

УДК 616.12-008.331.1: 616-053

DOI: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146077

Коваль С.М., Милославський Д.К., Снігурська І.О.,

Божко В.В., Пенькова М.Ю., Щенявська О.М.

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Фактор диференціації росту 11: загальнобіологічні властивості, метаболічні ефекти та можлива патофізіологічна роль при артеріальній гіпертензії, ожирінні, цукровому діабеті та залежній від віку патології (огляд літератури)

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(6):621-635. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146077

Резюме. В огляді наведені сучасні літературні дані щодо загальнобіологічних властивостей фактора диференціації росту 11 (GDF11), його участі в ембріогенезі, онкогенезі, ангиогенезі, старінні й апоптозі, відмінностей між GDF11 та міостатином, перспектив призначення рекомбінантного GDF11, експериментальних досліджень ефектів GDF11 на тваринах, можливостей клінічного застосування GDF11, його різнобічної дії при серцево-судинних захворюваннях, участі в тромбогенезі, використання в дієтології, спортивній медицині і трансфузіології, можливостей генної терапії гіпертензивного серця та її потенційних мішеней.

Ключові слова: фактор диференціації росту 11; рекомбінантний GDF11; геропротекторні і кардіопротекторні ефекти; артеріальна гіпертензія; ожиріння; залежна від віку патологія; гіпертензивне серце; генна терапія; огляд

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ), особливо за умов її поєданого перебігу з компонентами метаболічного синдрому (МС), насамперед абдомінальним ожирінням (АО) та/або цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, залишається провідним чинником серцево-судинної захворюваності і смертності населення Європи та України [1, 2]. Багаторічні клінічні й експериментальні спостереження свідчать про особливо ранній і несприятливий перебіг при поєднанні гіпертонічної хвороби (ГХ) з АО [3–5]. Тому актуальність пошуку нових патогенетичних механізмів формування і використання з метою діагностики надійних й інформативних біологічних маркерів виникнення та прогресування вищезазначених «хвороб цивілізації» не викликає сумніву [6–8]. Серед гуморальних факторів, що відіграють ключову роль у патогенезі гіпертензивного серця (ГС) і серцево-судинному ремоделюванні за умов ГХ, важливе міс-

це посідає **суперсімейство трансформуючого фактора росту β (ТФР- β)**, представники якого є одними з найпотужніших профіброгенних субстанцій [9–12]. Останнім часом серед цього сімейства виділений та інтенсивно досліджується такий залежний від віку фактор, як фактор диференціації росту 11, або growth differentiation factor 11 (GDF11) [13–21], дія якого, як підкреслюють навіть популярні джерела, спрямована на гальмування гіпертрофії й «омолодження» (rejuvenation) серця [22–25].

У 2014 році біологи з Гарвардського університету, використовуючи гетерохронічний парабіоз, виявили саме GDF11, що «повертає назад старіння» в більшості тканин організму. Ця молекула була ідентифікована як фактор, що відіграє певну роль під час старіння, однак повідомлення про характер цього ефекту поки ще є суперечливими, що дозволяє вченим дискутувати щодо універсальності дії та низки парадоксів GDF11.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Милославський Дмитро Кирилович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертонії, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Л. Малої, 2а, м. Харків, 61039, Україна; e-mail: dmioloslavsky@gmail.com

For correspondence: Dmitry Miloslavsky; PhD, Senior Research Fellow at the Department of hypertension, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", L. Malaya ave., 2a, Kharkiv, 61039, Ukraine; e-mail: dmioloslavsky@gmail.com

Загальнобіологічні властивості і біохімічна регуляція GDF11

GDF11 — білок, що кодується однойменним геном, розташованим у людини на короткому плечі 12-ї хромосоми [26, 27]. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 407 амінокислот, а молекулярна маса — 45 091 кДа. GDF11 є універсальним консервативним чинником розвитку тканин для всіх хребетних [13]. GDF11 — член чинників росту і диференціювання суперсімейства TGF- β /activin/BMP [28–43], що активує сигнальні шляхи SMAD (Similar to Mothers Against Decapentaplegic) і non-SMAD і регулює експресію цільових ядерних генів. GDF11 діє як фактор, необхідний для нормального функціонування ембріонального патерну й органогенезу. З моменту свого відкриття в 1999 році дослідження довели участь GDF11 у нормальних фізіологічних процесах, таких як ембріональний розвиток й еритропоез [31], а також у патофізіології старіння, серцево-судинних захворювань (ССЗ), ожиріння, ЦД і раку [20]. Крім того, є суперечливі повідомлення про роль GDF11 в остеогенезі, розвитку скелетних м'язів і нейрогенезі [32, 33]. В огляді [20] Y. Zhang et al. описують сигнальний шлях GDF11 і його потенційну роль у розвитку, фізіології та патофізіології хвороб людини. Найбільш виражена експресія GDF11 виявлена в тромбоцитах, тканині селезінки і вставних дисках серця в старих мишей. Відомо, що миші з нокаутом GDF11 мають тяжкі скелетні і ниркові аномалії і гинуть протягом перших 24 годин після народження. GDF11 експресується в різних тканинах мишей, а концентрація мРНК, як і самого білка, істотно знижувалася з віком.

GDF11, відомий також як **морфогенетичний кістковий білок 11** (BMP11) [34–39], що є протеїном, у людини кодується геном GDF11 і діє як цитокін. BMP11 був відкритий 20 років тому. Група BMP білків характеризується каскадом багатобічних протеолітичних реакцій шляхом розщеплення початкового компонента для отримання протеїну, що містить 7 SH-залишків. Видалення GDF11 призводить до структурного розладу переднього і заднього патернів скелета.

В переліку робіт автори [35–38] показують роль GDF11 у кістковому ремоделюванні. Лікування рекомбінантним GDF11 (rGDF11) призводить до втрати кісткової маси в молодих і старих мишей. GDF11 пригнічує диференціювання остеобластів, а також стимулює індукований RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) остеокластогенез за допомогою SMAD2/3 і C-FOS-залежної індукції NFATC1 (Nuclear factor of activated T-cells 1). Ін'єкція rGDF11 порушує кісткову регенерацію в мишей і блокує функцію GDF11, запобігає втраті кісткової тканини, гальмує остеопороз, пов'язаний із віком. Наведені дані показують [38, 39], що GDF11 є раніше невизнаним регулятором ремоделювання кісткової тканини і потенційною мішенню для лікування остеопорозу.

Активін (Activin, Act) [40–43] — інший важливий представник суперсімейства лігандів TGF- β , виділений вперше в 1986 році. Він бере участь у клітинній проліферації, диференціюванні, апоптозі, метаболізмі, гомеостазі, імунній відповіді. На поверхневих мембранах клітин-мішеней GDF11 зв'язується з рецептором до Act II B-типу (ActRIIB), що призводить до активації вже згаданого SMAD 2/3 сигнального каскаду [42, 43]. У дослідженні J.L. Chen [41] встановлено, що розчинні рецептори Act II типу (ActRIIA/ActRIIB) за допомогою зв'язування з різними білками TGF- β можуть збільшувати масу м'язів і кісток, коректувати анемію або запобігати ожирінню, спричиненому шкідливою високожировою дієтою. Автори модифікували активні ділянки Act A і B, необхідні для синтезу зрілого фактора росту, отримання специфічних антагоністів Act. Спочатку продомени були злиті з Fc-ділянкою мишачого IgG2A-антитіла, а потім із залишками «кріпильних» амінокислот (Lys (45), Tyr (96), His (97) і Ala (98), Act A), які надають латентність до інших білків TGF- β . Цікаво відзначити, що модифікований активний інгібітор B інгібував як Act A-, так і B-сигнал *in vitro* і *in vivo*. Тому автори припускають, що він може слугувати загальним антагоністом активінів. Важливо відзначити, що на відміну від розчинного ActRIIA/IIIB модифіковані продомени не інгібували активність міостатину або GDF-11. Зв'язування Act із рецепторами до ActRIIA, ActRIIB також індукуює рекрутування і фосфорилування рецептора активінового типу I, який потім фосфорилує білки за внутрішньоклітинним сигналом SMAD2 і SMAD3 [42]. Також отримані дані, що інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), діючи активіновим механізмом, послаблюють фіброз міокарда, індукований ожирінням, шляхом пригнічення TGF- β 1 і SMAD 2/3 сигнальних шляхів у моделі індукованого ожиріння в щурів на дієті з високим вмістом жирів [44].

GDF11, як і інші члени суперсімейства TGF- β , отримують із білків-попередників протеолітичною обробкою. Недавні дослідження також показали, що GDF11-ActRIIB-SMAD2/3-залежна сигналізація є ключовим механізмом регуляції розвитку попередників проліферуючих еритроїдів, оскільки цей шлях контролює їх подальше дозрівання. На підставі цього факту розроблена низка патентів із метою стимулювання еритропоезу для лікування анемії та захворювань нирок [40–43]. GDF11 також може зв'язувати рецептори до Act типу ACVR1B (ALK4), TGFBR1 (ALK5) та ACVR1C (ALK7), але переважно використовує ALK4 і ALK5 шляхи для передачі сигналу [12]. GDF11 бере участь у регуляції проліферації кардіоміоцитів (КМЦ). Ця молекула також є негативним регулятором нейрогенезу, постачальником вихідних прогеніторних клітин-попередників [17, 32], регулятором ниркового органогенезу, бере участь у розвитку піднебіння, шлунково-кишкового тракту, автоімунних панкреатитів (як можливий ліганд, що сприяє диференціюванню β -клітин підшлункової залози) [45–47], обумовлює риси ростокаудального відділу спинного мозку при його

розвитку, є негативним регулятором хондрогенезу [36, 38, 39], бере участь в онкогенезі [48, 49], розвитку інсулінорезистентності (IP) та легеневої гіпертензії [50, 51]. Усередині суперсімейства TGF- β GDF11 найбільш схожий із **міостатином** (MSTN або GDF8), відомим негативним регулятором скелетної м'язової маси.

GDF11 та міостатин (MSTN, GDF8) [52–59, 64, 65]: GDF11 — міостатин-гомологічний білок, що діє як інгібітор росту м'язової і нервової тканин. GDF11 пригнічує нейрогенез через шлях, подібний до шляху MSTN, включаючи припинення клітинних циклів його попередника під час G-фази мітозу [14]. Ці фактори росту часто сприймаються як такі, що схожі або мають дублюючі ролі. Схожість між GDF11 і MSTN передбачає ймовірність того, що для регулювання особливостей утворення тканин у процесі їх м'язового та нервового розвитку цими молекулами застосовуються однакові регуляторні механізми [58–61]. GDF11 і MSTN є еволюційно консервативними білками, тісно пов'язаними з членами суперсімейства TGF- β , які відіграють важливу роль у регулюванні ембріонального розвитку і гомеостазу дорослого організму. Однак попри загальні риси послідовності білка, використання рецепторів і типу передачі сигналів, накопичені дані свідчать про те, що ці 2 ліганди можуть мати різні функції в багатьох ситуаціях. GDF11 необхідний у розвитку людини і ссавців. Тому припускають, що він регулює процеси старіння багатьох тканин, тоді як MSTN є добре описаним негативним регулятором постнатальної скелетної та серцевої м'язової маси і модулятором обмінних процесів. Як і MSTN, білок GDF11 виявляється в сироватці людини, передає сигнали через вищезгадані рецептори ACVR2 і ACVR2B і перебуває в антагоністичних стосунках з іншим молекулярно-генетичним фактором — фолістатином (FST). Ген GDF11 також експресується в підшлунковій залозі, кишечнику, в шлунково-кишковому тракті, нирках, скелетних м'язах і нервовій системі. Миші GDF11(–/–) мають вади розвитку шлунка і помирають перинатально, ймовірно, через дефекти розвитку при утворенні нирок і піднебіння.

В огляді А.С. McPherron [55] підтверджується, що MSTN експресується в скелетних м'язах і діє в напрямку гальмування росту м'язової тканини. Ефекти GDF11 проявляються більш широко, він відіграє декілька ролей, у тому числі регулює патерн осевого скелета під час його розвитку. В дослідженнях було ідентифіковано декілька білків, що зв'язують MSTN і GDF11, включаючи GDF-асоційовані сироваткові білки 1 і 2 (GASP1 і GASP2), які здатні пригнічувати активність цих лігандів. Автори ще декількох досліджень показують, що GASP1 і GASP2 діють, блокуючи початкову молекулярну сигнальну подію, а саме зв'язування ліганду з рецептором типу II [62–64]. Дослідники демонструють, що миші, у яких відсутні GASP1 і GASP2, мають фенотип, який характеризується гіперактивністю білків, у тому числі GDF11. Миші GASP 1 (–/–) і GASP2 (–/–) мають знижену м'язову масу зі змінами типів воло-

кон (із швидких гліколітичних II b-типів волокон на типи II a, що швидко окислюються). Це призводить до порушення здатності м'язів до регенерації. Всі ці дані свідчать про те, що як GASP-1, так і GASP-2 є важливими модуляторами активності GDF11 і MSTN *in vivo*. Крім цього, отримані дані, що ці сигнальні молекули беруть участь у краніофарингіальному диференціюванні та важливі за умов несприятливого перебігу одонтологічних захворювань [62].

В огляді R.G. Walker [65] обговорюються питання **біохімічної регуляції GDF11 і MSTN** та їх функції в серці, скелетних м'язах і головному мозку, підкреслюються нещодавні клінічні дані щодо потенційної ролі GDF11 та/або MSTN у людей із ССЗ, розглядаються ключові невирішені питання, пов'язані із сигналами GDF11 і MSTN під час розвитку, росту і старіння організму. В інших аналогічних оглядах вже цитованої А.С. McPherron обговорена література щодо функції GDF11 і MSTN у серці, мозку і скелетних м'язах під час старіння, розглянуті молекулярні підходи до більш глибокого розуміння функцій цих двох білків у процесі старіння і хвороб організму [55, 56]. В іншій своїй роботі А.С. McPherron констатувала, що миші, нульові для гена MSTN, значно збільшують масу окремих м'язів, підвищують чутливість до інсуліну і стійкість до розвитку ожиріння [56]. Інгібування MSTN у дорослих мишей також збільшує м'язову масу, підвищуючи ймовірність того, що антиміостатинова терапія може бути корисним підходом для лікування ожиріння, ЦД, захворювань, які виснажують м'язи. Дослідники сходяться у висновках, що цільові мутації в цих генах призводять до фенотипів, що не перекриваються та впливають на зовсім різні біологічні процеси. Так, втрата MSTN у мишей викликає подвоєння маси скелетних м'язів, у той час як втрата GDF11 у мишей викликає драматичні первинні гомеостатичні трансформації осевого скелета, агенезію нирок, збільшення кількості клітин-попередників у деяких тканинах. Авторами досліджень було показано, що миші GDF11 (–/–) мають більш обширні гомеостатичні перетворення патерну осевого скелета, ніж миші MSTN(–/–), на додаток до таких скелетних дефектів, як додаткові передні кінцівки. Видалення GDF11 специфічно діє в скелетних м'язах у мишей MSTN або MSTN(–/–) та не впливає на розмір м'язів, число волокон або тип волокна.

Метаболічні ефекти GDF11 в експерименті та клініці

На думку Y.Y. Jing, GDF11 призводить до «омолодження» скелетних м'язів, серця і мозку в старих мишей, у той же час відомо, що літній скелетний м'яз тісно пов'язаний з IP [50]. Автор задається питанням, чи впливає GDF11 на IP скелетних м'язів. Гладкі миші, які перебували на високожировій дієті, з наявністю IP, були досліджені в експерименті *in vivo*. IP, що індукувалась пальмітатом в міотубах C2C12, була встановлена *in vitro*. Експресію mPDK GDF11, факторів гомеостазу глюкози — GLUT4, IRS-1 і PGC-1 α (коактиватора PPAR1 α) тестували

полімеразною ланцюговою реакцією. У мишей, які перебували на високожировій дієті і страждали від ожиріння, сироватковий рівень GDF11 й експресія GDF11 у скелетних м'язах зменшувалися. Експресія GDF11 також знижувалася в міотубах C2C12, оброблених пальмітатом. Автори при цьому констатували, що додавання GDF11 ніяк не покращувало індуковану пальмітатом IP в міотубах. В іншому огляді [56] авторка описує нинішній стан розуміння ролі MSTN та GDF11, які тісно пов'язані з метаболізмом. Дослідниця А.С. McPherron підкреслює, що рівень MSTN у скелетних м'язах позитивно корелює з IP незалежно від розміру м'язів. У мишей з ожирінням *ob/ob* порівняно з мишами дикугого типу експресія гена MSTN у м'язі збільшується. Експресія MSTN також підвищувалася в м'язі тібіалісу в мишей, які харчувалися їжею з високим вмістом жирів. Дорослі миші-самці MSTN (–/–) мали значно нижчий рівень холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці порівняно з мишами MSTN (+/+). Концентрація ТГ у печінці також була нижчою в мишей MSTN (–/–) порівняно з мишами MSTN (+/+). У летальних жовтих мишей *Agouti* (*Ay/a*) є домінуючі мутації, які викликають ектопічну експресію білка агуті — антагоніста рецептора до меланокортину 4 (MCR, POMC), що сприяє збільшенню споживання їжі і використання енергії. У цих мишей спостерігаються розвиток ожиріння в дорослому віці, гіперінсулінемія та IP. Подвійні мутантні миші *Ay/a*, MSTN (–/–) мають більш низьку масу жирової тканини, кращі рівні глюкози натще і толерантність до навантаження глюкозою порівняно з мишами *Ay/a*. Алеель MSTN null також була перехрещеною в мишей *ob/ob* [56].

У пацієнтів із морбідним ожирінням із середнім індексом маси тіла (ІМТ) 49 кг/м² в культивованих міотубах відзначався вищий рівень секреції білка MSTN порівняно з особами з меншою вираженістю ожиріння (ІМТ 25–40 кг/м²) та нормальною масою. Мало інформації про осіб із так званою *lean mass*, тобто з низькою масою, але ця група пацієнтів одночасно характеризувалась значно вищими рівнями індексу НОМА, що вказує на те, що в цих пацієнтів, ймовірно, розвинеться IP і буде спостерігатися більш висока маса тіла. Цікавим є також і той факт, що експресія гена MSTN в м'язах у пацієнтів із ЦД і морбідним ожирінням знижувалась і після хірургічного шунтування шлунка [56]. В дослідженні австралійських чоловіків було виявлено, що м'язова маса і сила позитивно корелюють зі зменшенням частоти і проявів групи факторів ризику ССЗ, які включають наявність IP. Авторка наприкінці огляду констатує, що поки не ясно, які саме метаболічні порушення, такі як гальмування імунітету, компоненти метаболічного синдрому, ЦД або ожиріння, можуть бути нівельовані шляхом антиміостатинного лікування. Цей варіант генотерапії також може бути заміником фізіотерапії в пацієнтів, не здатних до фізичного навантаження, що вкрай важливо у хворих на ЦД осіб.

Зниження рівня MSTN сприяє росту м'язової тканини і може бути корисною компенсацією вікового зменшення м'язової маси і сили, гальмуючи прояви саркопенії. На думку С. Рап, який вивчав як лікування першої лінії рецидивуючого і метастатичного раку передміхурової залози терапію з виключенням ефектів андрогенів (*androgen deprivation therapy* — ADT), одним із найбільш значущих побічних ефектів ADT є саркопенія, що призводить до втрати маси і функції скелетних м'язів і викликає синдром клінічної інвалідності, відомий як слабке ожиріння [57]. Використовуючи старих мишей, автори розробили модель ADT-індукованої саркопенії. Саркопенія розпочиналася приблизно через 6 тижнів після кастрації і була блокована розчинним рецептором (ActRIIB-Fc), який пов'язує множинні члени суперсімейства TGF- β , включаючи MSTN, GDF11, Act A, B і AB. При цьому рівні Act A і AB підвищуються і знижуються до початку втрати сили через 6 тижнів після кастрації, а рівні MSTN збільшуються, збігаючись із початком втрати сили, а потім знижуються. Навпаки, Act B і рівні GDF11 збільшуються після настання втрати сили, через 8–10 тижнів після кастрації. Спостережувані закономірності індукції лігандів можуть становити собою диференційний внесок у розвиток чи підтримку саркопенії. Дослідники висувають гіпотезу, що деякі або всі ці ліганди є мішенями для терапії, щоб поліпшити ADT-індуковану саркопенію в пацієнтів із раком передміхурової залози та й не тільки в них.

На сьогодні нокаутування MSTN є найбільш добре вивченим і протестованим серед усіх потенційних генотерапевтичних підходів. Були проведені клінічні дослідження блокади MSTN за допомогою антитіл, крім того, відомо про декілька тривалих спостережень за особами з мутаціями і порушеннями функціонування MSTN [58–60, 65]. Через значну **схожість між GDF8 і GDF11** у багатьох дослідженнях визначають **GDF11/8**. Дія GDF11, ймовірно, регулюється WFIKKN2 (WAP, follistatin/kazal, immunoglobulin, kunitz and netrin domain containing 2) — великим позаклітинним багатодоменим білком, що складається з фолістатину, імуноглобуліну, інгібітора протеаз та NTR доменів. WFIKKN2 має високу спорідненість до GDF11, і раніше було встановлено, що він інгібує саме біологічну активність GDF 8 [60].

Кардіо- та міопротекторна дія білка GDF11 пов'язана з регуляцією ряду сигнальних молекул, в тому числі каскаду **MAPK** (*mitogen-activated protein kinase*) — **p38** — **міогліанін** [61]. Під час ембріонального розвитку гризунів утворення GDF11 розпочинається в хвостовому відділі нервової пластини. Миші GDF11 демонструють дефекти скелета внаслідок проблем із його закладанням при передньозадньому патерні спинного мозку. У центральній нервовій системі дорослих мишей тільки GDF11 може покращити стан судинної системи мозку і посилити нейрогенез. Цей цитокін також пригнічує проліферацію попередників нейронів нюху, регу-

лює кількість нюхових рецепторних нейронів і компетентність клітин-попередників щодо кількості гангліозних клітин, які розвиваються в сітківці [10].

Отримано **рекомбінантний аналог GDF11 — rGDF11** — дисульфід-зв'язаний гомодимер, молекулярна маса якого дорівнює 25 кДа, а кожний із ланцюгів містить 109 амінокислотних залишків. rGDF11 надає таку ж нейро- та геропротекторну дію, як і відомі дослідження з переливанням крові від молодих тварин старим. При введенні rGDF11 мишам похилого віку спостерігався не тільки геропротекторний ефект, але й посилення функціональної активності скелетної мускулатури. Спочатку комерційний препарат rGDF11 випробували на культурі клітин серцевого м'яза щурів, а згодом і людини. Потім протягом 30 днів робили ін'єкції білка старим мишам, після чого вимірювали масу і розміри серця. Виявилося, що під дією препарату всі вимірювані параметри в старих мишей наближалися до аналогічних параметрів молодих мишей. Одночасно в старих мишей поліпшувалися структурні і функціональні якісні характеристики м'язів, зростала їх міцність. На функціональному рівні старі миші, які отримували rGDF11, проявляли більшу витривалість при фізичному навантаженні, легше переносили великі дози лактату і грипозну інфекцію [71]. Крім того, додавання rGDF11 у культуру призводило до запобігання клітинної гіпертрофії КМЦ, що спостерігається під дією фенілефрину. Через 30 діб виникали такі ж зміни міокарда, які спостерігалися на моделі гетерохронічного парабіозу, а саме зниження маси серця, зменшення кардіоміоцитів у розмірах, позитивні зрушення в експресії генів. Автори також продемонстрували, що щоденне введення rGDF11 не впливало на гіпертрофію міокарда (ГМ), що виникла внаслідок стенозу аорти. Таким чином, в даному дослідженні було показано, що введення GDF11 може регулювати асоційовану з віком ГМ у мишей, значно поліпшувати регенеративні процеси в м'язовій тканині. Авторами передбачається, що rGDF11 стимулює мітохондріальну відповідь, сприяє видаленню пошкоджених мітохондрій із волокон м'язів старих мишей [67, 68]. Добре відомо, що скелетний м'яз є джерелом міокінів, синтез яких зі старінням знижується. Дослідження на **дрозофілах** показали, що при **гіперекспресії MSTN** збільшується тривалість їх життя, зменшується експресія ядерцевих компонентів, знижується рівень РНК і розміри ядерця в адипоцитах. Цей процес відбувається за участю міогліаніну, MSTN і GDF11, оскільки міогліанін здатний впливати на експресію транскрипційного фактора p38 в адипоцитах [61].

Участь GDF11 в ембріогенезі, онкогенезі, ангиогенезі, старінні й апоптозі міокарда, експериментальні дослідження ефектів на тваринах (66–73)

Нещодавно GDF11 став черговим молекулярним «молодильним яблучком»: експерименти показали, що цей протеїн може повертати назад вікові зміни в організмі, має виражену геропротекторну

дію щодо серцево-судинної і нервової систем. Тому журнал «Science» назвав ці роботи першою демонстрацією фактора омолодження [27, 73]. Так, у роботах співробітників Оксфордського і Гарвардського університетів переливання крові від молодих мишей старим і створення моделі гетерохронічного парабіозу підвищували рухову активність і когнітивні функції при старінні організму. Дані огляду літератури свідчать про те, що білок GDF11, верифікований у периферичній крові тварин і людини, має низку геропротекторних властивостей. GDF11 сприяє підвищенню функціональної активності серцевого і скелетних м'язів при старінні, його нейропротекторна дія виражається в регуляції проліферації і диференціюванні нейронів головного мозку шляхом зміни активності транскрипційних факторів p57 (Kip2) і p27 (Kip1) (Cdk inhibitors, CIP/KIP family of cyclin-dependent kinase inhibitors). GDF11 може також розглядатися як потенційна мішень щодо дії геропротекторних лікарських засобів. Однак у більш ранніх експериментальних дослідженнях стверджувалося, що з часом кількість білка GDF11, яка належить до коефіцієнта старіння, навпаки, збільшується.

Аналогічна історія відбувається з іншим білком — **інсуліноподібним фактором росту (IGF1)**. IGF1, або соматомедин, регулює ендокринну функцію процесів росту, відіграє активну роль у процесах старіння організму. Так, мутації гена IGF1 призводили до збільшення тривалості життя в лабораторних тварин [74].

А. Wagers, дослідник стовбурових клітин із Гарвардського університету в Кембриджі (США), у 2013 р. запропонувала можливе пояснення стимулюючого ефекту молоді крові на організм [26, 75]. Учені продемонстрували, що концентрація GDF11 у крові мишей знижується з їх старінням. Подальші дослідження, проведені А. Wagers та її колегами, показали, що GDF11 посилює ріст нових кровоносних судин і нейронів у головному мозку тварин, стимулює стовбурові клітини. Автори використовували парабіотичну систему, в якій миші були хірургічно з'єднані. При цьому кров молоді миші циркулювала по кровоносній системі старої, потім вводили старим мишам rGDF11. Переливання крові від одних старих мишей другим не викликало позитивного ефекту. Аналогічні результати були отримані в дослідженнях геропротекторних властивостей GDF11 Інститутом фізіології ім. І.П. Павлова РАН у Санкт-Петербурзі [76, 77].

У той же час дослідницька команда Інституту біомедичних досліджень компанії Novartis в Кембриджі заявила, що «омолоджуючий» білок GDF11, навпаки, дає негативний ефект на тканини. Учені продемонстрували, що реагенти, які використовували їх колеги, не дозволяють відрізнити білок MSTN (GDF8) від GDF11. Використовуючи більш специфічний реагент для вимірювання рівнів GDF11 у крові щурів і людини, вчені виявили вікове підвищення рівня GDF11. Регулярна ін'єкція rGDF11 піддослідним тваринам справила негатив-

ний вплив на стан їх м'язових тканин. Зі свого боку, першопроходець у дослідженнях GDF11 вважає, що GDF11 може мати декілька форм і тільки вміст однієї з них зменшується з віком. Дослідники сходяться в думці про те, що занадто низький або високий вміст білка GDF11 шкодить організму. Більш пізні дослідження Гарвардського університету все ж таки свідчать про те, що GDF11 сприяє оберненому розвитку вікової гіпертрофії серця [15].

Метою дослідження Р. Farley [78] стало вивчення впливу білка GDF11 на реологічні, біохімічні властивості крові і гемодинаміку в умовах експерименту щодо запобігання розвитку хвороб органів кровообігу. Вплив GDF11 на старіння серцевого та скелетного м'язів був ідентифікований як фактор, що має здатність повертати вікову гіпертрофію серця в мишей. Експресія гена GDF11 та кількість білка зменшуються з віком. Це свідчить про диференційні розбіжності в молодих та старих мишей при процедурах парабіозу. Викликаючи регенерацію КМЦ, зменшення рівнів BNP та ANP, GDF11 також сприяє збільшенню експресії SERCA-2 (Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase), ферменту, необхідного для релаксації під час діастолічних функцій [78]. GDF11 активізує сигнальний шлях TGF- β у КМЦ, що одержували з поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітин, і пригнічує фосфорилування факторів транскрипції FOX (Forkhead box). Ці ефекти вказують на антигіпертрофічний ефект GDF11, його можливості щодо регресу вікової гіпертрофії кардіоміоцитів [79, 80].

У 2014 році периферична добавка білка GDF11 у мишей показала здатність зменшувати вікову дисфункцію скелетних м'язів, зберігаючи функцію стовбурових клітин у старих м'язах, тим самим підтверджуючи, що GDF11 може бути фактором омолодження [81–85]. Іншими дослідниками була продемонстрована здатність підвищених рівнів GDF11 покращувати вікові показники в мишей, такі як функція серця, здатність переносити фізичне навантаження і чутливість нюху. Це з великою ймовірністю зумовлене підвищеною активністю стовбурових клітин. Ідентифікація GDF11 є одним із результатів спостережуваного протягом останніх років підвищення інтересу до парабіозу [72, 85]. Інформація щодо поданих у цій частині огляду регуляторних молекул та генів та можливостей їх використання буде деталізована наприкінці статті.

Ефекти GDF11 при серцево-судинній патології, захворюваннях нирок, можливості клінічного застосування GDF11

Оскільки провідними віковими патологіями на сьогодні є захворювання серцево-судинної системи, GDF11 може розглядатися як потенційна мішень дії кардіопротекторних лікарських засобів або самостійна біологічно активна речовина для профілактики захворювань серцево-судинної системи. Існує низка клінічних робіт, яка стосується можливої участі аналогічного GDF11 фактора

росту TGF- β у патогенезі таких несприятливих залежних від віку захворювань людства, як хронічні обструктивні захворювання легень, ЦД, ІХС, СН [86–89]. Ураховуючи той факт, що GDF11 має походження із суперсімейства TGF- β , викликають безумовний інтерес клінічні ефекти протеїну. Так, в роботі Х. Yu відзначається, що неврегульована проліферація й ангиогенез ендотеліальних клітин легеневої артерії (ЛА) є важливим етапом у розвитку легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) [51]. Нещодавні дослідження показали, що GDF11 індукує проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, однак чи бере участь GDF11 у патогенезі ЛАГ, залишається невідомим. Автори виявили, що експресія GDF11 була значно посилена у двох експериментальних моделях ЛАГ та культивованих ендотеліальних клітинах ЛА. Генетична абляція GDF11 в ендотеліальних клітинах зменшувала прояви ЛАГ, що підтверджувалось систолічним тиском у правому шлуночку, станом гемодинаміки, функцією і ремоделюванням судин. Гіпоксія значно збільшує прогресування клітинного циклу, проліферацію, міграцію та адгезію. Ці події можуть бути відтворені з використанням культивованих ендотеліальних клітин ЛА і залежать від сигналізації SMAD. Експресія GDF11, яка індукується гіпоксією, регулювалася транскрипційним фактором білка ціанистого пальця 740. У цьому дослідженні було ідентифіковано новий шлях передачі сигналів росту і диференціювання, який пов'язаний із сигнальною віссю **білка ціанистого пальця 740/GDF11/рецептора TGF- β /SMAD**, що, безсумнівно, беруть участь у проліферації й ангиогенезі ендотеліальних клітин ЛА. Ці результати дають критичне уявлення про розробку нових терапевтичних стратегій для лікування ЛАГ за участю компонентів системи сигналізації GDF11.

В оглядах В.Х. Хавінсона і співавт. наведені новітні дані літератури про структуру та функції «білка старості» — CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11, eosinophil chemotactic protein) і «білка молодості» — GDF11 [81–83]. Показано, що хемокін CCL11 при введенні молодим тваринам призводить до дегенеративних змін у центральній нервовій системі, порушує когнітивні функції, перешкоджає регенерації тканин. Зміст CCL11 різко зростає при шизофренії, хворобі Альцгеймера, нейрозапальних розладах, церебральній малярії, наркоманії, атеросклерозі, пародонтозі, макулодистрофії, онкологічних захворюваннях. GDF11 на противагу CCL11 при введенні старим мишам ліквідує вікову гіпертрофію серця, підвищує м'язовий тонус, перешкоджає дегенеративним змінам у центральній нервовій системі, покращує перебіг когнітивних функцій і підсилює регенерацію тканин. Його концентрація зменшується при серцево-судинній патології, остеопорозі й інших захворюваннях похилого віку. Дослідники також вважають, що чим вищий у крові рівень GDF11, тим легше перебігають інфаркти міокарда, інсульти та інші вікові захворювання серцево-судинної системи [78].

О.В. Степановим та співавт. у хворих на ГХ виявлені численні взаємозв'язки між вмістом GDF11 та показниками гемостазу і ліпідного обміну. Надані автором дані свідчать про важливу роль білка GDF11 у формуванні тромбогенного потенціалу в жінок, які страждають від ГХ [90].

Зареєстрований патент 2016 року (WO 2011/020045 (17.02.2011), пріоритет US), в якому передбачається комбіноване використання пасток для GDF11 та рецепторів для еритропоєтину для збільшення кількості еритроцитів або лікування анемії в пацієнта [91]. Спосіб передбачає введення пацієнту активатора рецептора еритропоєтину і поліпептиду, що містить ActRIIB і частину Fc-домену імунoglobуліну, у якому поліпептид зв'язується з GDF11 і/або MSTN. Спільне введення активатора рецептора еритропоєтину і поліпептиду дозволяє досягти синергічного ефекту і збільшення гематокриту майже на 25 %.

Інші автори вважають, що рівень GDF11 незалежно пов'язаний із низькими значеннями гемоглобіну у хворих на гемодіалізі (ГД) [92]. Дослідники порівнювали рівень GDF11 в сироватці крові хворих, які перебувають на ГД, із тими, що відповідали здоровому контролю за віком, а потім визначали незалежні клінічні кореляції. У даному дослідженні було 65 пацієнтів і підтримуючим ГД (34 чоловіки та 28 жінок, середній вік — 52,6 року, середня тривалість ГД — 7,7 місяця). 29 осіб, які відповідали віковій групі, використовувались як контроль. Рівні GDF11 у сироватці крові в пацієнтів із ГД були значно вищими, ніж у контролі ($9,4 \pm 5,1$ пг/мл проти $7,3 \pm 5,9$ пг/мл), встановлена обернена кореляційна залежність між GDF11 та рівнем гемоглобіну. Автори вважають, що кінетика та регуляція циркулюючого GDF11 відрізняються в умовах нормального фізіологічного старіння (вікове ураження органів) та прискореного патологічного старіння, як уремія та ГД. Підвищення рівня GDF11 може бути залученим до резистентності анемії до терапії в пацієнтів на ГД [104].

Гіпертонічне серце та GDF11

Серед ранніх ознак і найбільш частих ускладнень ГХ провідне місце посідає гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) [93–96]. ГЛШ — це також незалежний фактор ризику як ГХ, так і кардіоваскулярних ускладнень у цієї категорії пацієнтів. У 30 % випадків ГЛШ генетично обумовлена [97]. У зв'язку з такою значимістю ГЛШ у сучасній англomовній літературі вказану перебудову серця визначають терміном «гіпертензивна хвороба серця», на пострадянському просторі — терміном «гіпертензивне серце» (ГС). Останнім часом доведено, що, крім генетичних асоціацій поліморфізмів генів із розвитком ГХ, ожиріння, СН, важливою причиною розвитку та прогресування ГЛШ є **епігенетичні фактори** регуляції генної експресії. До цих молекул відносять мікроРНК, такі як miR-130a, 195 і 92a, 133a, 425, 505 і 210, та фактори росту фібробластів FGF19, FGF21, FGF23 [98, 99]. До найбільш вагомих патогенетич-

них механізмів виникнення ГС належать активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем (САС). Ангіотензин II (АПІ) продовжує вважатися найбільш потужним як вазоконстрикторним, так і профіброгенним фактором. Активація продукції АПІ ініціює утворення констрикторних і прозапальних субстанцій (катехоламіни, ендотелін-1, інтерлейкіни 1, 6, фактор некрозу пухлин α), низки проангіогенних факторів. Саме при абдомінальному ожирінні завдяки прогресуванню гіперінсулінемії, ІР, лептинорезистентності констатується значна активація САС. Особливе місце у формуванні ГС, у тому числі й при ожирінні, посідає альдостерон [100]. Альдостерону відводиться не тільки одна з провідних ролей у вазоконстрикції й ретенції натрію, а й ключова позиція в активації гіпертрофічних та профіброгенних процесів на етапі розвитку і прогресування ГС. У виникненні ГС також беруть участь мозковий і передсердний натрійуретичні пептиди (BNP, ANP) [6–8]. Наведені вище експериментальні відкриття дозволяють сподіватися на розробку незабаром нового підходу в лікуванні діастолічної СН у літніх осіб. Призначення GDF11 ефективно при експериментальній гіпертрофії серця, а ідентифікація GDF11 як «фактора, що омолоджує» відкриває перспективи для лікування вікової серцевої дисфункції. Нещодавні дослідження можуть вказувати на те, що вплив «молодої» крові повертає назад вікові порушення серця. GDF11 може бути однією з циркулюючих молекул, що впливають на старіння різних тканин.

Так чи є GDF11 еліксиром молодості [72, 79, 80, 85, 101]? При застосуванні гетерохронічного парабіозу щодо дослідження впливу крові молодих мишей у старих особин, які страждають від кардіальної гіпертрофії, через 4 тижні від початку експерименту в старих мишей спостерігався її регрес [73, 79]. При цьому відзначалися зменшення розмірів кардіоміоцитів і збільшення їх поперечної смугастості. Зниження вікової гіпертрофії не було пов'язане зі статтю тварин, поліпшенням гемодинаміки або наявністю парабіозу. Введення старим мишам крові молодих відновлювало початковий вміст GDF11, за рахунок чого ліквідувалися прояви вікової гіпертрофії серця. При цьому за рахунок підвищення розслаблення кардіоміоцитів відбувалося подовження діастолі. Аналогічні результати були отримані при інтраперитонеальних ін'єкціях старим мишам rGDF11. Виходячи з цих даних, була запропонована схема, що пояснює кардіопротекторну дію GDF11 при ГС. При недостатньому синтезі білка GDF11 відбувається гіпертрофія клітин, що сприяє їх прискореному старінню. Навпаки, у разі гіпертрофічних змін при введенні білка GDF11 спостерігається відновлення структури і функції клітин [79, 80]. Таким чином, в перспективі GDF11 може бути використаний із терапевтичною метою при ГС в осіб похилого віку.

Недавнє дослідження F.S. Loffredo показало, що зниження рівня GDF11 у крові зі старінням пов'язано з патологічною серцевою гіпертрофією і

відновленням GDF11 до нормального рівня у старих мишей, у яких патологічна серцева гіпертрофія не розвивалась [79]. Мишам C57BL/6 із перещепленою метастатичною карциномою легень Льюїс 24-місячного віку щодня вводили rGDF11, або генетичний носій GDF11, 0,1 мг/кг протягом 28 днів. Біоактивність rGDF11 була підтверджена *in vitro*. Після лікування рівні GDF11 значно збільшилися, але не було їх суттєвого впливу ні на масу серця, ні на масу тіла. Коефіцієнт співвідношення «маса серця/маса тіла» у старих мишей не відрізнявся від 8- або 12-тижневих тварин, а рівень кардіомаркера ANP не відрізнявся в молодих і старих мишей. Фракція викиду, внутрішній розмір шлуночка і товщина міжшлуночкової перетинки істотно не відрізнялися між групою, що отримувала rGDF11, і тваринами, обробленими генним транспортним засобом, на початку і залишалися незмінними на першому, другому і четвертому тижнях лікування. Не було відмінностей у площі поперечного перерізу міоцитів у групі rGDF11 проти групи старих тварин, які були оброблені транспортним засобом. Дослідження *in vitro* з використанням фенілефриноброблених міоцитів шлуночка серця новонароджених щурів для вивчення антигіпертрофічних ефектів GDF11 показали, що rGDF11 не применшує гіпертрофію міоцитів новонароджених щурів, а, навпаки, індукує гіпертрофію.

Інші автори розробили високоспецифічний LC-MS-аналіз (liquid chromatography (LC) and mass spectrometry (MS) combination) для кількісної оцінки GDF11, який було проведений з його гомолога, MSTN, на основі унікальних особливостей послідовності амінокислот [106]. Дослідники демонструють, що MSTN, але не GDF11, знижується в здорових чоловіків під час старіння. Ні рівні GDF11, ні MSTN не відрізняються залежно від віку в здорових жінок. В незалежній когорті осіб похилого віку з тяжким аортальним стенозом було доведено, що люди з високим GDF11 більш схильні до немічності і мають ЦД або попередні ССЗ. Після операції заміни клапана більш високий початковий рівень був пов'язаний із повторною госпіталізацією і множинними несприятливими подіями. У сукупності ці результати показують, що рівні GDF11 не знижуються під час старіння, але пов'язані з коморбідністю, немічністю й оперативним ризиком у літніх осіб із ССЗ.

Щоб довести або спростувати цей факт, дослідники прагнули визначити *in vivo* ефекти надлишку GDF11 на серцевий м'яз та кісткову систему. Мишам вводили клітини, що секретують GDF11, в ідентичний моделі, яка використовується для початкового визначення ефектів MSTN *in vivo*. У мишей вплив GDF11 призводив до виснаження всього тіла і глибоких порушень функцій у серцевому і скелетному м'язах протягом 14-денного періоду. Втрата серцевої маси передувала втраті маси скелетних м'язів. Гістологічна й ехокардіографічна оцінка продемонструвала втрату товщини стінки шлуночків, зменшений розмір кардіоміоцитів і зниження

функції серця через 10 днів після початку впливу GDF11. Зміни в скелетних м'язах після впливу GDF11 виявлялися на 13-й день і були пов'язані з атрофією, зменшенням розмірів волокна і їх зниженою міцністю. Таким чином, надмірний контроль GDF11 *in vivo* призводить до зменшення серцевого і скелетних м'язів, їх дисфункції [102].

Деякі автори з метою відсутності плутанини визначають комбінований фактор GDF11/8. Так, в роботі K. Olson et al. вивчалось, як GDF 11/8 скасовує вікові показники серцевої гіпертрофії та старіння судин у мишей [103]. Автори досліджували, чи асоціюється GDF11/8 із серцево-судинними подіями, ГЛШ або віком у людини. Дослідники вимірювали рівні плазматичного GDF11/8 у 928 учасників із стабільною ІХС в Heart and Soul Study. Госпіталізацію, СН, інсульт, ІМ, смерть визначали як комбіновану кінцеву точку. Використовували багатоваріантні пропорційні моделі Кокса для порівняння показників серцево-судинних подій та смерті, моделі логістичної регресії GDF11/8, щоб оцінити зв'язок між GDF11/8 та ГЛШ. 450 учасників (48,5 %) зазнали серцево-судинних подій або смерті протягом 8,9 року спостереження. ГЛШ була наявна в 368 учасників (39,7 %) в базовому сценарії. Учасники найвищого квартилю GDF11/8 мали меншу частоту ГЛШ, ніж у найнижчому (ОР 0,55; 95% ДІ 0,35–0,86; $p < 0,009$). Рівень GDF11/8 в осіб похилого віку був нижчим ($p < 0,001$). Дослідники припускають, що в пацієнтів із стабільною ІХС вищі рівні GDF11/8 слід пов'язувати з меншим ризиком розвитку серцево-судинних подій та смерті [103].

GDF11 у дієтології

Дослідження [56, 74, 104, 105] показують, що у людини на багатому м'ясному харчуванні збільшується показник IGF1 в крові, але паралельно може збільшуватися ризик виникнення раку. Клітини отримують посилене харчування і починають понад швидко ділитися, а організм не встигає регулювати їх діяльність. На вегетаріанському раціоні IGF1 в крові знижується, клітини працюють на тривалість свого життя. Існує гіпотеза, що вегетаріанське харчування і зменшення споживання білків взагалі призводить до зниження IGF1 в крові, запобіганню ракових захворювань і збільшення тривалості життя. Аналогічні ефекти має і GDF11 [105].

GDF 11 у спортивній медицині і трансфузіології

У минулому спортсменам перед відповідальними змаганнями нерідко вливали заздалегідь заготовлену шляхом кровопускання власну кров. Позитивна дія такої процедури пояснюється збільшенням загальної маси циркулюючої крові, кращим постачанням тканинам кисню. Кровопускання викликає легку кисневу недостатність, проліферацію клітин крові, підвищує активність САС, ретикулоендотеліальної й імунної систем. Крім аеробних видів спорту, автогемотрансфузія, як ефективний спосіб підвищення стійкості організму до нестачі кисню, може

бути використана для підкорення гірських вершин, у глибоководному пірнанні. Проф. О.О. Богданов, засновник Інституту гематології та переливання крові, вважав, що переливання крові літнім людям від молодих може призвести до їх значного омолодження. Будучи вже в похилому віці, О.О. Богданов поставив експеримент на собі. На жаль, у той час багато антигенів, що містяться в еритроцитах, у тому числі і резус-фактор, не було відомо, а без їх урахування множинні переливання крові були небезпечні. Чергове переливання крові виявилось для дослідника фатальним [106].

GDF11 та генетичні фактори

Еволюційні біологи під керівництвом Moisés Mallo [107] зробили відкриття, що «сміттєва» ДНК визначає закономірності формування хребта. Статтю про цей факт, опубліковану в журналі «Developmental Cell», переказує сайт Science. У нормі в мишей 13 пар ребер, а у змій — 25 і більше і набагато довший хребет. М. Mallo з колегами звернули увагу на мишу-мутанта, у якої було 24 ребра. Генетичний аналіз довів, що причина мутації — непрацюючий ген GDF11, завдання якого полягає в тому, щоб вимикати інший ген під назвою OCT4 (Octamer-4 gene). Його неконтрольована робота і призводить у гризунів до появи зайвих ребер.

Разом із необхідністю встановлення найбільш важливих патогенетичних механізмів розвитку і прогресування ГС однією з актуальних проблем кардіології і терапії є проблема розробки ефективних способів профілактики розвитку і прогресування ГС. На сьогодні в багатьох дослідженнях показана можливість регресу ГЛШ при довготривалому антигіпертензивному лікуванні [1, 2, 94–96]. Інформація щодо впливу антигіпертензивних препаратів на рівні GDF11 на час написання огляду була відсутня.

Генотерапія ГС та її потенційні мішені (108–114)

Як компенсаторна терапія старіння серцево-судинної системи за умов ГХ з абдомінальним ожирінням або ЦД методи генної терапії можуть надати короточасний ефект для поліпшення ситуації при патологічних станах. Майже всі відомі генно-терапевтичні підходи сьогодні в кращому разі спрямовані на максимальну компенсацію спричинених старінням ушкоджень серцево-судинної системи або на помірне уповільнення їх прогресування за допомогою впливу на метаболізм клітин. Під час генної терапії можна буде ефективно редагувати гени в певних тканинах, видаляти їх, змінювати або подвоювати, вибірково підвищуючи або знижуючи рівень їх експресії і, відповідно, кількість білків, що продукуються. В цьому плані достатню інформацію надає інтерв'ю з G.M. Church, G.M. Fahy з актуальним запитанням: чи близький кінець старіння [114]?

Р. Radkowski відзначає, що основним напрямком генетичного аналізу GAW19 є ідентифікація

генів, пов'язаних із виникненням ГХ, у когорті пацієнтів із ЦД 2-го типу [110]. Метою дослідження було передбачити динаміку майбутньої частоти ГХ, заснованої на профілях експресії генів, змін систолічного і діастолічного АТ у часі, залежно від статі, базового віку і статусу куріння. Автори проаналізували дані, надані учасниками GAW19, які включали профілі експресії генів мононуклеарних клітин периферичної крові в діабетичних членів 20 мексиканських сімей. Цей аналіз дозволив ідентифікувати 6 анованих генів: GDF11, RTP4, FXVD6, IFNAR1, NOX3 і HLA-DQ2, які пов'язані з динамікою майбутньої захворюваності на ГХ. Автори не встановили очевидного механізму, який пов'яже всі виявлені гени з динамікою захворюваності на ГХ. Ідентифікація їх можливого зв'язку з ГХ потребує подальшого вивчення.

Продемонстрована здатність підвищених рівнів GDF11 покращувати показники старіння в мишей, такі як функція серця, здатність переносити фізичне навантаження і чутливість нюху, що з великою ймовірністю зумовлено підвищеною активністю стовбурових клітин [111]. Експресія TGF- β 1 підвищується з віком, при цьому він бере участь у втратах функціональності стовбурових клітин. Втручання в цей механізм через будь-який із залучених у нього білків із метою зниження рівня цього фактора може бути життєздатним методом підвищення активності стовбурових клітин у похилому віці. Найбільш довгоживучі генетично модифіковані миші не мають рецептора до гормону росту. Зниження рівня MSTN посилює ріст м'язової тканини, що може бути корисною компенсацією вікового зменшення м'язової маси і сили. Завдяки існуванню низки природних ліній тварин із цією мутацією на сьогодні нокаутування MSTN є найбільш добре вивченим і протестованим з усіх потенційних генно-терапевтичних підходів.

Аденілатциклаза (adenylate cyclase, AC5): нокаутування AC5 збільшує тривалість життя мишей за рахунок підвищення стійкості серцево-судинної системи до проявів старіння. Ангіопоетинподібний білок 4 (angiotensin-related protein 4; ANGPTL4): рідкісний варіант, що кодує цей білок гена, наявний менш ніж у 1 % представників європейської популяції, на 50 % знижує ризик розвитку ІМ за рахунок змін метаболізму ХС. Аполіпопротеїн А-1 (Apolipoprotein A-1, ApoA-I): збільшення кількості цього білка під час генної терапії можна використовувати для змін метаболізму ХС, сповільнюючи прогресування атеросклерозу шляхом прискореного виведення частини пошкоджених ліпідів. Аполіпопротеїн Е (Apo E): один із виключно людських генів, варіанти якого стабільно асоційовані з більшою тривалістю життя. Каталаза (від грецьк. *καταλύω* — «руйную») — фермент (КФ 1.11.1.6): деякі дослідження продемонстрували поліпшення стану здоров'я і збільшення тривалості життя на тлі зниження пошкоджень мітохондрій, що виникають під дією активних форм кисню. CLK1 (CDC like kinase 1): зниження активності CLK1 може

збільшувати тривалість життя мишей за рахунок змін мітохондріальної функції. Циклін A2 (CDK — cyclin-dependent kinases): підвищення його рівня збільшує регенеративну здатність тканини серця, уповільнює дегенерацію серцевої тканини. Фолістатин (Follistatin-344, FST, Act-зв'язуючий протеїн): підвищення рівня FST стимулює ріст м'язової тканини, його ефекти є оберненими, оскільки підвищення рівня FST блокує активність MSTN [54]. В експериментах на тваринах підвищення рівня FST і зниження рівня MSTN забезпечують ефекти, які проявляються збільшенням м'язової маси. Компанія BioViva вибрала для розробки генно-терапевтичного підходу саме збільшення рівня FST. FOXO3 (Forkhead box O3): певний варіант FOXO3 асоційований із вірогідним зниженням імовірності розвитку ССЗ і смертністю. Фактор росту гепатоцитів (Hepatocyte growth factor — HGF): сьогодні знаходиться на етапі розробки компенсаторної генної терапії для стимуляції ремоделювання і росту нових кровоносних судин при ІХС. KLF4 (Kruppel-like factor 4): вибіркове зниження концентрації білка KLF4 у клітинах гладеньких м'язів судин уповільнює прогресування пошкоджень за умов атеросклерозу. Klotho (type-I membrane protein to beta-glucosidases): гіперекспресія Klotho збільшує тривалість життя мишей, можливо, за допомогою тих же механізмів, що й низькокалорійна дієта. Oct4 (Octamer-4 gene): цей ген є одним із генів-мішеней при репрограмуванні клітин в індуковані поліпотентні стовбурові клітини, може стабілізувати атеросклеротичні бляшки [111]. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9): мутації, що призводять до втрати функціональності PCSK9, знижують ризик розвитку ССЗ за рахунок зниження концентрації ХС у крові. PIM1 (Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase): миші з гіперекспресією PIM1 у тканині серця живуть довше за рахунок поліпшення здатності тканини серця до відновлення. Rpd3 (catalytic component of the RPD3 histone deacetylase): зниження рівня Rpd3 забезпечує поліпшення серцевої функції і збільшує тривалість життя мух-дрозофіл. SERCA2a/SUMO-1 (Cardiac SR Ca²⁺-ATPase/small ubiquitin-like modifier type 1): підвищені рівні будь-якого з цих взаємопов'язаних білків (SUMO-1 регулює активність SERCA2a) можуть забезпечувати більш ефективне ремоделювання кровоносних судин серцевої тканини, уповільнює прогресування захворювань серцево-судинної системи. Теломераза (поєднання оберненої транскриптази (TERT) та hTR (human telomerase RNA) теломеразної РНК (TER)): підвищені рівні теломераз збільшують тривалість життя мишей, а також знижують вірогідність розвитку раку в представників даного виду. На жаль, динаміка теломер мишей значно відрізняється від людської. Компанія BioViva вже просувається вперед із генно-терапевтичним підходом, мішенню якого є теломераза. Тропонін (Troponin) C: дослідники продемонстрували, що вбудовування модифікованої версії кальцієвого рецептора тропоніну C у

клітини серця ссавців може покращувати функціонування серця і роботу серцево-судинної системи. Фактор росту судинного ендотелію (VEGF) [117], Gata4 (GATA Binding Protein 4, GATA family of zinc-finger transcription factors), MEF2C (Myocyte enhancer factor 2C) і TBX5 (T-box 5): фактор росту судинного ендотелію прискорює регенерацію пошкоджень серцево-судинної системи. В одному з найбільш успішних експериментів на гризунах дослідники використовували суміш із VEGF, Gata4, Mef2c і Tbx5 для стимуляції перетворення рубцевої тканини серця в нормальний міокард.

Таким чином, з проаналізованих літературних джерел можна зробити висновки про те, що білок GDF11 має універсальність дії, низку сприятливих загальнобіологічних і метаболічних ефектів за умов ГХ, абдомінального ожиріння або ЦД 2-го типу, має властивості кардіо-, геро- і нейропротектора, активує функції скелетного та серцевого м'язів. Функції GDF11 навіть в експерименті поки ще погано вивчені. GDF11/8 має в людей кардіотропні властивості, аналогічні тим, які цей білок продемонстрував у мишей.

На сучасному етапі досліджень бажано вивчити можливий вплив GDF11 на інші органи і тканини організму, а також взаємозв'язок GDF11 із старінням та будь-які можливі відмінності в дії GDF11 серед мишей, шурів та людей. Незважаючи на наведені в огляді певні успіхи в гальмуванні прогресування ГС, залишається дуже великою проблемою можливість профілактики фіброзування міокарда, регресу гіпертрофії та відновлення діастолічної функції ЛШ. Тому пошук диференційованих підходів до профілактики прогресування ГС на основі вивчення молекулярно-генетичних та гуморальних факторів потребує продовження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Особистий внесок авторів в підготовку статті:

Коваль Сергій Миколайович — загальне керівництво роботою, постановка проблематики, вступ та висновки; **Милославський Дмитро Кирилович** — систематизація літературних джерел та написання огляду; **Снігурська Ірина Олександрівна** — пошук літературних джерел, обговорення назви та висновків; **Божко Вадим В'ячеславович** — пошук літературних джерел; **Пенькова Марина Юріївна** — оформлення огляду та переліку літературних джерел; **Щенявська Олена Миколаївна** — оформлення огляду та переліку літературних джерел.

Робота виконана в рамках НДР відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити способи профілактики прогресування гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на основі вивчення молекулярно-генетичних, гуморальних і структурно-функціональних факторів» (2017–2019).

References

1. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
3. Zanchetti A. Obesity and other aspects of hypertension. *J Hypertens*. 2015 Mar;33(3):423-4. doi: 10.1097/HJH.0000000000000517.
4. Samorodskaja IV, Bolotova EY, Boytsov SA. Paradox of Obesity and Cardiovascular Mortality. *Kardiologiya*. 2015;55(9):31-36. (in Russian).
5. Belovol AN, Shkol'nik VV, Fadeenko GD, Tveretinov AB. Gipertonicheskaia bolezni i ozhirenie: monografiia [Hypertension and obesity: monograph]. Ternopil: TSMU; 2013. 344 p. (in Russian).
6. Dautova MB, Bauyedimova AM, Osikbayeva SO, Zhurunova MS, Erlan AE. Cardiomarkers heart for prediction of cardiac vascular diseases in the experimental biology. *Vestnik KazNMU*. 2017;(2):239-243. (in Russian).
7. Khavinson VKh, Linkova NS, Morozova EA, Gutop EO, Elashkina EV. Molecular mechanisms of cardiovascular pathology. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2014;45(3):57-65. (in Russian).
8. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC, et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail*. 2015 Jan;3(1):30-9. doi: 10.1016/j.jchf.2014.06.013.
9. Goletti S, Gruson D. Personalized risk assessment of heart failure patients: more perspectives from transforming growth factor super-family members. *Clin Chim Acta*. 2015 Mar 30;443:94-9. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.014.
10. Hocking JC, Hehr CL, Chang RY, Johnston J, McFarlane S. TGFbeta ligands promote the initiation of retinal ganglion cell dendrites in vitro and in vivo. *Mol Cell Neurosci*. 2008 Feb;37(2):247-60. doi: 10.1016/j.mcn.2007.09.011.
11. Williams G, Zentar MP, Gajendra S, Sonogo M, Doherty P, Lalli G. Transcriptional basis for the inhibition of neural stem cell proliferation and migration by the TGFβ-family member GDF11. *PLoS One*. 2013 Nov 7;8(11):e78478. doi: 10.1371/journal.pone.0078478.
12. Andersson O, Reissmann E, Ibáñez CF. Growth differentiation factor 11 signals through the transforming growth factor-beta receptor ALK5 to regionalize the anterior-posterior axis. *EMBO Rep*. 2006 Aug;7(8):831-7. doi: 10.1038/sj.embor.7400752.
13. Funkenstein B, Olekh E. Growth/differentiation factor-11: an evolutionary conserved growth factor in vertebrates. *Dev Genes Evol*. 2010 Nov;220(5-6):129-37. doi: 10.1007/s00427-010-0334-4.
14. Stadnyk IV, Sanagurs'kyj DI. Changes in the genetic control of cells in the state of proliferation and differentiation. In: *Biological Studies 2014: Collection of scientific papers of the V International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*. Zhytomyr: Zhytomyr Ivan Franko State University; 2014. 289-292 pp. (in Ukrainian).
15. Bueno JL, Ynigo M, de Miguel C, et al. Growth differentiation factor 11 (GDF11) - a promising anti-ageing factor - is highly concentrated in platelets. *Vox Sang*. 2016 Nov;111(4):434-436. doi: 10.1111/vox.12438.
16. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, et al. GDF11 Increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. *Cell Metab*. 2015 Jul 7;22(1):164-74. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.010.
17. Finkenzeller G, Stark GB, Strassburg S. Growth differentiation factor 11 supports migration and sprouting of endothelial progenitor cells. *J Surg Res*. 2015 Sep;198(1):50-6. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.001.
18. Hammers DW, Merscham-Banda M, Hsiao JY, Engst S, Hartman JJ, Sweeney HL. Supraphysiological levels of GDF11 induce striated muscle atrophy. *EMBO Mol Med*. 2017 Apr;9(4):531-544. doi: 10.15252/emmm.201607231.
19. Harper SC, Brack A, MacDonnell S, et al. Is Growth Differentiation Factor 11 a Realistic Therapeutic for Aging-Dependent Muscle Defects? *Circ Res*. 2016 Apr 1;118(7):1143-50; discussion 1150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307962.
20. Zhang Y, Wei Y, Liu D, et al. Role of growth differentiation factor 11 in development, physiology and disease. *Oncotarget*. 2017 Aug 14;8(46):81604-81616. doi: 10.18632/oncotarget.20258.
21. Zimmers TA, Jiang Y, Wang M, et al. Erratum to: Exogenous GDF11 induces cardiac and skeletal muscle dysfunction and wasting. *Basic Res Cardiol*. 2017 Sep;112(5):53. doi: 10.1007/s00395-017-0642-1.
22. Aksenova L. The age process of myocardial hypertrophy may be reversed. Available from: https://www.gazeta.ru/health/2013/05/08_a_5316401.shtml. Accessed: May 09, 2013. (in Russian).
23. Thomson H. Young blood really is the key to youth. Available from: <https://www.newscientist.com/article/mg21628874-000-young-blood-really-is-the-key-to-youth/>. Accessed: October 17, 2012.
24. Pertseva M. Hours of aging: reset, slow down, reverse? Available from: <https://www.nkj.ru/archive/articles/26133/>. (in Russian).
25. Tsyrenova B. About health - in youth. Available from: <http://xn--80aacb0akh2bp7e.xn--p1ai/articles/media/2015/5/28/o-zdorove-smolodu/>. Accessed: 2015, May 27. (in Russian).
26. Rubin LL, Wagers AJ, Lee RT, Katsimpardi L. Methods and compositions for increasing neurogenesis and angiogenesis. Patent US20160220640A1, 2016.
27. Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science*. 2014 May 9;344(6184):630-4. doi: 10.1126/science.1251141.
28. Jamaïyar A, Wan W, Janota DM, Enrick MK, Chilian WM, Yin L. The versatility and paradox of GDF 11. *Pharmacol Ther*. 2017 Jul;175:28-34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.032.
29. Padyana AK, Vaidialingam B, Hayes DB, Gupta P,

- Franti M, Farrow NA. Crystal structure of human GDF11. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*. 2016 Mar;72(Pt 3):160-4. doi: 10.1107/S2053230X16001588.
30. Pepinsky B, Gong BJ, Gao Y, et al. A Prodomain Fragment from the Proteolytic Activation of Growth Differentiation Factor 11 Remains Associated with the Mature Growth Factor and Keeps It Soluble. *Biochemistry*. 2017 Aug 22;56(33):4405-4418. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00302.
31. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Growth and differentiation factor 11 (GDF11): Functions in the regulation of erythropoiesis and cardiac regeneration. *Pharmacol Ther*. 2015 Dec;156:26-33. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.10.006.
32. Vanbekbergen N, Hendrickx M, Leyns L. Growth differentiation factor 11 is an encephalic regionalizing factor in neural differentiated mouse embryonic stem cells. *BMC Res Notes*. 2014 Oct 29;7:766. doi: 10.1186/1756-0500-7-766.
33. Yang R, Fu S, Zhao L, et al. Quantitation of circulating GDF-11 and β 2-MG in aged patients with age-related impairment in cognitive function. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jul 7;131(15):1895-1904. doi: 10.1042/CS20171028.
34. Chang HM, Qiao J, Leung PC. Oocyte-somatic cell interactions in the human ovary-novel role of bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors. *Hum Reprod Update*. 2016 Dec;23(1):1-18. doi: 10.1093/humupd/dmw039.
35. Hannan NR, Jamshidi P, Pera MF, Wolvetang EJ. BMP-11 and myostatin support undifferentiated growth of human embryonic stem cells in feeder-free cultures. *Cloning Stem Cells*. 2009 Sep;11(3):427-35. doi: 10.1089/clo.2009.0024.
36. Zhang Y, Shao J, Wang Z, et al. Growth differentiation factor 11 is a protective factor for osteoblastogenesis by targeting PPAR γ . *Gene*. 2015 Feb 25;557(2):209-14. doi: 10.1016/j.gene.2014.12.039.
37. Jin M, Song S, Guo L, Jiang T, Lin ZY. Increased serum GDF11 concentration is associated with a high prevalence of osteoporosis in elderly native Chinese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016 Nov;43(11):1145-1147. doi: 10.1111/1440-1681.12651.
38. Mei W, Xiang G, Li Y, et al. GDF11 Protects against Endothelial Injury and Reduces Atherosclerotic Lesion Formation in Apolipoprotein E-Null Mice. *Mol Ther*. 2016 Nov;24(11):1926-1938. doi: 10.1038/mt.2016.160.
39. Liu W, Zhou L, Zhou C, et al. GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation. *Nat Commun*. 2016 Sep 22;7:12794. doi: 10.1038/ncomms12794.
40. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Nat Med*. 2014 Apr;20(4):398-407. doi: 10.1038/nm.3468.
41. Chen JL, Walton KL, Al-Musawi SL, et al. Development of novel activin-targeted therapeutics. *Mol Ther*. 2015 Mar;23(3):434-44. doi: 10.1038/mt.2014.221.
42. Schneyer AL, Sidis Y, Gulati A, Sun JL, Keutmann H, Krasney PA. Differential antagonism of activin, myostatin and growth and differentiation factor 11 by wild-type and mutant follistatin. *Endocrinology*. 2008 Sep;149(9):4589-95. doi: 10.1210/en.2008-0259.
43. Ravindra K, Jasbir S, Knopf J. Varianty, proiskhodishchie iz ACTRIIB, i ikh primeneniye [Variants derived from ACTRIIB and their use]. Patent № 18868, 2013. (in Russian).
44. Hong SK, Choo EH, Ihm SH, Chang K, Seung KB. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor attenuates obesity-induced myocardial fibrosis by inhibiting transforming growth factor- β 1 and Smad2/3 pathways in high-fat diet-induced obesity rat model. *Metabolism*. 2017 Nov;76:42-55. doi: 10.1016/j.metabol.2017.07.007.
45. Li H, Li Y, Xiang L, et al. GDF11 Attenuates Development of Type 2 Diabetes via Improvement of Islet β -Cell Function and Survival. *Diabetes*. 2017 Jul;66(7):1914-1927. doi: 10.2337/db17-0086.
46. Harmon EB, Apelqvist AA, Smart NG, Gu X, Osborne DH, Kim SK. GDF11 modulates NGN3+ islet progenitor cell number and promotes beta-cell differentiation in pancreas development. *Development*. 2004 Dec;131(24):6163-74. doi: 10.1242/dev.01535.
47. Dichmann DS, Yassin H, Serup P. Analysis of pancreatic endocrine development in GDF11-deficient mice. *Dev Dyn*. 2006 Nov;235(11):3016-25. doi: 10.1002/dvdy.20953.
48. Bajikar SS, Wang CC, Borten MA, Pereira EJ, Atkins KA, Janes KA. Tumor-Suppressor Inactivation of GDF11 Occurs by Precursor Sequestration in Triple-Negative Breast Cancer. *Dev Cell*. 2017 Nov 20;43(4):418-435.e13. doi: 10.1016/j.devcel.2017.10.027.
49. Yokoe T, Ohmachi T, Inoue H, et al. Clinical significance of growth differentiation factor 11 in colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2007 Nov;31(5):1097-101.
50. Jing YY, Li D, Wu F, Gong LL, Li R. GDF11 does not improve the palmitate induced insulin resistance in C2C12. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Apr;21(8):1795-1802.
51. Yu X, Chen X, Zheng XD, et al. Growth Differentiation Factor 11 Promotes Abnormal Proliferation and Angiogenesis of Pulmonary Artery Endothelial Cells. *Hypertension*. 2018 Apr;71(4):729-741. doi: 10.1161/HYPERTENSION.117.10350.
52. Huang L, Sayers RO. Monoklonal'nye antitela k miostatinu i ikh primeneniia [Monoclonal antibodies to myostatin and their use]. Patent № 15916, 2011. (in Russian).
53. Lee JH, Momani J, Kim YM, et al. Effective RNA-silencing strategy of Lv-MSTN/GDF11 gene and its effects on the growth in shrimp, *Litopenaeus vannamei*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2015 Jan;179:9-16. doi: 10.1016/j.cbpb.2014.09.005.
54. Fan X, Gaur U, Sun L, Yang D, Yang M. The Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) and Myostatin (MSTN) in tissue specific aging. *Mech Ageing Dev*. 2017 Jun;164:108-112. doi: 10.1016/j.mad.2017.04.009.
55. McPherron AC, Huynh TV, Lee SJ. Redundancy of myostatin and growth/differentiation factor 11 function. *BMC Dev Biol*. 2009 Mar 19;9:24. doi: 10.1186/1471-213X-9-24.
56. McPherron AC. Metabolic functions of myostatin and GDF11. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*. 2010 Dec;10(4):217-231. doi: 10.2174/187152210793663810.
57. Pan C, Singh S, Sahasrabudhe DM, Chakkalakal JV, Krolewski JJ, Nastiuk KL. TGF β Superfamily Members Mediate Androgen Deprivation Therapy-Induced Obese Frailty in Male Mice. *Endocrinology*. 2016 Nov;157(11):4461-4472. doi: 10.1210/en.2016-1580.
58. Walker RG, Czepnik M, Goebel EJ, et al. Structural basis for potency differences between GDF8 and GDF11. *BMC Biol*. 2017 Mar 3;15(1):19. doi: 10.1186/s12915-017-0350-1.
59. Poggioli T, Vujic A, Yang P, et al. Circulating Growth

- Differentiation Factor 11/8 Levels Decline With Age. *Circulation research*. 2016;118(1):29-37. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307521.
60. Kondás K, Szláma G, Trexler M, Patthy L. Both WFIKKN1 and WFIKKN2 have high affinity for growth and differentiation factors 8 and 11. *J Biol Chem*. 2008 Aug 29;283(35):23677-84. doi: 10.1074/jbc.M803025200.
61. Augustin H, Adcott J, Elliott CJH, Partridge L. Complex roles of myoglianin in regulating adult performance and lifespan. *Fly (Austin)*. 2017 Oct 2;11(4):284-289. doi: 10.1080/19336934.2017.1369638.
62. Lee YS, Lee SJ. Roles of GASP-1 and GDF-11 in Dental and Craniofacial Development. *J Oral Med Pain*. 2015 Sep;40(3):110-114. doi: 10.14476/jomp.2015.40.3.110.
63. Périé L, Parenté A, Brun C, Magnol L, Péliissier P, Blanquet V. Enhancement of C2C12 myoblast proliferation and differentiation by GASP-2, a myostatin inhibitor. *Biochem Biophys Rep*. 2016 Mar 3;6:39-46. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.03.001.
64. Lee YS, Lee SJ. Regulation of GDF-11 and myostatin activity by GASP-1 and GASP-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Sep 24;110(39):E3713-22. doi: 10.1073/pnas.1309907110.
65. Walker RG, Poggioli T, Katsimpardi L, et al. Biochemistry and Biology of GDF11 and Myostatin: Similarities, Differences, and Questions for Future Investigation. *Circ Res*. 2016 Apr 1;118(7):1125-41; discussion 1142. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308391.
66. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013 May 9;153(4):828-39. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.015.
67. Bitto A, Kaerberlein M. Rejuvenation: it's in our blood. *Cell Metab*. 2014 Jul 1;20(1):2-4. doi: 10.1016/j.cmet.2014.06.007.
68. Brack AS. Ageing of the heart reversed by youthful systemic factors! *EMBO J*. 2013 Aug 14;32(16):2189-90. doi: 10.1038/emboj.2013.162.
69. Mei W, Xiang G, Li Y, et al. GDF11 Protects against Endothelial Injury and Reduces Atherosclerotic Lesion Formation in Apolipoprotein E-Null Mice. *Mol Ther*. 2016 Nov;24(11):1926-1938. doi: 10.1038/mt.2016.160.
70. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med*. 2014 Jun;20(6):659-63. doi: 10.1038/nm.3569.
71. Zhang M, Jadavji NM, Yoo HS, Smith PD. Recombinant growth differentiation factor 11 influences short-term memory and enhances Sox2 expression in middle-aged mice. *Behav Brain Res*. 2018 Apr 2;341:45-49. doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.019.
72. McNally EM. Questions and Answers About Myostatin, GDF11, and the Aging Heart. *Circ Res*. 2016 Jan 8;118(1):6-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307861.
73. Sinha M, Jang YC, Oh J, et al. Restoring Systemic GDF11 Levels Reverses Age-Related Dysfunction in Mouse Skeletal Muscle. *Science*. 2014 May 9;344(6184):649-52. doi: 10.1126/science.1251152.
74. Myostatin GDF11 growth differentiation factor 11 and IGF1 insulin-like growth factor IGF1. Available from: <https://syroee.blogspot.com/2015/09/gdf11-1-1-igf1-1.html>. Accessed: September 10, 2015. (in Russian).
75. Wagers AJ. The stem cell niche in regenerative medicine. *Cell Stem Cell*. 2012 Apr 6;10(4):362-9. doi: 10.1016/j.stem.2012.02.018.
76. Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, et al. "Protein of youth" GDF11, the state of the hemostasis system and blood flow characteristics in women suffering from hypertension. *Tromboz, gemostaz i reologia*. 2018;(73):39-46. doi: 10.25555/THR.2018.1.0822. (in Russian).
77. Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, et al. The role of "proteins of youth and old age" in the development of hypercoagulation and blood flow characteristics in hypertensive disease. *Vestnik gematologii*. 2017;13(3):47-48. (in Russian).
78. Farley P. Patients with higher blood levels of growth factor have lower risk of cardiovascular problems. Available from: <https://medicalxpress.com/news/2015-08-patients-higher-blood-growth-factor.html>. Accessed: August 26, 2015.
79. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013 May 9;153(4):828-39. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.015.
80. Smith SC, Zhang X, Zhang X, et al. GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy. *Circ Res*. 2015 Nov 6;117(11):926-32. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307527.
81. Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA, Linkova NS, Kozina LS, Sall TS. «Protein of senility» CCL11, «protein of juvenility» GDF11 and their role in age-related pathology. *Uspehi gerontologii*. 2016;29(5):722-731. (in Russian).
82. Khavinson VKh, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, Linkova NS. GDF11 Protein as a General Geroprotector. *Uspehi sovremennoy biologii*. 2015;135(4):370-379. (in Russian).
83. Khavinson VKh, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, Linkova NS. GDF11 Protein as a Geroprotector. *Biology Bulletin Reviews*. 2016;6(2):141-148. doi: 10.1134/S207908641602002X.
84. Kuznik BI, Khavinson VKh, Davydov SO, Stepanov AV. Belki molodosti i starosti: monografiia [Proteins of youth and old age: monograph]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2017. 284 p. (in Russian).
85. Schafer MJ, Atkinson EJ, Vanderboom PM, et al. Quantification of GDF11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease. *Cell Metab*. 2016 Jun 14;23(6):1207-1215. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.023.
86. Abisheva ZS, Zhurunova MS, Zhetpisbaeva GD. Effect of protein GDF11 (growth differentiation factor-11) on the organism. *Vestnik KazNMU*. 2017;(2):227-229. (in Russian).
87. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Nikankina LV, Khuharenko SS, Shestakova MV. TGF- β and FRF-21: association with IHD in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):38-42. doi: 10.14341/OMET2017338-42. (in Russian).
88. Pertseva TO, Myhailichenko DS. Serum level of transforming growth factor- β 1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with clinical and functional indices. *Ukr Pulmonol J*. 2016;(4):33-36. (in Ukrainian).
89. Pushkareva AE, Khusainova RI, Valiev RR, Khusnutdinova EK. The study of growth factor receptor expression and gene structure of the transforming growth factor in head failure. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2016;(51):69-77. doi: 10.18454/IRJ.2016.51.046. (in Russian).

sian).

90. Stepanov AV, Davydov SO, Stepanov EV. The role of the protein GDF11 in the development of a hypercoagulable state in hypertension. In: Guliaev GI, editor. *World science: problems and innovations: Collection of scientific papers of the XIII International Scientific Practical Conference. Part 1*. Penza: Nauka i prosveshchenie; 2017. 177-179 pp. (in Russian).

91. Sikhra D, Pirsall RS, Kumar R. Kombinirovannoe primeneniye lovushek GDF i aktivatorov retseptorov eritropoetina dlia povysheniia sodержaniia eritrotsitov [Combined application of traps of GDF and erythropoietin receptor activators for increasing erythrocyte content]. Patent RU № 2 592 670 C2, 2010. (in Russian).

92. Yamagishi S, Matsui T, Kurokawa Y, Fukami K. Serum Levels of Growth Differentiation Factor 11 Are Independently Associated with Low Hemoglobin Values in Hemodialysis Patients. *Biores Open Access*. 2016 Jun 1;5(1):155-8. doi: 10.1089/biores.2016.0015.

93. Dziak GV, Vasilenko AM, Potabashnii VA, Sheiko SA, Vasilenko VA. Hypertensive heart disease. Why do therapists and cardiologists reduce this international interpretation of heart damage in patients with arterial hypertension to only three letters - LVH? *Zdorov'ya Ukrai'ny. Kardiologiya, Revmatologiya, Kardiohirurgiya*. 2015;(41):18-20. (in Russian).

94. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):327-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.

95. Janardhanan R, Kramer CM. Imaging in hypertensive heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Feb;9(2):199-209. doi: 10.1586/erc.10.190.

96. Struijker-Boudier HAJ. Structural cardiovascular changes in hypertension. In: Agabiti-Rosei E, Baguet JP, Beckett NS, et al, authors; Mancia G, Grassi G, Redon J, editors. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014. 129-134 pp.

97. Minushkina LO, Nikitin AG, Brazhnik VA, Brovkin AN, Nosikov VV, Zateishchikov DA. Myocardial hypertrophy in patients with hypertensive disease: the role of genetic polymorphism of β -adrenoreactive structures. *Kardiologiya*. 2010;(1):9-15. (in Russian).

98. Falkner B, Keith SW, Gidding SS, Langman CB. Fibroblast growth factor-23 is independently associated with cardiac mass in African-American adolescent males. *J Am Soc Hypertens*. 2017 Aug;11(8):480-487. doi: 10.1016/j.jash.2017.04.001.

99. Kuznik BI, Khavinson VKh, Linkova NS, Ryzhak GA, Sall TS, Trofimova SV. Growth factors of fibroblasts FGF19, FGF21, FGF23 as endocrine regulators of physiological functions and geroprotectors. *Epigenetic mechanisms of regulation. Uspehi sovremennoy biologii*. 2017;137(1):84-99. (in Russian).

100. Catena C, Colussi G, Valeri M, Sechi LA. Association of aldosterone with left ventricular mass in hypertension: interaction with plasma fibrinogen levels. *Am J Hypertens*. 2013 Jan;26(1):111-7. doi: 10.1093/ajh/hps006.

101. Mendelsohn AR, Larrick JW. Rejuvenation of aging hearts. *Rejuvenation Res*. 2013 Aug;16(4):330-2. doi: 10.1089/rej.2013.1462.

102. Zhao Y, Liu G, Zambito FC, Zhang YJ, DeSilva BS, Kozhich AT, Shen JX. A multiplexed immunocapture liquid

chromatography tandem mass spectrometry assay for the simultaneous measurement of myostatin and GDF-11 in rat serum using an automated sample preparation platform. *Anal Chim Acta*. 2017 Aug 1;979:36-44. doi: 10.1016/j.aca.2017.04.028.

103. Olson KA, Beatty AL, Heidecker B, et al. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-aging factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts. *Eur Heart J*. 2015 Dec 21;36(48):3426-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv385.

104. Tutelian VA, Khavinson VKh, Ryzhak GA, Linkova NS. Short Peptides as Components of Nutrition: Molecular Bases of Homeostasis Regulation. *Uspehi sovremennoy biologii*. 2014;134(3):227-235. (in Russian).

105. Rupp R. The Search for immortality in food. Available from: <https://www.nationalgeographic.com/people-and-culture/food/the-plate/2014/10/30/immortality-food-diet-for-a-long-life/>. Accessed: October 30, 2014.

106. Donskov SI, Iagodinskii VN. *Nasledie i nasledovateli AA Bogdanova v sluzhbe krovi* [Heritage and followers of AA Bogdanov in the blood service]. Moscow; 2008. 312 p. (in Russian).

107. Aires R, Jurberg AD, Leal F, Nóvoa A, Cohn MJ, Mallo M. Oct4 Is a Key Regulator of Vertebrate Trunk Length Diversity. *Dev Cell*. 2016 Aug 8;38(3):262-74. doi: 10.1016/j.devcel.2016.06.021.

108. Gene therapy of hypertensive heart and its potential targets. Available from: <http://vechnayamolodost.ru>. (in Ukrainian).

109. A Short List of Potential Target Genes for Near-Future Gene Therapies Aimed at Slowing Aging or Compensating for Age-Related Damage and Decline. Available from: <https://www.fightaging.org/archives/2016/06/a-short-list-of-potential-target-genes-for-near-future-gene-therapies-aimed-at-slowing-aging-or-compensating-for-age-related-damage-and-decline/>. Accessed: June 6, 2016.

110. Radkowski P, Wqtor G, Skupien J, Bogdali A, Wolkow P. Analysis of gene expression to predict dynamics of future hypertension incidence in type 2 diabetic patients. *BMC Proc*. 2016 Oct 18;10(Suppl 7):113-117. doi: 10.1186/s12919-016-0015-z.

111. Jeanplong F, Falconer SJ, Oldham JM, Maqbool NJ, Thomas M, Hennebry A, McMahon CD. Identification and expression of a novel transcript of the growth and differentiation factor-11 gene. *Mol Cell Biochem*. 2014 May;390(1-2):9-18. doi: 10.1007/s11010-013-1949-3.

112. Moskalev AA, Proshkina EN, Belyi AA, Solovyev IA. Genetics of aging and longevity. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selektsii*. 2016;20(4):426-440. doi: 10.18699/VJ16.171. (in Russian).

113. Nefedova NA, Davydova SYu. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia-inducible factor (HIF) in tumor angiogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3):51. (in Russian).

114. Fahy GM. Is the End of Aging near at Hand? Available from: <http://www.lifeextension.com/Lpages/2016/CRIS-PR/index>.

Отримано 08.09.2018 ■

Коваль С.Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А., Божко В.В., Пенькова М.Ю., Щенявская Е.Н.
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Фактор дифференциации роста 11: общебиологические свойства, метаболические эффекты и возможная патофизиологическая роль при артериальной гипертензии, ожирении, сахарном диабете и зависимой от возраста патологии (обзор литературы)

Резюме. В обзоре приведены современные литературные данные об общебиологических свойствах фактора дифференциации роста 11 (GDF11), его участии в эмбриогенезе, онкогенезе, ангиогенезе, старении и апоптозе, о различиях между GDF11 и миостатином, перспективах назначения рекомбинантного GDF11, экспериментальных исследований эффектов GDF11 на животных, возможностях клинического применения GDF11, его разностороннем действии при сердечно-сосудистых заболеваниях, об уча-

стии в тромбогенезе, использовании в диетологии, спортивной медицине и трансфузиологии, о возможностях генотерапии гипертензивного сердца и ее потенциальных мишенях.

Ключевые слова: фактор дифференциации роста 11; рекомбинантный GDF11; геропротекторные и кардиопротекторные эффекты; артериальная гипертензия; ожирение; зависимая от возраста патология; гипертензивное сердце; генная терапия; обзор

S.M. Koval, D.K. Miloslavsky, I.O. Snihurskaya, V.V. Bozhko, M.Yu. Penkova, E.N. Shchenyavskaya
State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

Growth differentiation factor 11: general biological properties, metabolic effects and possible pathophysiological role in arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus and age-dependent pathology (literature review)

Abstract. The review presents modern literature data on the general biological properties of the growth factor differentiation 11 (GDF11), its involvement in embryogenesis, carcinogenesis, angiogenesis, aging and apoptosis, the differences between GDF11 and myostatin, prospects for the administration of recombinant GDF11, experimental studies on GDF11 effects in animals, options of clinical application of GDF11, its versatile action in

cardiovascular diseases, involvement in thrombogenesis, use in dietology, sports medicine and transfusiology, the possibilities of gene therapy of the hypertensive heart and its potential targets.

Keywords: growth differentiation factor 11; recombinant growth differentiation factor 11; heroprotective and cardioprotective effects; hypertension; obesity; age-dependent pathology; hypertensive heart; gene therapy; review