

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-90-94

## ST2 ПРИ ОТПОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>, А.А. Улыбышева<sup>1, 3</sup>, Д.А. Великий<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен анализу прогностической роли биомаркера ST2 при отторжении трансплантированного сердца. ST2 является одним из наиболее перспективных диагностических маркеров развития и тяжести течения сердечной недостаточности, а также риска смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ST2 экспрессируется в кардиомиоцитах в ответ на патологические процессы и различные механические повреждения в сердце, что позволяет диагностировать сердечно-сосудистые заболевания еще до клинических проявлений. Предположительно измерение уровня ST2 при трансплантации сердца может иметь диагностическое и прогностическое значение при оценке состояния трансплантата и риска развития отторжения. В настоящее время клинических данных о роли биомаркера при трансплантации сердца накоплено недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования связи уровня ST2 с различными клиническими и лабораторными показателями у реципиентов сердца.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, ST2, сердечная недостаточность, отторжение.

## ST2 IN REJECTION OF THE TRANSPLANTED HEART

O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, A.A. Ulybysheva<sup>1, 3</sup>, D.A. Velikiy<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature devoted to the analysis of prognostic role of ST2 biomarker in rejection of the transplanted heart. ST2 is one of the most promising diagnostic markers of the development and severity of heart failure as well as the mortality risk in patients with cardiovascular diseases. ST2 is expressed in cardiomyocytes in response to a variety of pathological processes and mechanical damage to the heart, which allows diagnosing cardiovascular diseases before clinical manifestations. Presumably, measuring the level of ST2 in heart transplant may have diagnostic and prognostic value in the assessment of graft and risk of rejection. Currently, accumulated clinical data on the role of given biomarker in heart transplantation are not enough, and further research on the relation of ST2 levels with different clinical and laboratory parameters in heart recipients is necessary.

*Key words:* heart transplantation, ST2, heart failure, rejection.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире, при этом, несмотря на развитие медикаментозной терапии и хирургических методов, с каждым годом этот показатель только увеличивается. Актуальным вопросом является поиск новых методик, маркеров, позволяющих обнаружить ССЗ еще на ранних этапах развития, когда их лечение наиболее

эффективно. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных биомаркеров сердечной недостаточности (СН) является ST2 [1]. Этот новейший маркер, используемый в первую очередь для прогнозирования риска сердечной недостаточности, во многом информативнее таких маркеров ССЗ, как BNP и NT-proBNP. Наряду с этим биомаркер ST2 используется для прогнозирования неблагоприят-

**Для корреспонденции:** Улыбышева Адэля Анверовна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

**For correspondence:** Ulybysheva Adelya Anverovna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

ного развития СН и ишемической болезни сердца, а также летальности пациентов с ранее подтвержденным диагнозом ССЗ [2]. ST2 экспрессируется в кардиомиоцитах в ответ на патологические процессы и различные механические повреждения, что может позволить своевременно оказать помощь пациенту еще на ранних этапах развития заболевания, не требующих хирургического вмешательства. Результаты клинических исследований показали, что у пациентов с СН повышение концентрации ST2 достоверно связано с тяжестью заболевания, независимо от влияния других биомаркеров [3]. В отличие от других биомаркеров концентрация ST2 в крови пациента быстро меняется, что позволяет своевременно корректировать лечение [4, 5].

Одно из главных преимуществ ST2 – возможность поставить диагноз СН у больных еще на бессимптомной стадии, в отличие от BNP и NT-proBNP, уровень которых увеличивается при развитии симптомов заболевания.

Выявление пациентов с повышенным уровнем ST2 в момент выписки из стационара позволяет существенно снизить риск их повторной госпитализации или смерти [6].

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ST2

ST2 (for growth STimulation expressed gene 2, также известный как T1, IL1RL1 или Fit 1) был открыт в 1989 г. ST2 – член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) [7]. Он имеет 4 изоформы, являющиеся транскрипционными продуктами гена, 2 из которых напрямую вовлечены в развитие ССЗ: растворимая форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L) [8]. Цитокин интерлейкин-33 (IL-33) является функциональным лигандом ST2L [9–11], он связывается с ST2L на клеточной мембране в процессах воспаления [12–14].

Weinberg с соавт. проанализировали связь между ремоделированием сердца в условиях патологии и повышением уровня ST2 [15]. sST2 может являться ложным рецептором для IL-33, тем самым понижая кардиопротекторное действие последнего, которое состоит в замедлении процессов фиброза, гипертрофии, сохранении функций желудочка, повышении выживаемости. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с ST2, тем самым запускается кардиопротекторный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и СН. При увеличении концентрации ST2-рецептора происходит изменение внеклеточного матрикса, что приводит к увеличению фиброза, прогрессированию гипертрофии и/или дилатации полостей сердца, что, в свою очередь, влечет снижение сократительной способности миокарда [16].

sST2 участвует в регуляции внеклеточного обмена и воспаления, а также влияет на электрические

сигналы между кардиомиоцитами, что может быть связано с фатальными сердечными аритмиями [17].

## ПРЕИМУЩЕСТВА ST2 КАК БИОМАРКЕРА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В последние годы большое внимание уделяется биомаркерам как средствам получения необходимой прогностической и диагностической информации о пациенте; многие биомаркеры уже зарекомендовали себя как индикатор состояния здоровья. Известно, что повышение концентрации натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) напрямую связано с гемодинамическим стрессом [18]. Повышение концентрации BNP является мощным независимым маркером неблагоприятных исходов, смертности или повторной госпитализации не только у больных с СН, а также других форм ССЗ [19, 20]. BNP и NT-proBNP нашли широкое применение в современной практике. В первую очередь, это связано с тем, что они обладают высокой диагностической способностью. Но наряду с этим натрийуретические пептиды обладают рядом недостатков, среди которых: влияние возрастных и гендерных особенностей; массы тела пациента; наличия других заболеваний, например хронической обструктивной болезни легких, почечной недостаточности или бронхиальной астмы у пациентов без СН, что может быть причиной гипердиагностики СН [5, 21]. Клинические исследования у больных с СН показали, что маркером, повышение концентрации которого достоверно связано с тяжестью заболевания, а также независимым предиктором высокого риска развития осложнений, является ST2. Экспериментальные исследования показали, что повышение уровня ST2 отмечено в кардиомиоцитах, испытывающих механическую нагрузку [10]. Его уровень в крови тесно связан с тяжестью СН, независимо от риска, на который указывает повышение уровня NT-proBNP [22]. Как правило, концентрация ST2 у здоровых лиц не превышает 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Также необходимо отметить, что концентрация ST2-рецептора у больных не зависит от этиологии СН, возраста и массы тела, что повышает надежность его определения в клинической практике [24]. В отличие от других биомаркеров уровень ST2 быстро изменяется в ответ на лечение, его использование возможно при мониторинге заболевания и коррекции терапии [25].

## sST2 ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Исследования Weinberg [2] с соавт. показали повышение уровня концентрации sST2 вскоре после инфаркта миокарда у 69 участников исследования. Это было рассмотрено как прогностический фактор,

исходя из снижения протективного действия IL-33 на кардиомиоциты. Были анализированы образцы сыворотки пациентов в 1, 14 и 90-й дни после перенесенного инфаркта. Уровень ST2 в циркуляции был увеличен на 1-й день ( $3,8 \pm 0,4$  нг/мл,  $p = 0,001$ ) по сравнению с 14-м днем ( $0,98 \pm 0,06$  нг/мл) и 90-ми сут ( $0,79 \pm 0,07$  нг/мл). Результаты свидетельствуют о повышенной концентрации биохимического маркера в первые дни после инфаркта миокарда.

Ряд авторов высказывает предложение об эффективности использования многомаркерной стратегии в мониторинге ССЗ, которая способна более точно отражать ключевые звенья патогенеза и течение заболевания у каждого конкретного пациента. Повышение в сыворотке крови уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка по сравнению с контрольной группой позволяет увеличить прогностическую значимость исследования [22, 26]. Независимо от наличия других клинических и биохимических предикторов (включая BNP, NT-proBNP и СРБ) в многомерной модели Кокса ST2-рецептор сохранял свою прогностическую значимость, причем в равной степени у пациентов с СН с сохраненной и нарушенной систолической функцией левого желудочка [27]. Комбинированное использование ST2-рецептора и BNP повышает прогностическую ценность этих биологических пептидов в сравнении с их отдельным определением: смертность в течение первого года была максимальной у пациентов, имевших наиболее высокие значения концентраций обоих биомаркеров (42% в сравнении с 28% у всех пациентов с СН,  $p < 0,001$ ). Представленные данные подтверждают, что многомаркерная стратегия имеет потенциально более широкие возможности в стратификации риска у больных с хронической сердечной недостаточностью [21].

Согласно исследованиям Dieplinger [28] с соавт., оценка sST2 не позволяла выявить различий между пациентами, страдающими одышкой в результате СН, и пациентами, страдающими воспалительными заболеваниями легких, тем самым ограничивая возможности дифференциальной диагностики [29, 30]. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с диагностированной ХСН может послужить причиной их ошибочной стратификации в группу более высокого риска, что объясняется повышением данных маркеров при многих заболеваниях [2]. Например, хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма у пациентов без СН может быть причиной гипердиагностики СН в 12% случаев, пневмония/бронхит – 12%, острый коронарный синдром – 12%, аритмия/брадикардия – 8%, тромбоз легочной артерии – 3% [20, 31].

Rehman [27] с соавт. вычислили чувствительность и специфичность (72 и 56% соответственно),

позитивную и негативную предсказательную значимость (39 и 84% соответственно) для sST2 как предиктора смертности. Были анализированы образцы сыворотки от 346 пациентов. Уровень концентрации ST2 был особенно повышен у тех пациентов, которые умерли в первый год. Когда были повышены уровни и ST2, и натрийуретического пептида, самые высокие показатели смертности наблюдались в совокупном анализе рисков ( $p < 0,001$ ). У пациентов с низким содержанием обоих маркеров прогноз был самым благоприятным. Эти результаты подтверждены дальнейшими исследованиями [26], которые позволяли считать sST2 реальным маркером острой ХСН и/или хорошим предиктором смертности у декомпенсированных пациентов [10].

### sST2 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

В настоящее время эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) – это единственная стандартизованная процедура для диагностики острого отторжения трансплантата. В связи с трудоемкостью существует очевидная необходимость в разработке нового неинвазивного диагностического средства, которое может обнаружить не только острое клеточное отторжение, но и контролировать ход терапии [32, 33]. Учитывая двойственную роль ST2 в иммунном ответе, можно предположить, что изменения его уровня могут быть потенциально полезными для выявления острого клеточного отторжения, а также для контроля курса лечения отторжения [34]. Несмотря на прогресс в иммуносупрессивной терапии, 30–40% пациентов с пересаженным сердцем переживают минимум один эпизод острого клеточного отторжения в течение первого года после трансплантации сердца, и дисфункция трансплантата является причиной 12% смертей в этот период [35].

В экспериментальных исследованиях, проводимых на мышах, было обнаружено, что при отторжении сердечных аллотрансплантатов наблюдалась повышенная экспрессия sST2 [36]. В исследовании Brunner с соавт. [37] была выявлена связь между концентрацией IL-33 и пролонгированием функции аллотрансплантата у мышей. IL-33, как полагают, стимулирует образование клеток и цитокинов, характерных для Th2-опосредованного (гуморального) иммунного ответа. Животные, получавшие ежедневно IL-33 (внутрибрюшинно), имели более высокие показатели функционирования и выживаемости аллотрансплантата, нежели животные, не получавшие IL-33 вообще. Авторы сделали вывод, что IL-33 может быть использован в качестве терапевтического средства для снижения вероятности гуморального отторжения при трансплантации органов.

Pascual-Figal [34] с соавт. исследовали связь sST2 с острым отторжением. Были отобраны 26 па-



циентов с острым отторжением в первый год после трансплантации ( $52 \pm 14$  лет; 76% мужчин), основываясь на клинических подозрениях и подтвержденной ЭМБ. Каждый пациент служил контролем для самого себя. Все пациенты получали стандартный курс трехкомпонентной иммуносупрессии, в том числе циклоспорин (73%) или такролимус (27%), микрофенолата мофетил и преднизолон. Данные исследования образцов крови показывали значительный рост концентрации sST2 в условиях острого отторжения (130 нг/мл: от 60 до 238), в сравнении с условиями без отторжения (51 нг/мл: от 28 до 80;  $p = 0,002$ ). После проведения курса терапии наблюдалось значительное снижение уровня sST2, практически до исходных значений. При этом было отмечено, что концентрация sST2 коррелирует с тяжестью развивающегося отторжения. Наиболее высокие значения концентрации sST2 имели место у пациентов с тяжелой степенью отторжения (3R) по сравнению с более легким отторжением ( $p < 0,023$ ).

Эти данные подтверждаются и в исследовании Januzzi [38], в котором также отмечена связь sST2 с острым клеточным отторжением трансплантированного сердца, а также с прогнозированием смертности в отдаленном периоде. Было обследовано 68 пациентов с острым клеточным отторжением степени 1R и выше (61 пациент с отторжением степени 1R и 7 пациентов – 2R) и 31 пациент с антителоопосредованным отторжением (AMR). Среднее значение sST2 было выше у пациентов с острым клеточным отторжением трансплантата, в отличие от пациентов с AMR (21,5 [9,8–32,5] и 15,1 [9,9–24,3] нг/мл соответственно,  $p = 0,03$ ). Было отмечено, что именно при концентрации sST2 выше 30 нг/мл у пациентов наблюдается развитие острого клеточного отторжения (чувствительность 38%, специфичность 80%, позитивная предсказательная значимость 42%, негативная предсказательная значимость 77%). При этом медиана концентрации sST2 была выше у тех пациентов, у которых наблюдался высокий риск смерти (19,6 и 14,7 нг/мл соответственно,  $p = 0,08$ ). Также было выявлено, что при концентрации sST2 выше 30 нг/мл риск смерти пациента увеличивается в 3 раза. Авторы особо отмечают, что повышение концентрации sST2 появляется задолго до отторжения, а концентрация биомаркера меняется в зависимости от тяжести состояния пациента.

Таким образом, полученные в последние годы данные позволяют полагать, что измерение концентрации sST2 может войти в практику ведения реципиентов сердца в качестве раннего предиктора риска смерти пациента, а также в качестве достоверного неинвазивного предиктора острого отторжения трансплантата, что будет способствовать улучшению клинических результатов трансплантации сердца.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дороефёков ВВ. ST2 – новый маркер сердечной недостаточности и прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лаборатория*. 2014; 4: 18–22. Dorofeykov VV. ST2 – novyy marker serdechnoy nedostatochnosti i prognoza patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Laboratoriya*. 2014; 4: 18–22.
2. Weinberg EO. ST2 protein in heart disease: From discovery to mechanisms and prognostic value. *Biomark Med*. 2009; 3: 495–511. [PMID: 20477519].
3. Dieplinger B, Januzzi J 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: 33–40.
4. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of sST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem*. 2008; 54: 752–756.
5. Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz A, Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Clinical research*. 2013; 9 (1): 21–26.
6. Shimo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109: 2186–2190.
7. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK 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 (5): 479–490.
8. Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J*. 2010; 160: 721–728.
9. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M et al. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecules*. 2013; 18: 15 314–15 328.
10. Diez J. Serum soluble ST2 as a biochemical marker of acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1466–1467.
11. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7 (10): 827–840.
12. 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 Cardiol*. 2008; 52 (25): 2166–2174.
13. Bhardwaj A, Januzzi J Jr. ST2: a novel biomarker for heart failure. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010; 10: 459–464.
14. Lupón J, Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A et al. Combined Use of the Novel Biomarkers High-Sensitivity Troponin T and ST2 for Heart Failure Risk Stratification vs Conventional Assessment. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (3): 234–243.
15. Weinberg EO, Shimo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tomimaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106: 2961–2966.

16. Maisel AS. Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians. *JayPee Brothers*. 2012.
17. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhäuser ML, Handa V, Gannon J et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2. *Circ Heart Fail*. 2009; 2 (6): 684–691. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240.
18. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL 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 (7): 607–613.
19. Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: The Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2013; 59: 536–546.
20. Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JLLr. Usefulness of intermediate aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentration for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 386–390.
21. Протасов ВН, Скворцов АА, Кошкина ДЕ, Нарусов ОЮ, Терещенко СН. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2014; 4: 100–105. Protasov VN, Skvortsov AA, Koshkina DE, Narusov OJu, Tereshchenko SN. Ispol'zovanie sovremennykh biomarkerov v stratifikatsii riska patsientov s serdechnoy nedostatochnost'yu. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2014; 4: 100–105.
22. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode Ch et al. 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 (15): 1936–1944.
23. 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 IL-1RL1/ST2 gene expression. *J Biol Chem*. 2012; 287 (39): 32 689–32 696.
24. Ho JE, Chen WY, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Cheng S et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013; 123 (10): 4208–4218.
25. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF. *J Card Fail*. 2008; 14 (9): 732–738.
26. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 718–725.
27. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JLLr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute HF. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1458–1465.
28. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem*. 2010; 43: 714–719.
29. Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tominaga S. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 284: 1104–1108.
30. Socrates T, de Filippi C, Reichlin T, Twerenbold R, Breidhardt T, Noveanu M et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea. *J Intern Med*. 2010; 268 (5): 493–500. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x.
31. Caporali A, Meloni M, Miller AM, 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 (12): e149–e160. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300497.
32. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtsem. Ru-kovodstvo dlya vrachey po vedeniyu patsientov, pereness-hikh transplantatsiyu serdtsa. М.: Triada, 2014: 144.
33. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Миронков БЛ, Ильинский ИМ, Шевченко ОП, Готье СВ. Способ ранней скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца. Патент РФ № 2557699 от 29 июня 2015 г. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mironkov BL, Il'inskiy IM, Shevchenko OP, Gautier SV. Sposob ranney skriningovoy diagnostiki gumoral'nogo ottorzheniya transplantirovan-nogo serdtsa. Patent RF № 2557699 ot 29 iyunya 2015 g.
34. Pascual-Figal DA, Garrido IP, Blanco R, Minguela A, Lax A, Ordoñez-Llanos J et al. Soluble ST2 is a marker for acute cardiac allograft rejection. *Ann Sur Thorac*. 2011; 92 (6): 2118–2124.
35. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess M. et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 1402–1409.
36. Turnquist HR, Zhao Z, Rosborough BR, Liu Q, Castellana A, Isse K et al. IL-33 expands suppressive CD11b+ Gr-1(int) and regulatory T cells, including ST2L+ Foxp3+ cells, and mediates regulatory T cell-dependent promotion of cardiac allograft survival. *J Immunol*. 2011; 187 (9): 4598–4610. [PubMed: 21949025].
37. Brunner SM, Schiechl G, Falk W, Schlitt HJ, Geissler EK, Fichtner-Feigl S. Interleukin-33 prolongs allograft survival during chronic cardiac rejection. *Transpl Int*. 2011; 24(10): 1027–1039. DOI: 10.1111/j.1432 2277.2011.01306.x
38. Januzzi JL, Horne BD, Moore SA, Galenko O, Snow GL, Brunisholz KD et al. Interleukin receptor family member ST2 concentrations in patients following heart transplantation. *Biomarkers*. 2013; 18 (3): 250–256.

Статья поступила в редакцию 21.10.2015 г.

The article was submitted to the journal on 21.10.2015