



СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 В ГЕНЕЗЕ, ТЕЧЕНИИ И ИСХОДАХ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Р.Э. Ибрагимова¹, Е.А. Захарьян²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; ² Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295006

Основные положения

• В статье обобщены данные о влиянии фактора роста и дифференцировки 15 на генез, течение и исходы патологий сердечно-сосудистой системы. Представленный анализ мнений экспертов позволяет приблизиться к ответу на актуальный в научном сообществе вопрос: способствует ли данный фактор прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний или выполняет протекторную функцию.

Резюме

Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15) – циркулирующий белок, связанный со множеством патологических процессов, в том числе выступающий маркером раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Экспрессия GDF-15 в значительной степени индуцируется в кардиомиоцитах после ишемии, реперфузии, перегрузки давлением и механического растяжения, что позволяет использовать его для диагностики субклинического коронарного атеросклероза, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. В данной работе представлен обзор исследований, посвященных определению диагностического спектра данного маркера. Также мы рассмотрели два взгляда на роль GDF-15 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии: способствование прогрессированию патологии или выполнение компенсаторной функции. Внедрение высокоспецифичных маркеров, в частности GDF-15, в клиническую практику может приводить к снижению рисков сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смертности пациентов.

Ключевые слова

Фактор роста и дифференцировки 15 • Эндотелиальная дисфункция • Сердечно-сосудистые события

Поступила в редакцию: 07.04.2023; поступила после доработки: 27.05.2023; принята к печати: 19.06.2023

CURRENT VIEWS ON THE ROLE OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 IN THE GENESIS, COURSE AND OUTCOME OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

R.E. Ibragimova¹, E.A. Zakharyan²

¹ Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341; ² Institute “S.I. Georgievsky Medical Academy” of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Vernadsky Crimean Federal University”, 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation, 295006

Highlights

• The article summarizes the data on the influence of growth and differentiation factor 15 on the genesis, course and outcomes of cardiovascular system pathologies. The presented analysis of experts' opinions allows to approach the answer to the question, which is topical in the scientific community: whether this factor promotes the progression of cardiovascular diseases or performs a protective function.

Для корреспонденции: Регина Энверовна Ибрагимова, irregina.2000@mail.ru; адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295006

Corresponding author: Regina E. Ibragimova, irregina.2000@mail.ru; address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation, 295006

Abstract

Growth and differentiation factor 15 (GDF-15) is a circulating protein and is associated with a variety of pathological processes, including being a marker of endothelial dysfunction. GDF-15 expression is upregulated in cardiomyocytes after ischemia, reperfusion, pressure overload and mechanical stretch, allowing it to be used for the diagnosis of subclinical coronary atherosclerosis, arterial hypertension and heart failure. This paper presents a review of studies that have focused on the diagnostic spectrum of this marker. We also considered two perspectives on the role of GDF-15 in the pathogenesis of cardiovascular disease: as a factor contributing to pathology progression or as performing a compensatory function? The introduction of highly specific markers, in particular GDF-15, into clinical practice may help to reduce the risk of cardiovascular complications, disability and mortality.

Keywords

Growth and differentiation factor-15 • Endothelial dysfunction • Cardiovascular events

Received: 07.04.2023; received in revised form: 27.05.2023; accepted: 19.06.2023

Список сокращений

GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15

Введение

Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15) представляет собой циркулирующий белок, связанный со множеством патологических процессов, включая ожирение, диабет, метаболический синдром, сердечную недостаточность, атеросклероз, воспалительные заболевания и рак [1–4]. Открытый в 1990 г., GDF-15 является стресс-индуцированным цитокином и членом суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [5]. За последние десятилетия во многих исследованиях выявлена корреляция между GDF-15 и легочной гипертензией [6], острым коронарным синдромом [7], инфарктом миокарда [8], диабетической кардиомиопатией [9], фибрилляцией предсердий [10] и воспалением [11]. Физиологически экспрессия GDF-15 наиболее выражена в плаценте и простате, также определенная концентрация отмечена в мочевом пузыре, почках, толстой кишке, желудке, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе и эндометрии. В условиях стресс-индукции кардиомиоциты, адипоциты, макрофаги, эндотелиальные и сосудистые гладкомышечные клетки также способны к экспрессии GDF-15 [12].

Цель исследования – изучение роли GDF-15 в диагностике и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Роль GDF-15 в развитии патологий сердечно-сосудистой системы

Ряд исследователей указывают на то, что GDF-15, выступая членом семейства TGF- β , активирует SMAD-путь (рис. 1) [13, 14]: индуцирует ангиогенез и пролиферацию, оказывает иммуносупрессивный эффект, а также подавляет хемотаксис в нейтрофилах [15]. Будучи стресс-индуцированным белком,

GDF-15 экспрессируется в ответ на различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин 1 β (IL-1 β), TNF- α , ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), TGF- β и опухолевый супрессорный белок p53 [16, 17]. Экспрессия GDF-15 в значительной степени индуцируется в кардиомиоцитах после ишемии, реперфузии, перегрузки давлением и механического растяжения: повышенная экспрессия наблюдалась в сердце человека через несколько часов после инфаркта миокарда и оставалась таковой в миокарде в течение нескольких дней, кардиомиоциты в пограничной зоне инфаркта были определены как основной источник GDF-15 [16].

В условиях гипергликемии увеличенное образование реактивных форм кислорода (ROS) приво-

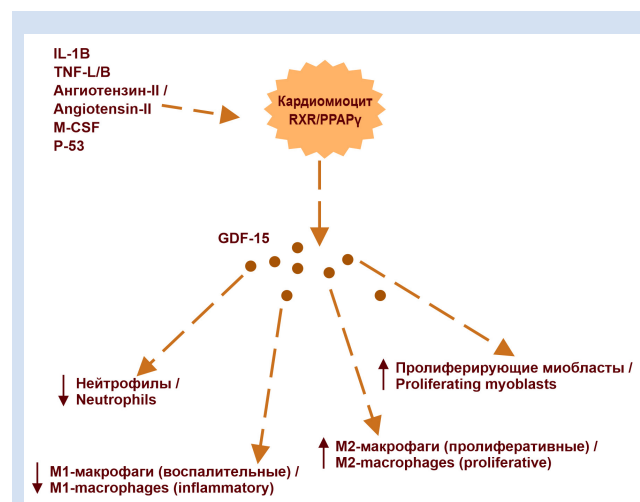


Рисунок 1. Действие GDF-15 в ответ на стресс-стимулы

Примечание: GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов; TNF – фактор некроза опухоли.

Figure 1. The effects of GDF-15 in response to stress
Note: GDF-15 – growth and differentiation factor 15; IL-1 β – interleukin-1 beta; M-CSF – macrophage colony-stimulating factor; TNF – tumor necrosis factor.

дит к клеточным повреждениям и может вызвать апоптоз с помощью ингибирования пути PI3K/Akt/eNOS/NO и активации пути NF-κB/JNK/caspase-3 (рис. 2) [18]. J. Li и коллеги [19] утверждают, что повышенное содержание GDF-15 защищает эндотелиальные клетки от индуцированного гипергликемией клеточного повреждения посредством активации сигнального пути PI3K/Akt/eNOS и ослабления активации NF-κB/JNK. Продукция оксида азота была значительно ниже в клетках, трансфицированных GDF-15, что позволило сделать вывод о его защитной функции в отношении апоптоза клеток через путь PI3K/Akt/eNOS. Однако обратный эффект осуществляется посредством сигнального пути ERK1/2, при котором гипергликемия увеличивает экспрессию и секрецию GDF-15, что модулирует апоптоз клеток по принципу отрицательной обратной связи [19]. Так какую роль играет GDF-15: способствует прогрессированию патологии или выполняет протекторную функцию?

GDF-15 и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний

Атеросклероз – мультифакторное заболевание, поражающее различные органы, в частности сердце, мозг и систему периферических артерий, в связи с чем ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых событий. GDF-15 выступает независимым фактором риска развития атеросклероза [20, 21]. Как известно, его продукция стимулируется провоспалительными стимулами, являющимися частью патогенеза атеросклероза: по данным эпидемиологических исследований, повышенный уровень GDF-15 в сыворотке крови тесно коррелировал с ухудшением и отрицательным прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22–24]. L. Lind и коллеги [25] оценивали толщину интимы – меди и

бляшки в сонной артерии с помощью ультразвукового исследования и обнаружили, что доля утолщенных атеросклеротических бляшек по обеим сторонам сонной артерии увеличивалась с ростом уровня GDF-15. A. Rohatgi и соавт. [22] указывают на то, что GDF-15 независимо и положительно коррелировал с субклиническим коронарным атеросклерозом и смертностью. Группа авторов под руководством G.A. Bonaterra [26] определили роль GDF-15 в морфологии атеросклеротических бляшек, локализуемых в условиях гипоксии и низкого давления, у гиперхолестеринемических ApoE^{-/-} и GDF-15^{-/-} ApoE^{-/-} мышей, полученных путем скрещивания ApoE^{-/-} и GDF-15^{-/-} мышей. У GDF-15^{-/-} ApoE^{-/-} отмечено более выраженное уменьшение степени стеноза и повышение стабильности атеросклеротической бляшки за счет большего процента содержания гладкомышечных клеток, чем у ApoE^{-/-} мышей.

Пациенты с нестабильной бляшкой имеют высокий риск возникновения осложнений, в частности острого коронарного синдрома. В исследование А.А. Сабирзяновой и коллег [27] было включено 118 пациентов в возрасте до 70 лет с инфарктом миокарда с подъемом (STEMI) и без подъема сегмента ST (NSTEMI), которым помимо стандартных исследований проведено количественное измерение GDF-15 в первые 48 ч от начала клинической картины. Так, концентрация GDF-15 была выше у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, маркер положительно коррелировал с основными лабораторными маркерами повреждения миокарда и миокардиальной дисфункции – с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом и тропонином I. T. Kempf и соавт. [28] по результатам исследования пациентов с острым коронарным синдромом отметили, что для GDF-15 не определено подъема и спада, маркер оставался стабильным в течение 72 ч исследования в отличие от быстрого роста и падения натрийуретических пептидов, сердечного тропонина, что является неоспоримым преимуществом использования GDF-15.

В настоящее время оценка риска возможных сердечно-сосудистых событий включает клинические признаки, заключение электрокардиограммы, биомаркеры некроза (тропонины), ишемии (NT-промозговой натрийуретический пептид), воспалительную активность (С-реактивный белок) и почечную дисфункцию (клиренс креатинина) [29]. GDF-15 может выступить новым перспективным маркером. По результатам масштабного исследования FRISC-II, в котором оценены ранняя инвазивная и неинвазивная стратегии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST, обнаружено, что уровень GDF-15 при поступлении может определить выбор тактики лечения пациента: при значениях GDF-15 >1 800 нг/л инвазивная тактика лечения в наибольшей степени снижает

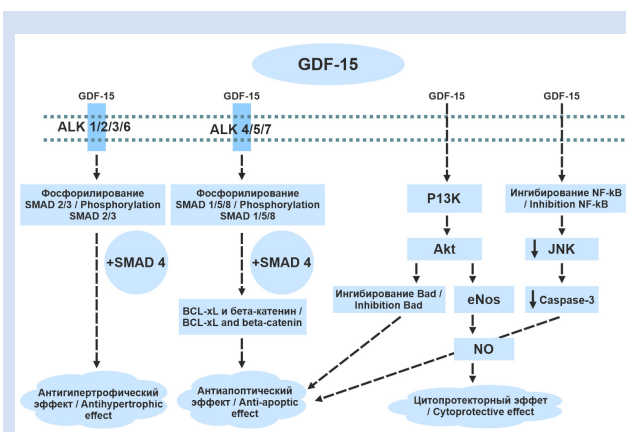


Рисунок 2. Молекулярный механизм действия GDF-15

Примечание: Akt – протеинкиназа B; ALK – киназа анапластической лимфомы; Bcl-xL – B-клеточная лимфома очень больших размеров; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15; JNK – jun-NH2-концевая киназа.

Figure 2. Molecular mechanism of action of GDF-15

Note: Akt – protein kinase B; ALK – anaplastic lymphoma kinase; Bcl-xL – B-cell lymphoma-extra large; eNOS – endothelial nitric oxide synthase; GDF-15 – growth and differentiation factor 15; JNK – jun-NH2-terminal kinase.

риск смерти или повторный инфаркт миокарда через 2 года, положительная корреляция также отмечена у больных с уровнем GDF-15 >1 200 нг/л. При значении <1 200 нг/л пациенты не извлекали пользы из рутинных инвазивных процедур [2]. Логично предположить, что если GDF-15 обладает протекторным эффектом, то динамика его нарастания должна быть обратно пропорциональна маркерам некроза и повреждения.

Результаты недавних исследований указывают на то [30], что существует значительная корреляция между артериальной гипертензией и аномальной экспрессией GDF-15, что позволяет предположить, что он участвует в ремоделировании органов, вызванном данным заболеванием. По результатам исследования PIVUS установлено, что чем выше уровень GDF-15, тем более выражены у пациентов ремоделирование миокарда и гипертрофия левого желудочка [25]. А.А. Сабирзянова и коллеги [27] отмечают, что при применении блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и ингибитора АПФ рамиприла, которые направлены на снижение эффектов ремоделирования, определено падение концентрации GDF-15.

Цитокиновая активация и перекисное окисление, стимулирующие продукцию GDF-15, являются звеньями патогенеза хронической сердечной недостаточности. Экспрессия GDF-15 происходит в ответ на повреждение ткани, такое как ишемия, перегрузка давлением, механическое растяжение, и коррелирует с выраженностью хронической сердечной недостаточности [31]. Высокие сывороточные уровни описанного маркера повышаются прямо пропорционально тяжести состояния больных хронической сердечной недостаточностью и известным неблагоприятным прогностическим маркерам, таким как функциональный класс, клиренс, повышение сывороточного уровня С-реактивного белка и мозгового натрийуретического гормона [32]. По данным О.М. Драпкина и соавт. [33], GDF-15 возрастает с прогрессированием стадии по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и функционального класса по классификации NYHA, что свидетельствует о его связи со степенью тяжести и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Т. Ueland с коллегами указывают на высокую корреляцию между GDF-15 и дефицитом железа у данных пациентов [34], что, очевидно, связано с воспалением и повышением уровня фактора некроза опухоли- α , интерлейкина 1 и 6. Так как анемия и железодефицит – одни из наиболее часто встречаемых сопутствующих состояний у больных хронической сердечной недостаточностью и ассоциированы с плохим клиническим статусом и неблагоприятными исходами заболевания, использование данного маркера может быть ранним предиктором анемического синдрома.

Усиленная продукция GDF-15 на повреждение тканей позволяет применять данный маркер в качестве индикатора возможных сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство и нуждающихся в комбинированной антитромботической терапии (пероральный антикоагулянт, ацетилсалициловая кислота, ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) в целях профилактики инсульта, системной эмболии и коронарных событий. Е.Н. Кривошеева и коллеги [35] выявили зависимость уровня GDF-15 с Д-димером и индексом SYNTAX II, что свидетельствует о корреляции между GDF-15 и тромбообразованием, атеросклеротическим поражением и риском сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, GDF-15 может играть роль в выборе длительности антитромботической терапии, минимизация которой профилактирует развитие кровотечений. GDF-15 включен в европейские рекомендации по лечению фибрилляции предсердий в качестве важной составляющей профилактики риска кровотечения ABC [36, 37], которая является более чувствительной и целесообразной, чем популярные клинические шкалы HAS-BLED и ORBIT.

Также установлено, что GDF-15 тесно связан с сахарным диабетом 2-го типа. Научные коллективы под руководством М. Carstensen [38], О.М. Драпкиной [33] показали, что уровень описанного фактора в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа был значительно выше, чем у здоровых контрольных лиц. Ожирение в свою очередь служит фактором риска сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности: адипоцитокнины могут способствовать активации p53, который индуцируется окислительным стрессом, оказывает проапоптотическое действие на клетки-мишени и является прямой молекулярной биологической мишенью GDF-15. I. Dostálová и коллеги [39] проанализировали 54 пациентов с ожирением и обнаружили, что GDF-15 положительно коррелирует с массой тела. Анализ протеомики также подтвердил, что высокий уровень GDF-15 в сыворотке крови положительно связан с осложнениями в виде микро-, так и макрососудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [40].

Протекторная функция GDF-15

«Ранимость» атероматозной бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом может быть связана с M1-макрофагами, которые выделяют провоспалительные факторы (IL-1 β или CRP). GDF-15 будет смещать концентрацию макрофагов в сторону пула M2, снижая вероятность формирования нестабильной бляшки [41]. В развившемся патологическом процессе GDF-15 может участвовать в репарации – снижать площадь очага поражения за

счет подавления воспалительного процесса. После перевязки коронарных артерий у GDF-15-отрицательных мышей в инфарктном миокарде наблюдалась повышенная агрегация полиморфноядерных лейкоцитов, которая уменьшалась при добавлении рекомбинантного GDF-15 [28]. В качестве протекции при реперфузионном повреждении миокарда могут синтезироваться различные факторы роста и цитокины, в том числе GDF-15 [42, 43].

А.А. Сабирзянова и соавт. [27] отмечают, что концентрация GDF-15 оказалась выше у пациентов без гипертрофии межжелудочковой перегородки по данным ЭхоКГ. Т. Kempf и коллеги [16] указывают на наличие антигипертрофического и антиремоделлирующего действия у GDF-15. Согласно данным исследования «ЭПОХА», в Российской Федерации АГ является причиной развития хронической сердечной недостаточности у 78–80% больных [44]. Одним из наиболее существенных факторов, способствующих формированию сердечной недостаточности при артериальной гипертензии, служит гипертрофия миокарда. Обнаружено, что GDF-15 подавляет вызванную норэпинефрином гипертрофию миокарда за счет снижения трансактивации рецептора EGF после стимуляции норэпинефрином [45]. Эти результаты дают основание предположить, что применение GDF-15 может быть новым методом лечения гипертрофии миокарда.

В некоторых работах GDF-15 называют одним из наиболее важных метаболических регуляторов – кардиокином [46]: он снижает массу тела и висцеральную адипозность путем уменьшения аппетита и потребления пищи. Таким образом, GDF-15 может иметь терапевтическое значение в лечении инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа и ожирения через модуляцию метаболической активности липолитических генов. Помимо этого, GDF-15 увеличивает липолиз, термогенез и элиминацию окислительных метаболитов [9], что снижает риск развития вышеуказанных заболеваний. Определенным преимуществом можно считать способность GDF-15 участвовать в ослаблении окислительного стресса и воспаления, вызванных гипергликемией, путем ингибирования генерации реактивных форм кислорода и активации ядерного фактора NF-κB [47]. Высокий уровень глюкозы в крови и p53 увеличивают экс-

прессию GDF-15 в жировой ткани, поэтому ингибирование p53 или снижение уровня глюкозы в крови с помощью противодиабетических средств может подавлять экспрессию GDF-15 [48]. В свою очередь высокая экспрессия GDF-15 при ожирении и инсулинорезистентности может оказывать нехарактерный провоспалительный эффект для дополнительной экспрессии GDF-15 [49].

Заключение

Выработка маркера GDF-15 стимулируется стрессовыми факторами, такими как ишемия, реперфузия, перегрузка давлением и механическое растяжение. Результаты исследований продемонстрировали связь GDF-15 с субклиническим коронарным атеросклерозом, возникновением сердечно-сосудистых осложнений, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа. Мнения экспертов не едины: одни считают, что GDF-15 осуществляет протекцию в ответ на стрессовый фактор, другие – способствует развитию патологического процесса. В заключение данного метаанализа отметим, что, несмотря на дуальность патогенетической роли, GDF-15, безусловно, служит маркером раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, линейно коррелирующим с их тяжестью. Использование GDF-15 в ранней диагностике может благоприятствовать раннему предупреждению осложнений и впоследствии снижать уровень инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря внедрению GDF-15 в клиническую практику мы можем более высокоспецифично оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений, предотвращать их развитие и способствовать повышению качеству жизни пациентов.

Конфликт интересов

Р.Э. Ибрагимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Захарьян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>

Информация об авторах

Ибрагимова Регина Энверовна, ординатор 1 года по специальности «кардиология» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

Захарьян Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 института

Author Information Form

Ibragimova Regina E., resident of 1st year in the specialty “cardiology”, Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

Zakharyan Elena A., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No. 1, Institute “S.I. Georgievsky

«Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-7384-9705

Medical Academy” of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Russian Federation; ORCID 0000-0002-7384-9705

Вклад авторов в статью

ИРЭ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗЕА – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

IRE – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZEA – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsai V.W.W., Husaini Y., Sainsbury A. et al. The MIC-1/GDF15- GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. *Cell Metabolism*. 2018;28(3):353–368. doi:10.1016/j.cmet.2018.07.018.
2. Wollert K.C., Kempf T., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140–151. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.
3. Lawton L.N., Bonaldo M.F., Jelenc P.C. et al. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene*. 1997;203 (1):17–26. doi:10.1016/s0378-1119(97)00485-x.
4. Fairlie W.D., Moore A.G., Bauskin A.R. et al. MIC-1 is a novel TGF- β superfamily cytokine associated with macrophage activation. *Journal of Leukocyte Biology*. 1999;65(1):2–5. doi:10.1002/jlb.65.1.2.
5. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 Mediates the Effects of Metformin on Body Weight and Energy Balance. *Nature*. 2020;578(7795):444–8. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y
6. Du W., Piek A., Schouten E.M. et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics*. 2018;8(15):4155–4169. doi:10.7150/thno.26055.
7. Wang J., Tan G.J., Han L.N. et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2017;14 (2):135–150. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.
8. Tuegel C., Katz R., Alam M. et al. GDF-15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(4):519–528. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.025.
9. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842.
10. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–1858. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
11. Luan H.H., Wang A., Hilliard B.K. et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance. *Cell*. 2019;178(5):1231–1244. doi:10.1016/j.cell.2019.07.033.
12. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г. и др. Роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(1):14–22. doi:10.48612/agmu/2022.17.1.14.22.
13. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054–e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.
14. Unsicker K., Spittau B., Kriegelstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013;24 (4):373–384. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.
15. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*. 2003;425(6958):577–584. doi:10.1038/nature02006.
16. Kempf T., Eden M., Strelau J. et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351–360. doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
17. Bauskin A. R., Brown D. A., Junankar S. et al. The propeptide mediates formation of stromal stores of PROMIC-1: role in determining prostate cancer outcome. *Cancer Research*. 2005;65(6):2330–2336. doi: 10.1158/0008-5472.can-04-3827.
18. Ho F.M., Lin W.W., Chen B.C. et al. High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway. *Cellular Signalling*. 2006;18(3):391–399. doi: 10.1016/j.cellsig.2005.05.009.
19. Li J., Yang L., Qin W., Zhang G., Yuan J., Wang F. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. *PLoS ONE*. 2013;8(6). doi: 10.1371/journal.pone.0065549.e65549
20. Lok S.I., Winkens B., Goldschmeding R. et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy decreases rapidly after left ventricular assist device support. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(11):1249–1256. doi: 10.1093/eurjhf/hfs120.
21. Wang L., Wei X., Yang Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(17):e012826. doi:10.1161/JAHA.119.012826.
22. Rohatgi A., Patel P., Das S.R. et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas heart study. *Clinical Chemistry*. 2012;58(1):172–182. doi:10.1373/clinchem.2011.171926.
23. Brown D.A., Breit S.N., Buring J. et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet*. 2002;359(9324):2159–2163. doi:10.1016/s0140-

6736(02)09093-1.

24. Daniels L.B., Clopton P., Laughlin G.A. et al. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–2110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740.

25. Lind L., Wallentin L., Kempf T. et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the prospective investigation of the vasculature in uppsala seniors (PIVUS) study. *European Heart Journal*. 2009;30(19):2346–2353. doi:10.1093/eurheartj/ehp261.

26. Bonaterra G.A., Struck N., Zuegel S. et al. Characterization of atherosclerotic plaques in blood vessels with low oxygenated blood and blood pressure (Pulmonary trunk): role of growth differentiation factor-15 (GDF-15). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):601. doi: 10.1186/s12872-021-02420-9.

27. Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2020;60(11):42–48. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251

28. Kempf T., Zarbock A., Widera C. et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nature Medicine*. 2011;17(5):581–588. doi:10.1038/nm.2354.

29. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155

30. Sökmen E., Uçar C., Sivri S. et al. Association between growth differentiation factor 15 and non-dipping circadian pattern in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Medical Principles and Practice*. 2019;28 (6):566–572. doi:10.1159/000501096.

31. Lewis G. A., Rosala-Hallas A., Dodd S. Characteristics Associated With Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Pirfenidone. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(14):e024668. doi:10.1161/JAHA.121.024668

32. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113 (5):671–678. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506

33. Драпкина О. М., Палаткина Л. О. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал сердечная недостаточность*. 2013;14(6):341–346.

34. Ueland T., Gullestad L., Kou L. et al. Growth differentiation factor 15 predicts poor prognosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction and anemia: results from RED-HF. *Clinical Research in Cardiology*. 2022;111(4):440–450. doi:10.1007/s00392-021-01944-6.

35. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. и др. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):24–30. doi:10.15829/1560-4071-2021-4457

36. Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation

and validation study. *The Lancet*. 2016;387(10035):2302–11. doi:10.1016/s0140- 6736(16)00741-8.

37. Berg D., Ruff C., Jarolim P. et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI. *Circulation*. 2019;139(6):760–71. doi:10.1161/circulationaha.118.038312.

38. Carstensen M., Herder C., Brunner E.J.S. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(5):913–917. doi:10.1530/EJE-09-1066.

39. Dostalova I., Roubicek T., Bartlova M. et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(3):397–404. doi:10.1530/EJE-09-0417.

40. Carlsson A.C., Nowak C., Lind L. et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: a proteomics approach. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2020;125 (1):37–43. doi:10.1080/03009734.2019.1696430.

41. Viola J., Soehnlein O. Atherosclerosis—a matter of unresolved inflammation. *Seminars in immunology*. Academic Press. 2015; 27(3):184–193.

42. Jeremias I., Kupatt C., Martin-Villalba A. et al. Involvement of CD95/Apo1/Fas in cell death after myocardial ischemia. *Circulation*. 2000;102:915–920. doi: 10.1161/01.cir.102.8.915.

43. Kurrelmeyer K.M., Michael L.H., Baumgarten G. et al. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97:5456 –5461. doi:10.1073/pnas.070036297.

44. Гуревич М. А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность-единство патогенеза и принципов лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2005;6:91–95.

45. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth/ Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol*. 2020 May 19;11:951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951

46. Shimano M., Ouchi N., Walsh K. Cardiokines: recent progress in elucidating the cardiac secretome. *Circulation*. 2012;126(21): e327–e332. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656

47. Babalghith A.O., Al-kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. The potential role of growth differentiation factor 15 in COVID-19: a corollary subjective effect or not? *Diagnostics*. 2022;12(9):2051. doi:10.3390/diagnostics12092051

48. Iglesias P., Silvestre R.A., Díez J.J. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology. *Endocrine*. 2023; 81:419–431. doi.: 10.1007/s12020-023-03377-9

49. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M. et al. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type ii diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:110. doi:10.3389/fmed.2021.644295.

REFERENCES

1. Tsai V.W.W., Husaini Y., Sainsbury A. et al. The MIC-1/GDF15- GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. *Cell Metabolism*. 2018;28(3):353–368. doi:10.1016/j.cmet.2018.07.018.

2. Wollert K.C., Kempf T., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140–151. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.

3. Lawton L.N., Bonaldo M.F., Jelenc P.C. et al.

Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene*. 1997;203 (1):17–26. doi:10.1016/s0378-1119(97)00485-x.

4. Fairlie W.D., Moore A.G., Bauskin A.R. et al. MIC-1 is a novel TGF- β superfamily cytokine associated with macrophage activation. *Journal of Leukocyte Biology*. 1999;65(1):2–5. doi:10.1002/jlb.65.1.2.

5. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 Mediates the Effects of Metformin on Body Weight and Energy Balance. *Nature*. 2020;578(7795):444–8. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y

6. Du W., Piek A., Schouten E.M. et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics*. 2018;8(15):4155–4169. doi:10.7150/thno.26055.

7. Wang J., Tan G.J., Han L.N. et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2017;14 (2):135–150. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.

8. Tuegel C., Katz R., Alam M. et al. GDF-15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(4):519–528. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.025.

9. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842.

10. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–1858. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.

11. Luan H.H., Wang A., Hilliard B.K. et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance. *Cell*. 2019;178(5):1231–1244. doi:10.1016/j.cell.2019.07.033.

12. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г. и др. Роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(1):14–22. doi:10.48612/agmu/2022.17.1.14.22.

13. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054–e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.

14. Unsicker K., Spittau B., Kriegelstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013;24 (4):373–384. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.

15. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*. 2003;425(6958):577–584. doi:10.1038/nature02006.

16. Kempf T., Eden M., Strelau J. et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351–360. doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.

17. Bauskin A. R., Brown D. A., Junankar S. et al. The propeptide mediates formation of stromal stores of PROMIC-1: role in determining prostate cancer outcome. *Cancer Research*. 2005;65(6):2330–2336. doi: 10.1158/0008-5472.can-04-3827.

18. Ho F.M., Lin W.W., Chen B.C. et al. High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway. *Cellular Signalling*. 2006;18(3):391–399. doi: 10.1016/j.cellsig.2005.05.009.

19. Li J., Yang L., Qin W., Zhang G., Yuan J., Wang F.

Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. *PLoS ONE*. 2013;8(6). doi: 10.1371/journal.pone.0065549. e65549

20. Lok S.I., Winkens B., Goldschmeding R. et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy decreases rapidly after left ventricular assist device support. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(11):1249–1256. doi: 10.1093/eurjhf/hfs120.

21. Wang L., Wei X., Yang Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(17):e012826. doi:10.1161/JAHA.119.012826.

22. Rohatgi A., Patel P., Das S.R. et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas heart study. *Clinical Chemistry*. 2012;58(1):172–182. doi:10.1373/clinchem.2011.171926.

23. Brown D.A., Breit S.N., Buring J. et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet*. 2002;359(9324):2159–2163. doi:10.1016/s0140-6736(02)09093-1.

24. Daniels L.B., Clopton P., Laughlin G.A. et al. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–2110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740.

25. Lind L., Wallentin L., Kempf T. et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the prospective investigation of the vasculature in uppsala seniors (PIVUS) study. *European Heart Journal*. 2009;30 (19):2346–2353. doi:10.1093/eurheartj/ehp261.

26. Bonaterra G.A., Struck N., Zuegel S. et al. Characterization of atherosclerotic plaques in blood vessels with low oxygenated blood and blood pressure (Pulmonary trunk): role of growth differentiation factor-15 (GDF-15). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):601. doi: 10.1186/s12872-021-02420-9.

27. Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):42–48. (In Russ). doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251

28. Kempf T., Zarbock A., Widera C. et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nature Medicine*. 2011;17 (5):581–588. doi:10.1038/nm.2354.

29. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2022-5155

30. S'okmen E., Uçar C., Sivri S. et al. Association between growth differentiation factor 15 and non-dipping circadian pattern in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Medical Principles and Practice*. 2019;28 (6):566–572. doi:10.1159/000501096.

31. Lewis G. A., Rosala-Hallas A., Dodd S. Characteristics Associated With Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Pirlfenidone. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(14):e024668. doi:10.1161/JAHA.121.024668

32. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113 (5):671–678. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506

33. Drapkina O.M., Palatkina L.O. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Journal of Heart Failure*. 2013;14(6):341–346. (In Russ)

34. Ueland T., Gullestad L., Kou L. et al. Growth differentiation factor 15 predicts poor prognosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction and anemia: results from RED-HF. *Clinical Research in Cardiology*. 2022;111(4):440-450. doi:10.1007/s00392-021-01944-6.
35. Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B. et al. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):24-30. (In Russ) doi:10.15829/1560-4071-2021-4457
36. Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. doi:10.1016/s0140-6736(16)00741-8.
37. Berg D., Ruff C., Jarolim P. et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI Circulation. 2019;139(6):760-71. doi:10.1161/circulationaha.118.038312.
38. Carstensen M., Herder C., Brunner E.J.S. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(5):913-917. doi:10.1530/EJE-09-1066.
39. Dostalova I., Roubicek T., Bartlova M. et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(3):397-404. doi:10.1530/EJE-09-0417.
40. Carlsson A.C., Nowak C., Lind L. et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: a proteomics approach. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2020;125(1):37-43. doi:10.1080/03009734.2019.1696430.
41. Viola J., Soehnlein O. Atherosclerosis—a matter of unresolved inflammation. *Seminars in immunology*. Academic Press. 2015; 27(3):184-193.
42. Jeremias I., Kupatt C., Martin-Villalba A. et al. Involvement of CD95/Apo1/Fas in cell death after myocardial ischemia. *Circulation*. 2000;102:915-920. doi: 10.1161/01.cir.102.8.915.
43. Kurrelmeyer K.M., Michael L.H., Baumgarten G. et al. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97:5456 –5461. doi:10.1073/pnas.070036297.
44. Gurevich M.A. Arterial hypertension and chronic heart failure - common pathogenesis and treatment principles. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;(6):91-95. (In Russ)
45. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol*. 2020 May 19;11:951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951
46. Shimano M., Ouchi N., Walsh K. Cardiokines: recent progress in elucidating the cardiac secretome. *Circulation*. 2012;126(21): e327-e332. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656
47. Babalghith A.O., Al-kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. The potential role of growth differentiation factor 15 in COVID-19: a corollary subjective effect or not? *Diagnostics*. 2022;12(9):2051. doi:10.3390/diagnostics12092051
48. Iglesias P., Silvestre R.A., Díez J.J. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology. *Endocrine*. 2023; 81:419-431. doi: 10.1007/s12020-023-03377-9
49. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M. et al. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type ii diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:110. doi:10.3389/fmed.2021.644295.

Для цитирования: Ибрагимова Р.Э., Захарьян Е.А. Современный взгляд на роль фактора роста и дифференцировки 15 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(3): 211-219. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-211-219

To cite: Ibragimova R.E., Zakharyan E.A. Current views on the role of growth differentiation factor 15 in the genesis, course and outcome of cardiovascular pathology. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(3): 211-219. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-211-219