OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2025.01.09

Адреса для листування: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів,79010, Україна.
E-пошта: elena505skl@gmail.com

Надійшла до редакції: 19.02.2025
Прийнята до друку: 08.04.2025
Опублікована: 20.06.2025

ORCID IDs
Оксана Капустинська: https://orcid.org/0000-0002-3280-9141
Олена Склярова: https://orcid.org/0000-0003-3667-6304
Наталія Денисенко: https://orcid.org/0000-0003-1065-1643
Орест Чемерис: https://orcid.org/0000-0001-8550-6980
Леся Кобилінська: https://orcid.org/0000-0002-8965-8436
Євген Скляров: https://orcid.org/0000-0001-9037-0969
Шандор Варі: https://orcid.org/0000-0003-2962-2017

Особистий внесок авторів: усі автори брали однакову участь в підготовці публікації.

Конфлікт інтересів: усі автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дозвіл комісії з питань етики: схвалено комісією з етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол схвалення № 2 від 21.02.2022).

Фінансування: дослідження було профінансоване RECOOP HST Association RECOOP - Cedars Sinai Medical Center Fusion Research Grant #31.

© Всі автори, 2025

ЗМІНИ РІВНІВ ST2 ТА ГАЛЕКТИНУ-3 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Оксана Капустинська[1], Олена Склярова[1], Наталія Денисенко[1], Орест Чемерис[1], Леся Кобилінська[1], Євген Скляров[1], Шандор Варі[2]

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
[2]Міжнародний центр дослідження та інновацій в медичній програмі, Седар-Сінай медичний центр, Лос-Анджелес, Каліфорнія, Сполучені Штати Америки

Вступ. Розчинний супресор онкогенності 2 (sST2) та галектин-3 розглядають як маркери фіброзу та гіпертрофії міокарда. Зміни їхніх концентрацій простежують при серцево-судинних захворюваннях, зокрема при артеріальній гіпертензії.

Мета. Визначити порогові значення біомаркерів гіпертрофії та фіброзу, а саме – sST2 та галектину-3 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. Проведене проспективне дослідження за участю 82 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Пацієнти були розподілені на дві групи на основі значень індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ): група 1 з гіпертрофією лівого шлуночка (ІММЛШ > 115 г/м² для чоловіків і 90 г/м² для жінок, n=33) і група 2 з нормальним ІММЛШ (n=27).

Результати. У пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка виявлені підвищені рівні sST2 і галектину-3. Пряма кореляція простежувалась між значеннями ІММЛШ та sST2 (r=0.6397; p=0.000) і галектину-3 (r=0.5113; p=0.001). Обидва біомаркери корелювали з різними серцевими параметрами, включно з товщиною міжшлуночкової перегородки в кінці діастоли, діаметром лівого передсердя, кінцевим діастолічним діаметром лівого шлуночка та товщиною задньої стінки в кінці діастоли (особливо з sST2). З обраним значенням sST2 17.0 нг/мл діагностичний метод засвідчив 88.33% точність, 92.59% специфічність, 93.33% позитивну прогностичну цінність і 83.33% негативну прогностичну цінність для гіпертрофії. При обраному рівні галектину-3 29.0 нг/мл запропонований метод досягнув 72.22% точності, 73.68% чутливості, 70.59% специфічності, 73.68% позитивної прогностичної цінності і 70.59% негативної прогностичної цінності.

Висновок. Вимірювання біомаркерів sST2 і галектину-3 полегшує оцінку гіпертрофії лівого шлуночка, слугуючи додатковим інструментом для оцінювання серцевої дисфункції та вказуючи на різноманітні шляхи її розвитку.

Ключові слова: sST2, галектин-3, індекс маси міокарда лівого шлуночка, гіпертрофія лівого шлуночка, фіброз**.**

CHANGES IN THE LEVELS OF ST2 AND GALECTIN-3 IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Oksana Kapustynska[1], Helen Sklyarova[1], Nataliia Denysenko[1], Orest Chemerys[1], Lesya Kobylinska[1], Eugen Sklyarov[1], Sandor Vari[2]

[1]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
[2]International Research and Innovation in Medicine Program Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Introduction. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and galectin-3 are considered markers of myocardial hypertrophy and fibrosis. Changes in their concentrations are observed in cardiovascular diseases, including arterial hypertension.

The aim. To determine threshold values of hypertrophy and fibrosis biomarkers, namely sST2 and galectin-3, in patients with arterial hypertension.

Materials and methods. A prospective study was conducted on 82 patients with arterial hypertension (AH). Patients were stratified into two groups based on left ventricular mass index (LVMI) values: Group 1 with left ventricular hypertrophy (LVMI > 115 g/m² for men and 90 g/m² for women, n=33) and Group 2 with normal LVMI values (n=27).

Results. Patients with left ventricular hypertrophy exhibited significantly elevated sST2 and galectin-3 levels. Direct correlations were observed between LVMI and sST2 values (r=0.6397; p=0.000) and galectin-3 (r=0.5113; p=0.001). Both biomarkers correlated with various cardiac parameters, including interventricular septal thickness at end-diastole, left atrial diameter, left ventricular end-diastolic diameter, and posterior wall thickness at end-diastole (specifically with sST2). With a selected sST2 value of 17.0 ng/ml, the diagnostic method demonstrated 88.33% accuracy, 92.59% specificity, 93.3% positive predictive value, and 83.33% negative predictive value for hypertrophy. At the chosen galectin-3 level of 29.0 ng/ml, the proposed method achieved 72.22% accuracy, 73.68% sensitivity, 70.59% specificity, 73.68% positive predictive value, and 70.59% negative predictive value.

In conclusion, measuring sST2 and galectin-3 biomarkers facilitates the evaluation of left ventricular hypertrophy, serving as an additional tool in assessing cardiac dysfunction and indicating diverse developmental pathways.

Keywords: sST2, galectin-3, left ventricular mass index, left ventricular hypertrophy, fibrosis.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2025.01.09

For correspondence: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska St, Lviv, Ukraine, 79010.

E-mail: elena505skl@gmail.com

Received: 19 Feb, 2025
Accepted: 08 Apr, 2025
Published: 20 Jun, 2025

ORCID IDs
Oksana Kapustynska: https://orcid.org/0000-0002-3280-9141
Helen Sklyarova: https://orcid.org/0000-0003-3667-6304
Nataliia Denysenko: https://orcid.org/0000-0003-1065-1643
Orest Chemerys: https://orcid.org/0000-0001-8550-6980
Lesya Kobylinska: https://orcid.org/0000-0002-8965-8436
Eugen Sklyarov: https://orcid.org/0000-0001-9037-0969
Sandor Vari: https://orcid.org/0000-0003-2962-2017

Author Contributions: All authors took an equal part in preparing the publication.

Disclosures: The authors declared no Conflict of Interest.

Ethical approval: Protocol No 2, 02/21/2022, dated December 20, 2021, was approved by the Ethical Commission for Experimental Development and Research of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Funding. The research was funded by RE-COOP HST Association RECOOP - Cedars Sinai Medical Center Fusion Research Grant #31.

CC BY

© All authors, 2025

Вступ

Артеріальна гіпертензія залишається основним чинником розвитку серцево-судинних захворювань та смерті у всьому світі [1]. Результатом цих змін гемодинаміки є розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і подальшої серцевої недостатності (СН) [2].

Аутопсійні дослідження показали, що підвищене відкладення колагену в гіпертрофованих кардіоміоцитах зустрічається вже на початкових стадіях перевантаження тиском. При більш серйозному перевантаженні тиском протягом тривалого періоду надмірне накопичення колагену призводить до фіброзу [3;4]. Це негативно змінює податливість міокарда, що зрештою призводить до збільшення жорсткості міокарда. Отже, фіброз може негативно впливати на серцевий метаболізм і функцію шлуночків.

Для клініцистів украй важливо вчасно діагностувати перехід гіпертрофічного фенотипу серця у стан, характерний розвитком у ньому профіброзних змін. Завчасне розпізнавання цих змін та визначення порогових значень біомаркерів мають вирішальне значення для лікарів. Такий проактивний підхід даватиме можливість інтерпретувати ці зміни задля інтенсифікації заходів, спрямованих на запобігання виникненню фіброзних змін [4].

Розчинна форма пептиду suppression of tumorgenicity 2 (sST2) є новим циркулюючим біомаркером для раннього виявлення пацієнтів з АГ, ризиком розвитку ГЛШ, ідентифікації пацієнтів з АГ у поєднанні з СН [5]. Біомеханічне напруження індукує вироблення sST2 у серцевих фібробластах, кардіоміоцитах та ендотеліоцитах судин, де він конкурує з трансмембранним рецептором ST (ST2L) за зв'язування з інтерлейкіном 33 (IL-33) [5]. Діючи як рецептор-приманювач, sST2 стає незалежним фактором ризику гострої СН і демонструє прогностичні можливості, оскільки здатний передбачити несприятливий прогноз [6; 7].

Галектин-3 (Gal-3) є білком з найбільшою активацією у тваринній моделі ГЛШ та СН [8]. Gal-3 відіграє важливу роль у патофізіології СН, зокрема, через його участь у ремоделюванні шлуночків серця [9-11]. У місці пошкодження підвищені рівні Gal-3 сприяють активації (міо)фібробластів як через TGF-β-незалежний, так і через TGF-β-залежний шляхи. Крім того, Gal-3 може впливати на фібротичний шлях, індукуючи альтернативну активацію (M2) макрофагів [8-10].

Мета дослідження – вивчення двох еквівалентних маркерів гіпертрофії та фіброзу, а саме sST2 та галектину-3, у пацієнтів з АГ.

Матеріали та методи

Проведене проспективне дослідження за участю 82 пацієнтів з АГ 1-2 стадії (що вони були обстежені в 1 ТМО з діагнозом АГ 1-2 стадії). Перед обстеженням всі особи надали добровільну письмову згоду на участь у дослідженні. Критеріями залучення до дослідження були вік пацієнтів – від 18 років і старші, підтверджений діагноз АГ відповідно до рекомендацій ESC (2018) та відсутність ускладнень з боку органів-мішеней, таких як гострий інфаркт міокарда або перенесений інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, ниркова недостатність, порушення серцевого ритму. Критерії вилучення застосовані до станів, які могли б впливати на концентрацію сироваткових біомаркерів, включно із запаленнями різної локалізації, поточними онкологічними процесами, тяжкою печінковою та нирковою недостатністю, вторинною артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, вродженими та набутими вадами серця, цереброваскулярними захворюваннями, кардіоміопатією, гострою тромбоемболією легеневої артерії, захворюваннями сполучної тканини, розладами нервової та імунної системи. Крім того, з дослідження були вилучені пацієнти із захворюваннями, що їм характерна надмірна активація фіброзних процесів, такими як хронічні обструктивні захворювання легень, цироз печінки, фіброзний альвеоліт, пневмофіброз, нефросклероз і цукровий діабет.

Усім пацієнтам проводили ЕхоКГ обстеження параметрів серця у М- та В-режимах стандартним способом із використанням ультрасонографічного апарату «Acuson S3000» фірми «Siemens» (Німеччина). Обстеження охоплювало визначення різних показників, зокрема: кінцевий діастолічний розмір лівого передсердя (КДР ЛП), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевий діастолічний розмір правого шлуночка (КДР ПШ), товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд), товщину міжшлу-

Introduction

Arterial hypertension stands as the primary factor contributing to the global prevalence of cardiovascular diseases and mortality [1]. The resultant changes in hemodynamics lead to the development of left ventricular hypertrophy (LVH) and subsequent heart failure (HF) [2].

Autopsy studies have revealed an elevated collagen deposition in hypertrophied cardiomyocytes, manifesting early in the initial stages of pressure overload. With sustained and more severe pressure overload over an extended period, excessive collagen accumulation leads to fibrosis [3;4]. This alteration adversely impacts myocardial compliance, ultimately resulting in increased myocardial stiffness. Consequently, fibrosis can have detrimental effects on cardiac metabolism and ventricular function.

Clinicians must discern the transition from the heart's hypertrophic phenotype to a state characterized by the development of profibrotic changes. Recognizing these changes in advance and identifying biomarker threshold values are crucial for clinicians. This proactive approach enables the interpretation of fibrotic changes, facilitating the intensification of measures to prevent the onset of fibrotic alterations [4].

The soluble form of the peptide "suppression of tumorigenicity 2" (sST2) emerges as a novel circulating biomarker with potential applications in the early detection of AH, assessing the risk of developing LVH, and identifying patients with AH in conjunction with HF [5]. Biomechanical stress induces the production of sST2 in cardiac fibroblasts, cardiomyocytes, and vascular endotheliocytes, where it competes with the ST transmembrane receptor (ST2L) for binding to interleukin 33 (IL-33) [5]. By acting as a decoy receptor, sST2 becomes an independent risk factor for acute HF and demonstrates prognostic capabilities, predicting an unfavorable outcome [6; 7].

Galectin-3 (Gal-3) emerges as the highly activated protein in an animal model of LVH and HF [8]. Gal-3 plays a crucial role in the pathophysiology of HF, particularly through its involvement in ventricular remodeling [9; 10; 11]. At the site of injury, elevated levels of Gal-3 facilitate the activation of (myo)fibroblasts through both TGF-β-independent and TGF-β-dependent pathways. Additionally, Gal-3 can influence the fibrotic pathway by inducing alternative activation (M2) in macrophages [8-10].

The objective of our study was to investigate two equivalent markers of hypertrophy and fibrosis, namely sST2 and Gal-3, in patients with AH.

Materials and methods

A prospective study involving 82 patients with stage 1-2 AH was conducted (who were examined in 1 TMO with a diagnosis of stage 1-2 AH). Before the examination, all individuals signed a voluntary consent form to participate in the study. Inclusion criteria comprised individuals aged over 18 years, a confirmed diagnosis of AH following ESC guidelines (2018), and the absence of complications from target organs such as acute myocardial infarction or a prior heart attack, unstable angina, renal failure, and heart rhythm disorders. Exclusion criteria were applied to conditions that could influence the concentration of serum biomarkers, including inflammation at various sites, ongoing oncological processes, severe liver and kidney failure, secondary hypertension, coronary heart disease, congenital and acquired heart defects, cerebrovascular diseases, cardiomyopathies, acute pulmonary embolism, connective tissue diseases, nervous and immune system disorders. Additionally, patients with diseases characterized by excessive activation of fibrotic processes, such as chronic obstructive pulmonary diseases, liver cirrhosis, fibrosing alveolitis, pneumofibrosis, nephrosclerosis, and diabetes mellitus, were excluded from the study.

All patients underwent a comprehensive echocardiographic examination to assess heart parameters in M- and B-modes, following standard procedures using the ultrasonographic Acuson S3000 device manufactured by Siemens (Germany). The examination encompassed the determination of various indicators, including Left Atrial Diameter (LAD), Left Ventricular End Diastolic Diameter (LVEDD), Right Ventricular End Diastolic Diameter (RVEDD), Posterior

ночкової перетинки в діастолу (МШПд), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) і фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

ІММЛШ розраховували із застосуванням таких формул:

$$ІММЛШ = ММЛШ / питома\ площа\ тіла$$

ММЛШ розраховували за формулою Devereux:

$$ММЛШ\ (г) = 0.8\{1.04[([КДР\ ЛШ + ТЗСЛШд + МШПд]^3 - КДРЛШ^3)]\} + 0.6.$$

Залежно від отриманого показника ІММЛШ пацієнтів стратифікували на групи: 1-а – з ГЛШ (збільшення ІММЛШ понад 115 г/м² для чоловіків і 90 г/м² для жінок) і 2-а – з нормальними значеннями ІММЛШ. Отже, у дослідженні взяли участь 33 пацієнти з АГ та ГЛШ і 27 пацієнтів із АГ без ГЛШ.

Зразки венозної крові у пацієнтів відбирали на 5-7-й день після госпіталізації, центрифугували та відокремлювали сироватку крові для проведення дослідження. Визначення рівнів sST2 та галектину-3 проводили імуноферментним методом на аналізаторі Presage® ST2 Assay з використанням тест-систем ELISA (Abcam, Кембридж, Велика Британія) [12].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакету ліцензійних програм «Statistica® 18.0» компанії StatSoft Inc. (США). Кількісні дані наведені як середнє значення та стандартне відхилення (M±SD) або як медіана та 25 і 75 процентилів (IQR; QR3-QR1). Порівняння груп для безперервних змінних проводили із застосуванням незалежного групового t-критерію для нормально розподілених даних, в інших випадках застосовували критерій Манна-Вітні. Для оцінки діагностичної цінності маркера СН будували криву робочої характеристики приймача (ROC) та розраховували площу під кривою (AUC). Кореляційний аналіз між змінними містив кореляцію Пірсона для нормально розподілених безперервних змінних і кореляцію Спірмена для змінних, що не відповідають критеріям нормального розподілу. Багатовимірна модель умовної логістичної регресії була побудована з використанням значущих змінних, визначених в одновимірному аналізі. Множинні порівняння були проаналізовані за допомогою ANOVA. Вважалося, що двостороннє значення $p<0.05$ свідчить про відмінності статистичної значущості в усіх аналізах.

Результати роботи

Основні характеристики пацієнтів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Основні характеристики хворих на АГ

Параметри	АГ з ГЛШ (n=33)	АГ без ГЛШ (n=27)	p-value
Вік, роки	69.52±2.13	57.37±19.3	0.0043
Стать чол. %	19 (57.6%)	17 (63.0%)	0.6710
Тривалість АГ, роки	5.0(4.0;5.0)	2.0(0;5.0)	0.0030
Куріння, %	7(21.2%)	5(18.5%)	0.7947
SCORE 2 / SCORE OP, %	11.00(7.10;12.00)	7.5(7.00;12.00)	0.1069
Креатинін, ммоль/л	105.00(79.0;124.0)	93.0(84.0;112.0)	0.1647
Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм.рт.ст	140.0(140.0;140.0)	140.0(140.0;150.0)	0.4397
Діастолічний артеріальний тиск АТ (ДАТ), мм.рт.ст	80.0(70.0;90.0)	80.0(80.0;90.0)	0.3687
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м²	26.8(25.1;34.1)	28.4(21.3;37.1)	0.4803
sST2, нг/мл	23.35±7.77	10.11(8.12;10.96)	0.0000
Галектин-3, нг/мл	36.42±13.25	26.46±13.35	0.0315
КДР ЛП, см	4.3(4.0;4.7)	3,3(3,0;4,0)	0.0000
КДР ЛШ, см	5.65±0.72	4.2(4.0;4.5)	0.0000
ТЗСЛШд, см	1.2(1.0;1.2)	0.93±0.14	0.0000
МШПд, см	1.2(1.1;1.3)	1.0(0.9;1.1)	0.0001
КДР ПШ, см	2.3(2.2;2.5)	2.2(1.9;2.3)	0.0525
ФВ ЛШ, %	54.7±1.31	60(50.0;63.0)	0.1787
ІММЛШ, г/м²	148.1±4.36	77.6(68.0;82.14)	0.0000

Wall thickness at end-diastole (PWd), InterVentricular Septal thickness at end-diastole (IVSd), Left Ventricular Mass (LVM), Left Ventricular Mass Index (LVMI) and Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF).

LVMI was calculated using the following equations:

LVMI=LVM / body surface area

LVM was calculated by the Devereux formula:

LVM (g)= 0.8{1.04[([LVEDD + IVSd + + PWd]3 - LVEDD3)]} + 0.6.

Patients were stratified into two groups based on the LVMI: the first group exhibited LVH (LVMI exceeding 115 g/m² for men and 90 g/m² for women), and the second group demonstrated normal LVMI values. Consequently, the study included 33 patients with AH and LVH, as well as 27 patients with AH without LVH.

Venous blood samples from patients were taken on the 5–7th day after hospitalization, centrifuged, and blood serum was separated for experiments. sST2 and Gal-3 levels were determined using the immunoenzymatic method on the Presage® ST2 Assay analyzer, employing ELISA test systems (Abcam, Cambridge, UK) [12].

Statistical analysis of the obtained results was performed using the licensed software Statistica® 18.0 from StatSoft Inc. (USA). Quantitative data are presented as mean and standard deviation (M±SD) or the median and 25 and 75 percentiles (IQR; QR3-QR1). Group comparisons for continuous variables were made using independent group t-tests for normally distributed data; otherwise, the Mann-Whitney test was applied. To assess the diagnostic value of the HF marker, a receiver operating characteristic (ROC) curve was generated, and the area under the curve (AUC) was calculated. Correlation analysis between variables involved Pearson's correlation for normally distributed continuous variables and Spearman's correlation for variables not meeting normal distribution criteria. A multivariate conditional logistic regression model was constructed using significant variables identified in univariate analysis. Multiple comparisons were analyzed by ANOVA. For all analyses, a two-tailed P value of <0,05 was considered indicative of statistically significant differences.

Results

Baseline characteristics of patient groups are presented in Table 1.

Table 1

Baseline characteristics of study patients with AH

Variables	AH and LVH (n=33)	AH without LVH (n=27)	p-value
Age, yrs	69.52±2.13	57.37±19.3	0.0043
Sex, male, %	19 (57.6%)	17 (63.0%)	0.6710
Duration of AH, yrs	5.0(4.0;5.0)	2.0(0;5.0)	0.0030
Smoking tobacco, %	7(21.2%)	5 (18.5%)	0.7947
SCORE 2/SCORE OP, %	11.00 (7.10;12.00)	7.5 (7.00;12.00)	0.1069
Creatinine, μmol/L	105.00 (79.0;124.0)	93.0 (84.0;112.0)	0.1647
Systolic blood pressure (SBP), mmHg	140.0 (140.0;140.0)	140.0 (140.0;150.0)	0.4397
Diastolic blood pressure (DBP), mmHg	80.0 (70.0;90.0)	80.0 (80.0;90.0)	0.3687
Body mass index (BMI), kg/m^2	26.8 (25.1;34.1)	28.4 (21.3;37.1)	0.4803
sST2, ng/ml	23.66 (17.90;30.01)	10.11(8.12;10.96)	0.0000
Gal-3, ng/ml	36.42±13.25	26.46±13.35	0.0315
LAD, cm	4.3 (4.0;4.7)	3.3 (3.0;4.0)	0.0000
LVEDD, cm	5.65±0.72	4.2 (4.0;4.5)	0.0000
PWd, cm	1.2 (1.0;1.2)	1.0 (0.8;1.0)	0.0000
IVSd, cm	1.2 (1.1;1.3)	1.0 (0.9;1.1)	0.0001
RVEDD, cm	2.3 (2.2;2.5)	2.2 (1.9;2.3)	0.0525
LVEF, %	54.7±1.31	60 (50.0;63.0)	0.1787
LVMI, g/m^2	148.1±4.36	77.6 (68.0;82.14)	0.0000

Пацієнти з діагностованою ГЛШ були суттєво старші (p=0.0043) і мали більшу тривалість АГ (p=0.0030). У них виявлено вірогідно вищий рівень sST2 (p=0.0000) та профібротичного маркера Gal-3 (p=0,0315). Пацієнти не відрізнялися за рівнем креатиніну і були з однаковою частотою курцями тютюну. Серцево-судинний ризик, розрахований за бальною шкалою, в обох групах також вірогідно не відрізнявся.

У ході кореляційного аналізу виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІММЛШ зі значеннями sST2 (r=0.6397; p=0.000) і Gal-3 у сироватці крові (r=0.5113; p=0,001), рис. 1.

Співвідношення таких геометричних параметрів серця, як ТЗСЛШд, МШПд та КДР ЛП, КДР ЛШ також помірно корелювали зі значеннями sST2 та галектину-3 у пацієнтів з АГ. Зокрема, виявлено кореляції між рівнем sST2 та ТЗСЛШд (r=0.5086; p=0.000), МШПд (r=0.5329; p=0.000), КДР ЛП (r=0.4636; p=0.000) і КДР ЛШ (r=0.5165; p=0.000). Також виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем Gal-3 та КДР ЛП (r=0.4430; p=0.007), КДР ЛШ (r=0.3514; p=0.036), МШПд (r=0.3596; p=0.031). Не було виявлено кореляції між рівнем Gal-3 та ТЗСЛШд (r=0.3007; p=0.19). Показники САТ і ДАТ, а також креатиніну не корелювали з показниками sST2 і галектину-3. Водночас виявлено специфічну залежність від віку (табл. 2).

За допомогою дисперсійного аналізу ANOVA було проаналізовано вплив декількох факторів, а саме віку та ГЛШ, на значення показників розчинного ST2 та Gal-3. Вплив обох факторів на залежну змінну був виявлений для sST2 (p=0.0000), але не для галектину-3 (p=0.1989), рис. 2.

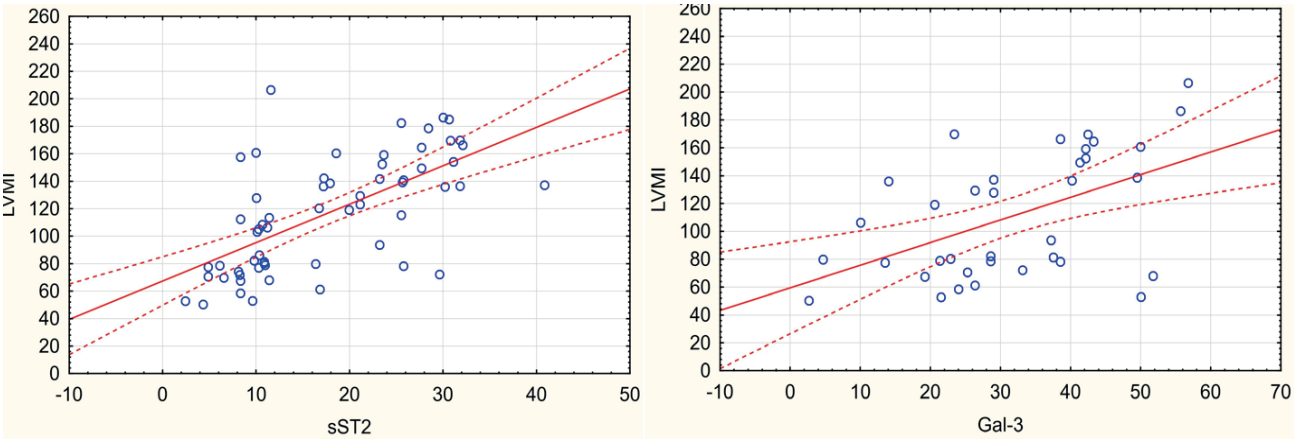

Рисунок 1. Матриці кореляційного зв'язку ІММЛШ зі значеннями sST2 і Gal-3 у пацієнтів з АГ

Таблиця 2

Кореляції клінічних/ехокардіографічних показників із рівнями sST2 і Gal-3

Показники	r, sST2, нг/мл	p-value	r, Gal-3, нг/мл	p-value
Вік, роки	0.4424	0.0000	0.3847	0.006
САТ, мм.рт.ст	-0.1490	0.193	0.0443	0.762
ДАТ, мм.рт.ст	-0.0521	0.651	0.1473	0.313
ІМТ, кг/м^2	0.1900	0.142	0.2258	0.075
Креатинін, ммоль/л	0.1414	0.189	0.008	0.995
КДР ЛП, см	0.4636	0.0000	0.4430	0.007
КДР ЛШ, см	0.5165	0.0000	0.3514	0.036
ТЗСЛШд, см	0.5086	0.0000	0.3007	0.19
МШПд, см	0.5329	0.0000	0.3596	0.031
КДР ПШ, см	0.2884	0.025	0.1102	0.525
ІММЛШ, g/m2	0.6397	0.0000	0.5113	0.001

Patients diagnosed with LVH were significantly older (p=0.0043) and presented a longer duration of AH (p=0.0030). They marked substantially higher levels of sST2 (p=0.0000) and profibrosis marker Gal-3 (p=0.0315). Patients did not differ in creatinine level and were tobacco smokers with the same frequency. The cardiovascular risk calculated by the score scale in both groups was also not significantly different.

During the correlation analysis, a direct correlation of LVMI with the values of sST2 (r=0.6397; p=0.000) and Gal-3 in blood serum (r=0.5113; p=0.001) was revealed (Fig. 1).

Ratios of cardiac geometric parameters such as PWd, IVSd, and LAD, LVEDD were also moderately correlated with sST2 and Gal-3 values in hypertensive patients. In particular, correlations were found between the level of sST2 and PWd (r=0.5086; p=0.000), IVSd (r=0.5329; p=0.000), LAD (r=0.4636; p=0.000) and LVEDD (r =0.5165; p=0.000). Direct correlations were also found between Gal-3 level and LAD (r=0.4430; p=0.007), LVEDD (r=0.3514; p=0.036), IVSd (r=0.3596; p=0.031). There was no correlation between Gal-3 level and PWd (r=0.3007; p=0.19). DBP, SBP, and creatinine values did not correlate with the values of sST2 and Gal-3. At the same time, a specific dependence on age was revealed (Table 2).

Using ANOVA analysis of variance, the impact of several factors, namely age and LVH, on the values of soluble ST2 and Gal-3 indicators was analyzed. The influence of both factors on the dependent variable was found for sST2 (p=0.0000) but not for Gal-3 (p=0.1989) (Fig. 2).

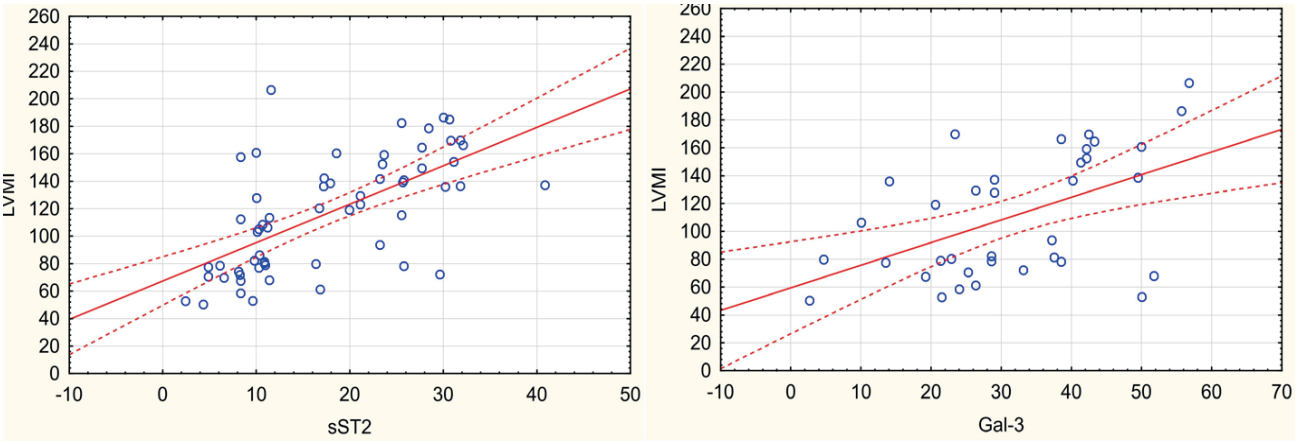

Figure 1. Correlation matrices of LVMI with sST2 and Gal-3 levels in patients with arterial hypertension

Table 2

Correlation of clinical/echocardiographic parameters with sST2 and Gal-3 level

Variables	r, sST2, ng/ml	p-value	r, Gal-3, ng/ml	p-value
Age, yr	0.4424	0.0000	0.3847	0.006
SBP, mmHg	-0.1490	0.193	0.0443	0.762
DBP, mmHg	-0.0521	0.651	0.1473	0.313
BMI, kg/m^2	0.1900	0.142	0.2258	0.075
Creatinine	0.1414	0.189	0.008	0.995
LAD, cm	0.4636	0.0000	0.4430	0.007
LVEDD, cm	0.5165	0.0000	0.3514	0.036
PWd, cm	0.5086	0.0000	0.3007	0.19
IVSd, cm	0.5329	0.0000	0.3596	0.031
RVEDD, cm	0.2884	0.025	0.1102	0.525
LVMI, g/m2	0.6397	0.0000	0.5113	0.001

Для розрахунку площі під кривою (AUC) та оцінки діагностичної цінності sST2 в діагностиці ГЛШ була побудована ROC-крива (рис. 3). При обраному рівні sST2 17.0 нг/мл точність запропонованого методу становила 88.33%, чутливість – 84.85%, специфічність – 92.59%, ППЗ (позитивне прогностичне значення) – 93.33%, НПЗ (негативне прогностичне значення) – 83.33%.

При обраному рівневі Gal-3 29.0 нг/мл точність запропонованого методу становила 72.22%, чутливість – 73.68%, специфічність – 70.59%, ППЗ — 73.68%, НПЗ – 70.59%.

Обговорення

Сьогодні вкрай важливою проблемою громадського здоров'я є прогнозування та своєчасна рання діагностика СН на основі малоінвазивних і доступних прогностичних біомаркерів. Розчинний ST2 разом із галектином-3 є параметрами, визначеними американськими експертами як багатонадійні маркери, використовувані для прогнозування госпіталізації та смерті пацієнтів із СН [12].

Збільшення рівня sST2 у сироватці крові було підтверджене низкою досліджень за участю пацієнтів із очевидною СН, хоча конкретні значення цього показника для прогнозування та діагностики СН можуть різнитися. Мета-аналіз, проведений Tianyi Zhang, що охоплював 16 досліджень, засвідчив вірогідний зв'язок між рівнем sST2 і СН. Для сироваткового sST2 з пороговим зна-

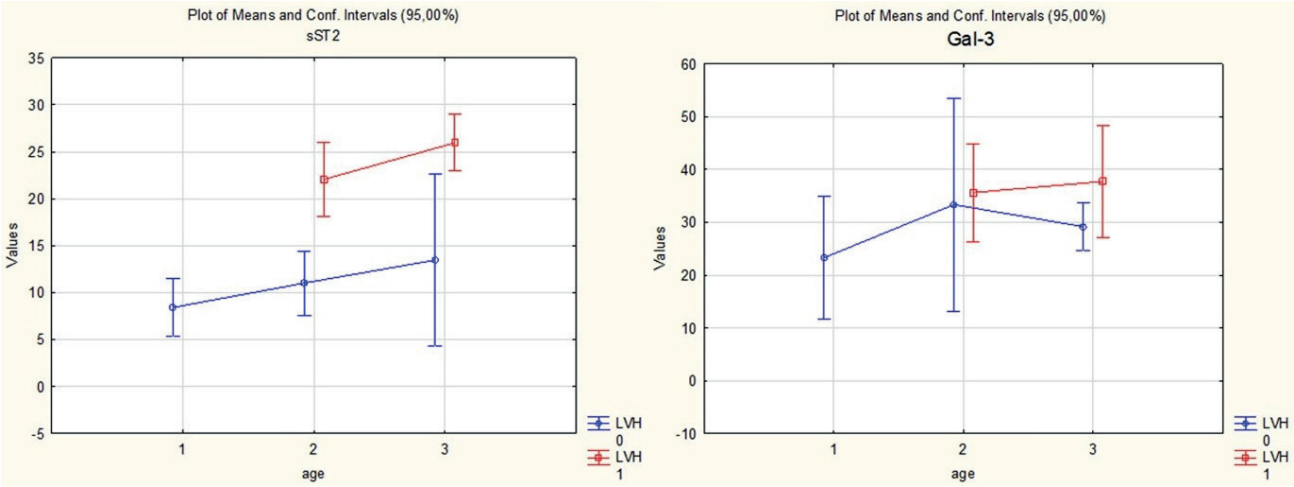

Рисунок 2. Діаграми середніх значень та довірчих інтервалів. Інтервали для параметрів sST2 (ліворуч), Gal-3 (праворуч) та віку (1 = вік < 45, 2 = вік 45 - 74, 3 = вік > 75), ГЛШ (червоний = з ГЛШ, синій = без ГЛШ) у пацієнтів з АГ

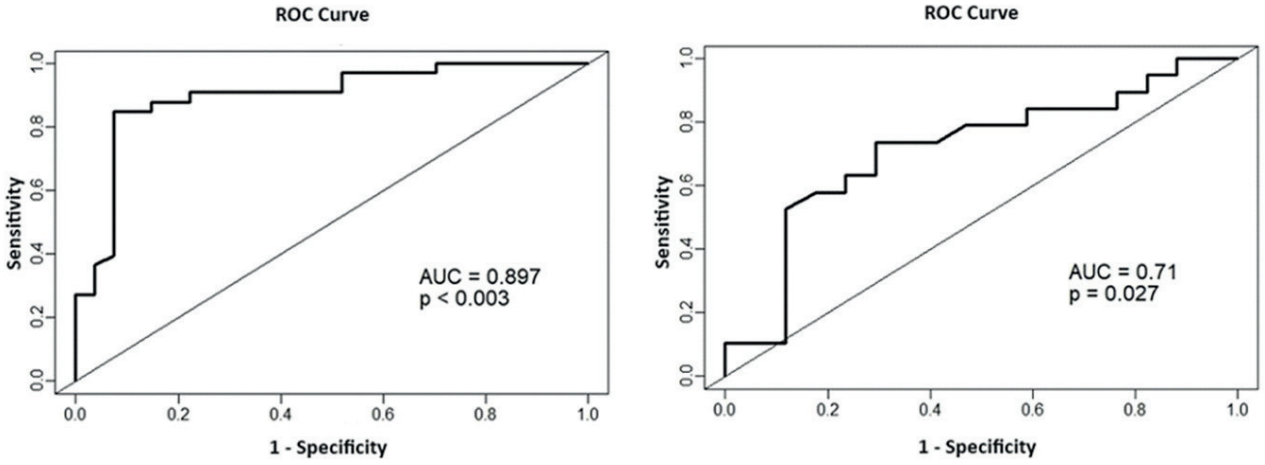

Рисунок 3. ROC-криві оцінки діагностичної цінності sST2 (ліворуч) і Gal-3 (праворуч) в діагностиці гіпертрофії ЛШ

A ROC-curve was drawn to calculate the area under the curve (AUC) and assess the diagnostic value of sST2 in the diagnosis of LVH (Fig. 3). At the selected sST2 level of 17.0 ng/ml, the accuracy of the proposed method was 88.33%, sensitivity 84.85%, specificity – 92.59%, PPV (positive prognostic value – 93.33%, NPV (negative prognostic value) – 83.33%.

The ROC curve for calculating AUC to estimate the GAL-3 diagnostic value in LVH diagnostics is shown in Figure 3.

At the selected Gal-3 level of 29.0 ng/ml, the accuracy of the proposed method was 72.22%, sensitivity 73.68%, specificity 70.59%, PPV 73.68%, and NPV – 70.59%.

Discussion

Predicting and timely diagnosing HF, relying on minimally invasive and readily available prognostic biomarkers, constitutes a critical challenge in public health today. American experts identify soluble ST2 and Gal-3 as promising markers with potential utility in predicting hospitalization and mortality in HF patients [12].

An elevation in the blood serum level of sST2 has been consistently observed in various studies involving patients with overt HF. However, specific values of this indicator for predicting and diagnosing HF may vary. A meta-analysis conducted by Tianyi Zhang, incorporating 16 studies, demonstrated a significant association between sST2 levels and HF. For serum sST2

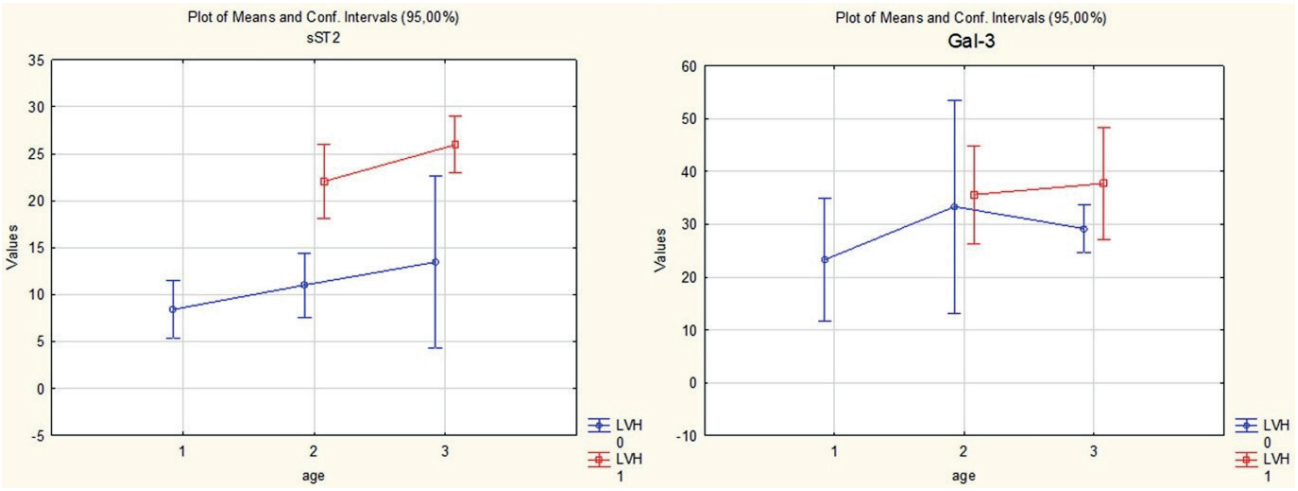

Figure 2. Diagrams of mean values and confidence intervals. Intervals are shown for sST2 (left), Gal-3 (right), and age categories (1 = age < 45, 2 = age 45–74, 3 = age > 75); left ventricular hypertrophy (red = with LVH, blue = without LVH) in patients with arterial hypertension

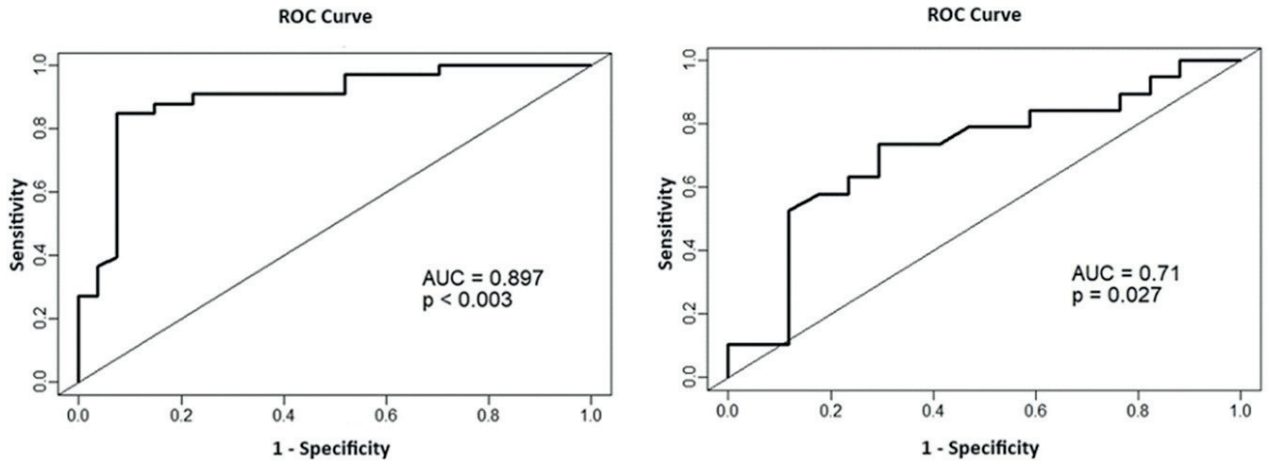

Figure 3. ROC curves evaluating the diagnostic value of sST2 (left) and Gal-3 (right) in the detection of left ventricular hypertrophy

ченням 27.4742 нг/мл AUC становила 0.963 (p=0.000, 95% ДІ=0.947-0.979) з чутливістю 0.946 і специфічністю 1.000 [13]. В іншому дослідженні (PRIDE) прогностично значуща точка відсікання для ST2 була визначена на рівні 0.20 нг/мл [14]. У дослідженні за участю 1141 пацієнта з хронічною СН підвищений рівень sST2 35 нг/мл в амбулаторних пацієнтів був тісно пов'язаний з показниками тяжкої СН [15; 16]. У кількох дослідженнях був виявлений зв'язок між рівнем sST2 і структурними змінами в серці. Рівень sST2 корелював з ФВЛШ, розрахунковим систолічним тиском правого шлуночка, гіпокінезом ЛШ, асоціювався з показниками діастолічної дисфункції [17], ремоделюванням лівого шлуночка [18]. Крім того, у когорті з 210 осіб з гіпертензією чутливість розчинного ST2 у диференціації концентричної гіпертрофії від нормальної геометрії становила 68.2%, а специфічність – 88.2% при пороговому рівні 17.4 нг/мл [19].

Результати нашого дослідження дуже схожі на результати інших таких досліджень, що вивчали взаємозв'язок між лабораторними маркерами та ГЛШ для розчинного ST2. Однак це не стосувалося значень галектину-3. Взаємозв'язок між Gal-3 і параметрами серцевої функції залишається суперечливим. Аналогічно, у когорті з 232 пацієнтів зі стабільною хронічною СН рівень Gal-3 плазми був тісно пов'язаний із несприятливими подіями. Аналіз ROC-кривої виявив AUC 0.612 (0.538-0.685), p=0.004 для галектину-3 при рівні 17.72 нг/мл [20]. Дослідження Diast-CHF надало суттєву інформацію щодо ролі галектину-3 в діагностиці та прогнозуванні СН зі збереженою ФВ (HFpEF). У порівняльному аналізі Gal-3 і NT-proBNP було виявлено, що рівень галектину-3 ≥13.4 нг/мл перевершує рівень NT-proBNP ≥220/660 пг/мл з чистим поліпшенням класифікації (NRI) 0.22 (z=3.96, p<0.001) для діагностики HFpEF на початковому етапі. Крім того, під час спостереження у пацієнтів без HFpEF на початковому рівні та з вмістом Gal-3 ≥13.4 нг/мл випадкова HFpEF розвивалася значно частіше, ніж у пацієнтів з рівнем галектину-3 <13.4 (p<0001) [11].

При відносно низьких рівнях sST2 ми спостерігали суттєво вищі рівні Gal-3 у тих самих пацієнтів. Така різниця може бути пов'язана з тим, що sST2 і Gal-3 залучені до різних патологічних процесів ремоделювання міокарда. На нашу думку, визначення обох маркерів є діагностично цінним і відображає різні аспекти патогенезу патологічного ремоделювання серця. sST2 блокує антигіпертрофічні ефекти IL-33, діючи як розчинний рецептор-приманювач. Тим часом галектин-3 продукується фібробластами та макрофагами в ділянках фіброзу міокарда. Важливо також зазначити, що ми проводили це дослідження в постковідний період, коли більшість пацієнтів одужали від коронавірусної хвороби і цей факт теж варто враховувати при інтерпретації показників маркерів фіброзу.

У висновках: вимірювання біомаркерів sST2 та галектину-3 дає можливість оцінити гіпертрофію лівого шлуночка та слугує додатковим інструментом в оцінці серцевої дисфункції, вказуючи на різні напрями її розвитку.

Перспективи майбутніх досліджень. Перспективним напрямом є дослідження нових молекул, зокрема sST2 та галектину-3, які є маркерами ураження серцево-судинної системи. Однак на їх концентрацію може впливати низка факторів, які потребують подальших досліджень.

Подяка. Висловлюємо подяку Cedars-Sinai Medical Center's International Research and Innovation in Medicine Program, and the Association for Regional Cooperation in the Fields of Health, Science and Technology (RECOOP HST Association) за надану підтримку.

Список літератури

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.]. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
2. Masenga SK, Kirabo A. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1205475. Published 2023 Jun 5. doi:10.3389/fcvm.2023.1205475.

with an ST2 cutoff of 27.4742 ng/ml, the AUC was 0.963 (p=0.000, 95% CI=0.947–0.979) with a sensitivity of 0.946 and a specificity of 1.000 [13]. In another study (PRIDE), the prognostically significant cutoff point for ST2 was determined to be 0.20 ng/ml [14]. In a study involving 1,141 patients with chronic HF, an elevated sST2 level of 35 ng/ml in outpatients was strongly associated with indicators of severe HF [15; 16]. Several studies highlighted the association between sST2 levels and structural changes in the heart. sST2 levels correlated with LVEF, estimated right ventricular systolic pressure, LV hypokinesis, associated with indicators of diastolic dysfunction [17], and left ventricular remodeling [18]. Furthermore, in a cohort of 210 hypertensive subjects, the sensitivity of soluble ST2 in differentiating concentric hypertrophy from normal geometry was 68.2%, and the specificity was 88.2% at a threshold level of 17.4 ng/ml [19].

The results of our study are very similar to the findings of other similar studies examining the relationship between laboratory markers and LVH for soluble ST2. However, this did not apply to the values of Gal-3. The relationship between Gal-3 and the parameters of cardiac function remains controversial. Similarly, in a cohort of 232 patients with stable chronic HF, plasma Gal-3 levels were strongly associated with adverse events. ROC curve analysis revealed an AUC of 0.612[0.538–0.685], p=0.004 for Gal-3 at levels of 17.72 ng/ml [20]. The Diast-CHF study has contributed substantial information regarding the role of Gal-3 in the diagnosis and prognosis of HFpEF. In a head-to-head comparison between Gal-3 and NT-proBNP, a Gal-3 level of ≥13.4 ng/ml was found to be superior to NT-proBNP levels of ≥220/660 pg/ml with a Net Reclassification Improvement (NRI) of 0.22 (z=3.96, p<0.001) for the diagnosis of HFpEF at baseline. Furthermore, during follow-up, patients without HFpEF at baseline and a Gal-3 level ≥13.4 ng/ml developed incident HFpEF significantly more frequently than patients with Gal-3 <13.4 (p<0.001) [11].

At relatively low levels of sST2, we observed significantly higher Gal-3 levels in the same patients. This difference may be related to the fact that sST2 and Gal-3 are involved in distinct pathological processes of myocardial remodeling. Determining both markers is diagnostically valuable and reflects different aspects of the pathogenesis of pathological cardiac remodeling. sST2 blocks the antihypertrophic effects of IL-33 by acting as a soluble decoy receptor. Meanwhile, Gal-3 is produced by fibroblasts and macrophages in areas of myocardial fibrosis. It is also essential to consider that our study was conducted in the post-COVID period when most patients had recovered from coronavirus disease, which should be considered when interpreting fibrosis markers.

In conclusion: The measurement of sST2 and galectin-3 biomarkers enables the assessment of left ventricular hypertrophy and serves as an additional tool in evaluating cardiac dysfunction, indicating different directions of its development.

Prospects for further research. The study of new molecules, particularly sST2 and galectin-3, which act as markers of cardiovascular system damage, is a promising direction. However, the concentration of these markers can be influenced by a number of factors that require further research.

Acknowledgment: We thank Cedars-Sinai Medical Center's International Research and Innovation in Medicine Program and the Association for Regional Cooperation in the Fields of Health, Science and Technology (RECOOP HST Association) for their support.

References

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.]. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
2. Masenga SK, Kirabo A. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1205475. Published 2023 Jun 5. doi:10.3389/fcvm.2023.1205475.

3. Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, Haddad F, Spiekerkoetter E. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:886553. Published 2022 May 6. doi:10.3389/fcvm.2022.886553.
4. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1696-1706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
5. Ojji D, Libhaber E, Lamont K, Thienemann F, Sliwa K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(2):296-304. doi:10.21037/cdt.2019.09.10.
6. Wang Z, Pan X, Xu H, et al. Serum Soluble ST2 Is a Valuable Prognostic Biomarker in Patients With Acute Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:812654. Published 2022 Feb 9. doi:10.3389/fcvm.2022.812654.
7. Pokrovska NK, Sklyarova HE, Denysenko NV, Fomenko IS, Sklyarov EY, Kobylinska LI. Prognostic value of sST2 and vWF determination in blood serum in patients with arterial hypertension and COVID-19. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2023;3(97):5-13. doi:10.25040/ecpb2023.03.005.
8. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):379. Published 2018 Jan 26. doi:10.3390/ijms19020379.
9. Zaborska B, Sikora-Frąc M, Smarż K, et al. The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13111. Published 2023 Aug 23. doi:10.3390/ijms241713111.
10. Wang X, Gaur M, Mounzih K, et al. Inhibition of galectin-3 post-infarction impedes progressive fibrosis by regulating inflammatory profibrotic cascades. *Cardiovasc Res*. 2023;119(15):2536-2549. doi:10.1093/cvr/cvad116.
11. Trippel TD, Mende M, Düngen HD, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):829-841. doi:10.1002/ehf2.13174.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
13. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:697837. Published 2021 Jul 23. doi:10.3389/fcvm.2021.697837.
14. Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, Metra M, Januzzi JL, Inciardi RM. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(11):468. Published 2023 Nov 17. doi:10.3390/jcdd10110468.
15. Aimo A, Maisel AS, Castiglione V, Emdin M. sST2 for Outcome Prediction in Acute Heart Failure: Which Is the Best Cutoff? *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):478-479. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.527.
16. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625-643. doi:10.1007/s10741-021-10105-w.
17. Sciatti E, Merlo A, Scangiuzzi C, et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *J Clin Med*. 2023;12(12):3970. Published 2023 Jun 11. doi:10.3390/jcm12123970.
18. Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.001.
19. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, Lacerda L, Adeyemi O, Sliwa K. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(12):899-904. doi:10.1111/jch.12205.
20. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Ann Transl Med*. 2014;2(9):86. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.10.

3. Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, Haddad F, Spiekerkoetter E. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target. Front Cardiovasc Med. 2022;9:886553. Published 2022 May 6. doi:10.3389/fcvm.2022.886553.
4. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. J Am Coll Cardiol. 2018;71(15):1696-1706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
5. Ojji D, Libhaber E, Lamont K, Thienemann F, Sliwa K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. Cardiovasc Diagn Ther. 2020;10(2):296-304. doi:10.21037/cdt.2019.09.10.
6. Wang Z, Pan X, Xu H, et al. Serum-soluble ST2 Is a Valuable Prognostic Biomarker in Patients With Acute Heart Failure. Front Cardiovasc Med. 2022;9:812654. Published 2022 Feb 9. doi:10.3389/fcvm.2022.812654.
7. Pokrovska NK, Sklyarova HE, Denysenko NV, Fomenko IS, Sklyarov EY, Kobylinska LI. Prognostic value of sST2 and vWF determination in blood serum in patients with arterial hypertension and COVID-19. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2023;3(97):5-13. doi:10.25040/ecpb2023.03.005.
8. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. Int J Mol Sci. 2018;19(2):379. Published 2018 Jan 26. doi:10.3390/ijms19020379.
9. Zaborska B, Sikora-Frąc M, Smarż K, et al. The Role of Galectin-3 in Heart Failure – The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential – Where Do We Stand? Int J Mol Sci. 2023;24(17):13111. Published 2023 Aug 23. doi:10.3390/ijms241713111.
10. Wang X, Gaur M, Mounzih K, et al. Inhibition of galectin-3 post-infarction impedes progressive fibrosis by regulating inflammatory profibrotic cascades. Cardiovasc Res. 2023;119(15):2536-2549. doi:10.1093/cvr/cvad116.
11. Trippel TD, Mende M, Düngen HD, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. ESC Heart Fail. 2021;8(2):829-841. doi:10.1002/ehf2.13174.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
13. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:697837. Published 2021 Jul 23. doi:10.3389/fcvm.2021.697837.
14. Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, Metra M, Januzzi JL, Inciardi RM. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role Beyond B-Type Natriuretic Peptide. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(11):468. Published 2023 Nov 17. doi:10.3390/jcdd10110468.
15. Aimo A, Maisel AS, Castiglione V, Emdin M. sST2 for Outcome Prediction in Acute Heart Failure: Which Is the Best Cutoff? J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):478-479. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.527.
16. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. Heart Fail Rev. 2022;27(2):625-643. doi:10.1007/s10741-021-10105-w.
17. Sciatti E, Merlo A, Scangiuzzi C, et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. J Clin Med. 2023;12(12):3970. Published 2023 Jun 11. doi:10.3390/jcm12123970.
18. Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. Indian Heart J. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.001.
19. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, Lacerda L, Adeyemi O, Sliwa K. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(12):899-904. doi:10.1111/jch.12205.
20. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. Ann Transl Med. 2014;2(9):86. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.10.