудистых исходов был изучен в 3 когортах взрослых лиц без ССЗ в крупномасштабных исследованиях, таких как Фрэнкингемское [46], Dallas Heart Study [47], Cardiovascular Health Study [48]. Среди 3428 участников Фрэнкингемского исследования (53% женщин), средний возраст которых составил 59 лет, в течение в среднем 11,3 года было показано, что растворимый ST2 ассоциировался с развитием сердечной недостаточности (ОШ = 1,45; 95% ДИ 1,23—1,70; $p < 0,001$) и смертностью от всех причин (ОШ = 1,32; 95% ДИ 1,20—1,46; $p < 0,001$) [46]. У лиц с высоким уровнем растворимого ST2 наблюдалось 2,5-кратное увеличение риска сердечной недостаточности по сравнению с лицами, у которых были низкие концентрации ST2. sST2 в сочетании с фактором роста дифференциации 15, высокочувствительным тропонином-I, натрийуретическим пептидом В-типа и С-реактивным белком при мультимаркерном подходе оставался независимым предиктором исходов. Более того, такой мультимаркерный подход улучшал сердечно-сосудистый прогноз и при включении в модель клинических ФР [46].

В Dallas Heart Study в течение 8,3 года под наблюдением находились 3294 человека. Однако уровень sST2 измеряли с использованием менее чувствительного метода, и у большинства лиц не оценивали уровень sST2. Так, в отличие от данных по другим когортам концентрация sST2 не была связана с традиционными ФР ССЗ. Между тем базовый уровень sST2 ассоциировался со смертностью от всех причин (ОШ = 2,1; 95% ДИ 1,4—3,2; $p = 0,0009$), но не от ССЗ [47]. Используемый метод в Dallas Heart Study отличался от применявшегося в Фрэнкингемском исследовании, чем, вероятно, и объясняются некоторые расхождения в результатах [47].

В Cardiovascular Health Study, проведенном относительно недавно, уровень ST2 анализировали у 3915 участников без ССЗ [47]. В ходе наблюдения в течение 13,6 года установлено, что исходный уровень ST2 ассоциировался с развитием сердечно-сосудистых нарушений. В частности, уровень sST2 в верхнем квартиле имел большую связь с риском сердечной недостаточности (ОШ = 1,34; 95% ДИ 1,10—1,63; $p < 0,001$) и смертностью от сердечно-сосудистых причин (ОШ = 1,40; 95% ДИ 1,13—1,72; $p < 0,001$) по сравнению с уровнем в низком квартиле.

В проведенном нами ранее исследовании было показано, что высокий уровень ST2 при ИМ был более информативным показателем при оценке риска развития внутрибольничных осложнений заболевания: ранней постинфарктной стенокардии, нарушения ритма, рецидивов ИМ, ОЧН II—IV класса по Killip (ОШ = 1,7; 95% ДИ 1,6—2,8; АУС = 0,78; $p = 0,003$) по сравнению с NT-proBNP (ОШ = 1,2; 95% ДИ 1,1—1,6; АУС = 0,69; $p = 0,034$). Однако определение концентрации ST2 в комбинации с NT-proBNP увеличивало их диагностическую значимость (ОШ = 1,92; 95% ДИ 1,7—3,2; $p = 0,012$) [33]. При ИМ происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, являющихся необходимым условием для рубцевания зоны некроза и способствующих увеличению уровня ST2. Кроме того,

повышение концентрации, по-видимому, обусловлено выраженной декомпенсацией гемодинамики и активацией провоспалительного статуса в условиях ишемии/реперфузии [33].

Позже было показано, что высокий уровень стимулирующего фактора ST2 ассоциируется с развитием дезадаптивного типа ремоделирования и позволяет прогнозировать риск его развития (ОШ = 4,5; 95% ДИ 2,0—10,1; $p = 0,011$; АУС составила 0,81, чувствительность — 78,7%, специфичность — 69,4%), причем с большей чувствительностью и специфичностью чем с NT-proBNP (ОШ = 2,3; 95% ДИ 2,0—2,01; $p = 0,032$; АУС составила 0,68, чувствительность — 69,5%, специфичность — 65,9%) [34].

Суммируя результаты этих исследований, можно заключить, что уровень sST2 в общей популяции является прогностическим в оценке риска сердечно-сосудистых исходов вне зависимости от традиционных ФР и, вероятно, также не зависит от других сердечно-сосудистых биомаркеров (это предмет дальнейшего изучения), а также может быть потенциальным маркером в оценке риска развития кардиоваскулярных осложнений.

ST2: вопросы без ответов и взгляд в будущее. Несмотря на то что многое относительно физиологической роли IL-33/ST2 и его роли в развитии сердечно-сосудистой патологии было изучено, необходимо более глубокое понимание патофизиологической значимости ST2. Учитывая, что белки IL-33/ST2L/sST2 выполняют разные функции в различных клетках и биологических системах, требуется более глубокое понимание их значения в регулировании этих процессов. Источник(и) циркулирующего ST2, помимо сердца, требует более четкой идентификации. Учитывая прогностическую роль sST2 в оценке развития заболеваний широкого диапазона, разумно предположить, что в этих процессах важную роль играет сосудистый эндотелий, и это предмет дальнейшего изучения. Помимо понимания патофизиологии ST2, не менее интересным является изучение возможного терапевтического вмешательства на основе стимуляции функции IL-33/ST2L с потенциальной функциональной редукцией sST2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1—33, 35—48 см. REFERENCES)

34. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Федорова Н.В., Чернобай А.Г., Каретникова В.Н., Косарева С.Н., Кашгалап 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(128): 63—71.

REFERENCES

1. Ho J.E., Sritara P., deFilippi C.R., Wang T.J. Soluble ST2 Testing in the General Population. *Am. J. Cardiol*. 2015; 115.
2. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S1e45.
3. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., Coady S., D'Agostino

- R.B. Sr., Gibbons R. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S49e73.
4. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., Sapp S.K., Ohman E.M., Brener S.J. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290: 898e904.
5. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1981; 282: 1847e1851.
6. Bayes-Genis A. ST2-Based Precision Medicine in Device Management: the Next Frontier Beyond MADIT-CRT? *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2016; 9(5-6): 419—20.
7. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Cannon C.P., Jarolim P., Desai N.R., Sherwood M.W. et al. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e002586.
8. Maisel A.S., Di Somma S. Dowe need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *European Heart Journal*. 2016; 0: 1—9. doi:10.1093/eurheartj/ehw462.
9. Maisel A.S., Richards A.M., Pascual-Figal D., Mueller C. Serial ST2 Testing in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure. *Am. J. Cardiol*. 2015; 115(7): 32B-7B.
10. Kakkar R., Hei H., Dobner S., Lee R.T. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 6941e6948.
11. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008; 7(10): 827—40.
12. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N.J., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(6): 1538—49.
13. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.* 1989; 258: 301e304.
14. Klemenz R., Hoffmann S., Werenskiold A.K. Serum- and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989; 86: 5708e5712.
15. Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S.D. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106: 2961e2966.
16. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; 23: 479e490.
17. Bergers G., Reikerstorfer A., Braselmann S., Graninger P., Busslinger M. Alternative promoter usage of the Fos-responsive gene Fit-1 generates mRNA isoforms coding for either secreted or membrane-bound proteins related to the IL-1 receptor. *EMBO J.* 1994; 13: 1176e1188.
18. Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol*. 2015; 115(7 Suppl): 3B-7B.
19. Baba Y., Maeda K., Yashiro T., Inage E., Kasakura K., Suzuki R. et al. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL1RL1/ST2 gene expression. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 32689e32696.
20. Caporali A., Meloni M., Miller A.M., Vierlinger K., Cardinali A., Spinetti G. et al. Soluble ST2 is regulated by p75 neurotrophin receptor and predicts mortality in diabetic patients with critical limb ischemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 149e160.
21. Ho J.E., Chen W.Y., Chen M.H., Larson M.G., McCabe E.L., Cheng S. et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(10): 4208—18.
22. Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E., Schmitz J., Pflanz S., Kastelein R.A. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J. Immunol.* 2007; 179: 2551e2555.
23. Daniels L.B., Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Future Cardiology*. 2014; 10: 525—39.
24. Schmieder A., Multhoff G., Radons J. Interleukin-33 acts as a pro-inflam-

- matory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells. *Cytokine*. 2012; 60: 514e521.
25. Komai-Koma M., Xu D., Li Y., McKenzie A.N., McInnes I.B., Liew F.Y. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur. J. Immunol*. 2007; 37: 2779—86.
 26. Kropf P., Herath S., Tewari R., Syed N., Klemenz R., Müller I. Identification of two distinct subpopulations of Leishmania major-specific T helper 2 cells. *Infect. Immun*. 2002; 70: 5512—20.
 27. Hoshino K., Kashiwamura S., Kuribayashi K., Kodama T., Tsujimura T., Nakanishi K. et al. The absence of interleukin 1 receptor-related T1/ST2 does not affect T helper cell type 2 development and its effector function. *J. Exp. Med*. 1999; 190: 1541—8.
 28. Townsend M.J., Fallon P.G., Matthews D.J., Jolin H.E., McKenzie A.N. T1/ST2-deficient mice demonstrate the importance of T1/ST2 in developing primary T helper cell type 2 responses. *J. Exp. Med*. 2000; 191: 1069—76.
 29. Sanchez-Mas J., Lax A., Asensio-Lopez M., Fernandez-Del Palacio M., Caballero L., Santarelli G. et al. Modulation of IL-33/ST2 system in post-infarction heart failure: correlation with cardiac remodeling markers. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44(7): 643—51.
 30. Weir R.A.P., Miller A.M., Murphy G.E.J., Clements S., Steedman T., Connell J.M.C. et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55: 243e250.
 31. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., vanKimmenade R.R.J., Januzzi J.L. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ. Heart. Fail*. 2009; 2: 311e319.
 32. Januzzi J.L., Peacock W.F., Maisel A.S., Chae C.U., Jesse R.L., Bag-gish A.L. et al. 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. Am Coll. Cardiol*. 2007; 50: 607e613.
 33. Barbarash O., Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Ak-basheva O., Karetnikova V., Shilov A. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann. Lab. Med*. 2016; 36(4): 313—9.
 34. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Fedorova N.V., Chernobay A.G., Karetnikova V.N., Kosareva S.N., Kashtalap V.V., Fedorova T.S., Barbarash O.L. The value of the stimulating growth factor ST2 and NT-proBNP in the evaluation of postinfarction cardiac remodeling. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; 12(128): 63—71. (in Russian)
 35. Seki K., Sanada S., Kudinova A.Y., Steinhauser M.L., Handa V., Gannon J. et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ. Heart. Fail*. 2009; 2: 684e691.
 36. Yndestad A., Marshall A.K., Hodgkinson J.D., Tham E.L., Sugden P.H., Clerk A. Modulation of interleukin signalling and gene expression in cardiac myocytes by endothelin-1. *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2010; 42: 263e272.
 37. Lax A., Sanchez-Mas J., Asensio-Lopez M., Fernandez-Del Palacio M., Caballero L., Garrido I. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and IL-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC Heart Fail*. 2015; 3: 50e58.
 38. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F., Muller O., Casselman F., De Wiest B. et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J. Am. Coll. Car-diol*. 2008; 52: 2166e2174.
 39. Demyanets S., Kaun C., Pentz R., Krychtiuk K.A., Rauscher S., Pfaffenberger S. et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2013; 60: 16e26.
 40. Miller A.M., Xu D., Asquith D.L., Denby L., Li Y., Sattar N. et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J. Exp. Med*. 2008; 205: 339e346.
 41. Dieplinger B., Januzzi J.L. Jr., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M. et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — the presage ST2 assay. *Clin. Chim. Acta*. 2009; 409: 33e40.
 42. Coglianese E.E., Larson M.G., Vasan R.S., Ho J.E., Ghorbani A., McCabe E.L. et al. Distribution and clinical correlates of the inter-leukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin. Chem*. 2012; 58: 1673e1681.
 43. Fousteris E., Melidonis A., Panoutsopoulos G., Tzirogiannis K., Foussas S., Theodosis-Georgilas A. et al. Toll/interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes, especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiovasc. Diabetol*. 2011; 10: 101e108.
 44. Miller A.M., Purves D., McConnachie A., Asquith D.L., Batty G.D., Burns H. et al. Soluble ST2 associates with diabetes but not established cardiovascular risk factors: a new inflammatory pathway of relevance to diabetes? *PLoS One*. 2012; 7: e47830.
 45. Ho J.E., Larson M.G., Ghorbani A., Cheng S., Vasan R.S., Wang T.J. et al. Soluble ST2 predicts elevated SBP in the community. *J. Hyper-tens*. 2013; 31: 1431e1436.
 46. Wang T.J., Wollert K.C., Larson M.G., Coglianese E., McCabe E.L., Cheng S. et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovas-cular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012; 126: 1596e1604.
 47. Chen L.Q., de Lemos J.A., Das S.R., Ayers C.R., Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a populationbased cohort: the Dallas Heart Study. *Clin. Chem*. 2013; 59: 536e546.
 48. Ginsberg E., Seliger S., Gottdiener J.S., Christenson R., End C., De-Filippi C. Soluble ST2 predicts incident heart failure and cardiovas-cular death in older adults. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63: A768.

Поступила 15.05.17
Принята к печати 25.05.17