

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23

УДК 616.12-008.46-076.5

EDN: DHDDPP



**А.М. Алиева¹, Е.В. Резник¹, Т.В. Пинчук¹, Р.А. Аракелян¹,
Р.К. Валиев², А.М. Рахаев³, А.С. Тихомирова^{*1,4}, И.Г. Никитин^{1,4}**

¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² — ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

³ — Федеральное казенное учреждение «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской республике» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Нальчик, Россия

⁴ — Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 (GDF-15) КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**A.M. Alieva¹, E.V. Reznik¹, T.V. Pinchuk¹, R.A. Arakelyan¹,
R.K. Valiev², A.M. Rakhaev³, A.S. Tikhomirova^{*1,4}, I.G. Nikitin^{1,4}**

¹ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² — State budgetary institution of health care of the city of Moscow «Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov» of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ — Federal State Institution «Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic» of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation, Nalchik, Russia

⁴ — Federal state autonomous institution «National Medical Research Center «Centre of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure

Резюме

Сердечная недостаточность является важной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире. В последние годы был изучен ряд диагностических и прогностических биологических маркеров крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Идентификация новых биологических маркеров, анализ их патофизиологических аспектов и изменения концентрации под действием различных вариантов лечения, позволяют понять многие патогенетические особенности развития и течения сердечной недостаточности. Последние десятилетия в клиническую практику внедрены натрийуретические пептиды, широко используемые в качестве надежных биомаркеров для диагностической и прогностической оценки. Фактор дифференцировки роста-15 — цитокин, принадлежащий к семейству трансформирующих факторов роста, активность которого значительно повышается при стрессе и воспалении. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью концентрация данного биомаркера связана с повышенным риском общей летальности и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями; у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка использование биомаркера показало прогностическую и диагностическую значимость. Данные Фрамингемского исследования сердца показали, что фактор дифференцировки роста-15 был единственным биомаркером в многофакторном анализе, который продемонстрировал статистически значимую связь со всеми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. В 8 исследованиях показано, что избыточная экспрессия фактора дифференцировки роста-15 была связана с повышенным риском смертности у пациентов с сердечной недостаточностью. Показано, что Фактор дифференцировки роста-15 как прогностический биомаркер у пациентов с острой сердечной недостаточностью не уступает предшественнику мозгового натрийуретического пептида. Для подтверждения ценности определения в крови данного биомаркера у пациентов с сердечной недостаточностью необходимо проведение обширных проспективных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, биомаркеры, фактор дифференцировки роста-15

Контакты: Анна Сергеевна Тихомирова, e-mail: strelka_90@inbox.ru

*Contacts: Anna S. Tikhomirova, e-mail: strelka_90@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-7587>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.11.2021 г.

Принята к публикации 13.07.2022 г.

Для цитирования: Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В. и др. ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 (GDF-15) КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. EDN: DHDDPP

Abstract

Heart failure is an important medical, social and economic problem around the world. In recent years, a number of diagnostic and prognostic biological markers of blood in cardiovascular diseases have been studied. Identification of new biological markers, analysis of their pathophysiological aspects and changes in concentration under the influence of various treatment options, allow us to understand many pathogenetic features of the development and course of heart failure. In recent decades, natriuretic peptides have been introduced into clinical practice, which are widely used as reliable markers for diagnostic and prognostic assessment. Growth differentiation factor-15 is a cytokine belonging to the family of transforming growth factors, the activity of which is significantly increased under stress and inflammation. In patients with chronic heart failure, the concentration of this marker is associated with an increased risk of overall mortality and adverse cardiovascular events; in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, the use of the marker showed prognostic and diagnostic significance. Data from the Framingham Heart Study showed that growth differentiation factor-15 was the only marker in multivariate analysis that showed a statistically significant association with all adverse cardiovascular events. Eight studies showed that overexpression of growth differentiation factor-15 was associated with an increased risk of mortality in patients with heart failure. It was shown that growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute heart failure is not inferior to the brain natriuretic peptide precursor. To confirm the value of this marker in blood in patients with heart failure, it is necessary to conduct extensive prospective randomized clinical trials.

Key words: chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, biological markers, growth differentiation factor-15

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.11.2022

Accepted for publication on 13.07.2022

For citation: Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V. et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. EDN: DHDDPP

Gal-3 — галектин-3, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, ST2 — стимулирующий фактор роста, ДД — диастолическая дисфункция, ИР, I/R — ишемическое реперфузионное повреждение, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире [1]. Распространенность СН составляет порядка 2-3 % у взрослого населения развитых стран. У пациентов старше 60 лет риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет более 10 % [1]. В нашей стране, согласно данным исследований ЭПОХА-АГ и ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН приближается к 7 % [2].

Идентификация новых биологических маркеров, анализ их патофизиологических аспектов и изменения концентрации под действием различных вариантов лечения, позволяют понять многие патогенетические особенности развития и течения СН [3]. На сегодняшний день определение концентраций мозгового натрийуретического пептида (МНУП, BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» диагностики и прогнозирования течения СН, однако ограничения, обусловленные влиянием многих факторов, неоднозначность пороговых уров-

ней и низкая информативность при ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), определяют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров [3, 4]. Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3 (Gal-3), пептидный гормон аденомедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессин и другие, все больше находят свое место для использования в реальной клинической практике [3, 4]. Также важен мультибиомаркерный подход для диагностики ХСН, стратификации ее риска и оценки эффективности назначенного лечения [3, 4].

Как известно, воспаление — это универсальная реакция живого организма на различные повреждающие агенты, нацеленная на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии,

а также острофазовые белки (С-реактивный белок (СРБ) и пентраксин3 (ПТХ3)). Провоспалительные цитокины активируют фибробласты и кардиомиоциты в зоне воспаления. Далее активированные клетки продуцируют цитокины и факторы роста, служащие мощными хемотаксическими молекулами, усиливающими реакцию воспаления. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), в том числе ростовой фактор дифференцировки 15 — GDF-15, который подавляет реакцию макрофагов и синтез протеолитических энзимов. При ХСН воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, запускающих реакции гипертрофии миокарда и его ремоделирования [5].

Цель представленного обзора — рассмотреть GDF-15 в качестве диагностического и прогностического маркера при СН.

Методология поиска источников

В статье представлен обзор публикаций за последние 10 лет. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и российские статьи. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, ростовой фактор дифференцировки 15, heart failure, biomarkers, growth factor of differentiation 15.

Строение и функции GDF-15

GDF-15 представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) [6]. В физиологических условиях концентрация биомаркера в плазме крови и большинстве тканей организма незначительна. GDF-15, открытый более двух десятков лет назад, ранее назывался цитокином-1, ингибирующим макрофаги (MIC-1), из-за его возможной роли в качестве антагониста активации макрофагов воспалительными цитокинами (интерлейкинами и факторами некроза опухоли). Точный механизм функционирования биомаркера в организме человека до конца не установлен. Рецептор GDF-15, его сигнальные пути и биологические аспекты фактически не изучены. Экспрессия цитокина активируется стрессом, и повреждением тканей и связана с воспалительными состояниями различных органов, включая миокард [7, 8].

В моделях на животных GDF-15 первоначально описывался как кардиопротективный белок, предотвращающий гибель клеток. Повышенная экспрессия этого биомаркера наблюдается в ответ на повреждающие стимулы, такие как перегрузка давлением и ишемия тканей. Активация фермента синтазы оксида азота (NOS-2) в стрессовых ситуациях приводит к повышенной выработке GDF-15 [6]. В экспериментальных работах на генетически модифицированных крысах с дефицитом GDF-15 установлена его защитная роль при

повреждении миокарда [6]. Также было показано повышение уровня цитокина в кардиомиоцитах крыс со сниженной активностью гормона роста, что указывает на его участие GDF-15 сигнальных путей, активируемых гормоном роста [6].

Локус GDF-15 человека был картирован с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH, от англ. fluorescence *in-situ* hybridization) с хромосомой 19p12.1-13.1, было показано, что ген содержит единственный интрон [6]. Промотор человеческого GDF-15 обладает сайтами связывания для нескольких факторов транскрипции, включая транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл — белок p53, белок раннего ответа на рост 1 (Egr1), белок, связывающий элемент ответа циклического аденозинмонофосфата (CREB), фактор транскрипции Sp1, циклический аденозинмонофосфат-зависимый фактор транскрипции (ATF-3), гомологичный белок C/EBP (CHOP). Экспрессия GDF-15 увеличивается за счет γ -лигандов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR). Идентифицировано несколько полиморфизмов в гене GDF-15. GDF-15 синтезируется как белок-предшественник (pro-GDF-15) массой ≈ 40 кДа, который в последующем подвергается дисульфидной димеризации. Непроцессированная транслируемая форма GDF-15 (pre-pro-GDF-15) имеет длину 308 аминокислотных остатков, включая сигнальную последовательность (29 аминокислот), пропептид (167 аминокислот) и зрелый белок (112 аминокислот), который содержит цистиновый узел, характерный для TGF- β . Зрелый белок секретируется в виде гомодимера, связанного дисульфидными связями, и высвобождается из пропептида после внутриклеточного расщепления [7].

Метод определения GDF-15 в крови

Определение уровня данного биологического маркера проводится с помощью иммунорадиометрического анализа, определяющего количество радиоактивно меченного комплекса антиген-антитело ферментами или люминесценцией (хемилюминесценцией). Диапазон обнаружения варьирует от 400 до 20000 нг/л; при хорошей точности и воспроизводимости погрешность составляет менее 10 % [8, 9].

GDF-15 и сердечная недостаточность

Отмечена взаимосвязь повышения концентрации цитокина с онкологическими заболеваниями, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, дисфункцией почек, заболеваниями сердца и общей смертностью; кроме того, уровень биомаркера увеличивается с возрастом [10-15]. При обследовании детей с врожденными пороками сердца и СН выявлены значительно более высокие концентрации GDF-15 в крови по сравнению со здоровыми детьми [15].

В ряде исследований оценивали уровни GDF-15 и BNP /NT-proBNP у разных групп пациентов с ХСН.

Авторы пришли к выводу, что уровень NT-proBNP был более высоким у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ); при этом концентрация GDF-15 была повышена как при систолической, так и при диастолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, GDF-15 оказался важным биомаркером неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности, независимым от сократимости ЛЖ и концентраций NT-proBNP [17–21]. Оценка показателей GDF-15 на разных стадиях ХСН выявила, что цитокин является биомаркером, указывающим на прогрессирование заболевания, концентрация его экспоненциально увеличивается с повышением функционального класса (ФК) ХСН (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA) и выраженностью ремоделирования ЛЖ. Отмечено повышение уровня биомаркера в доклинической стадии сердечной недостаточности [22].

По данным Du H., et al. (2020), полученным при обследовании 300 пациентов с СН ишемического генеза, уровень GDF-15 составил $582,6 \pm 104,4$ пг/мл у пациентов с СН IV ФК и $408,4 \pm 94,8$ пг/мл у пациентов с СН I ФК NYHA [23].

Первое крупное исследование, посвященное прогностической ценности GDF-15 при ХСНнФВ, проводилось на основании данных протокола Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) (исследование валсартана у пациентов с ХСН). Уровни GDF-15 были оценены в начале исследования и спустя 12 месяцев наблюдения. У 85 % пациентов отмечены повышенные показатели биомаркера GDF-15 (>1200 нг/мл). В многофакторном статистическом анализе, включающем клинические показатели, уровни BNP, тропонина и СРБ, высокие концентрации биомаркера были независимо связаны с повышением риска общей смертности (ОШ 1,007; 95 % ДИ: 1,001–1,014; $p=0,02$), но не с возникновением последующих неблагоприятных событий (ОШ 1,003; 95 % ДИ: 0,997–1,008; $p=0,34$), таких как внезапная смерть, острая СН и потребность в инотропной поддержке. Через 1 год наблюдения отмечен сопоставимый рост значений GDF-15 в группе плацебо и в группе пациентов, леченных валсартаном. Уровни данного биологического маркера были независимо связаны с общей смертностью и с первым неблагоприятным сердечно-сосудистым событием. Не отмечено изменения показателей GDF-15 под влиянием терапии СН [15].

В исследовании PARADIGM-HF (сравнение эффективности сакубитрил/валсартана по сравнению с энalapрилом у пациентов с СНнФВ), уровень GDF-15 был определен у 1935 пациентов. Исходные его значения, значения через один месяц и восемь месяцев лечения были связаны с увеличением риска общей летальности, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС), а также с сердечно-сосудистой смертностью или госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН. Не было отмечено изменения концентрации биомаркера GDF-15 на фоне приема препаратов [24].

Foley P., et al. (2009) оценивали GDF-15 на фоне ресинхронизирующей терапии сердца. Из 158 пациентов 72 % имели хороший ответ на лечение; тем не менее, пациенты с сывороточным уровнем GDF-15 выше

2720 нг/л показали значительно более высокий риск сердечно-сосудистой смертности и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН через 30 месяцев [25].

Исследование Lok D., et al. (2013) было посвящено анализу уровня NT-proBNP, GDF-15, Gal-3 и тропонина у пациентов с III ФК (NYHA) ХСН. Авторы резюмировали, что биомаркер GDF-15 является показателем, обладающим лучшей прогностической ценностью по сравнению с NT-proBNP и другими проанализированными биомаркерами [26].

В 2012г. нидерландскими учеными проведена работа по изучению концентрации GDF-15 в ткани миокарда пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) неишемического генеза. Образцы материала были получены при имплантации устройств, поддерживающих работу ЛЖ или во время проведения трансплантации сердца. Обнаружена сильная статистически значимая корреляция уровня GDF-15 со степенью тяжести фиброза миокарда [27]. Через месяц после имплантации устройства показатели GDF-15 были значительно снижены по сравнению с доимплантационным периодом, что говорит о связи уровня изучаемого биомаркера с выраженностью дисфункции миокарда [27].

В исследовании Драпкиной О.М. (2013), в которое были включены 55 пациентов с СН, установлена связь биомаркера GDF-15 и параметров диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ – отношения пика Е к пику А (по данным эхокардиографии (ЭХОКГ)) ($r=-0,26$), что может служить дополнительным обоснованием использования GDF-15 в качестве лабораторного инструмента диагностики СНсФВ. Косвенным доказательством участия биологического маркера в патогенезе СНсФВ могут служить полученные данные о меньшей концентрации биомаркера GDF-15 у пациентов, получавших антагонисты рецепторов ангиотензина II [28].

По данным Базеовой Е.В. (2017), уровни NT-proBNP, GDF-15, Gal-3 и PTH3 обладают статистически достоверной диагностической ценностью только в отношении пациентов с ХСН I–II ФК NYHA со сниженной сократительной способностью ЛЖ [29].

Заслуживает внимания работа российских ученых, посвященная анализу ассоциаций уровня GDF-15 в крови с ЭХОКГ параметрами у 34 сопоставимых по возрасту пациентов с ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). У пациентов без ИМ отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь ФВ ЛЖ с концентрацией GDF-15 ($r=-0,51$, $p=0,050$), а также сильная обратная связь с величиной ударного объема ЛЖ ($r=-0,722$, $p=0,002$). У пациентов, перенесших ИМ, ассоциаций уровня GDF-15 и степени систолической дисфункции отмечено не было [30].

По данным Сиволап В.Д. и Земляний Я.В. (2014) у пациентов СНсФВ наиболее значимый прогностический потенциал при возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показали уровни GDF-15, NT-proBNP и значение E/E' по данным ЭХОКГ. У пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ наибольшую прогностическую значимость

имел только GDF-15. В обеих группах использование комбинации этих двух биологических маркеров усиливало прогностическую ценность каждого из них [31].

В 2018г. Li J., et al. (2018) обследовали 219 пациентов с СН из отделения кардиологии Тяньцзиньского медицинского центра и 32 здоровых добровольцев. Были определены уровни циркулирующего GDF-15, NT-proBNP, С-концевого пропептида проколлагена I (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III (PIINP). Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. Уровень GDF-15 в плазме у пациентов с СН был выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и увеличивался по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,05$). Пациенты с СНнФВ имели более высокие уровни GDF-15 по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p < 0,05$). Значения GDF-15 положительно коррелировали с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ($r=0,433$, $p < 0,05$), PICP ($r=0,378$, $p < 0,001$) и PIINP ($r=0,382$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривых, комбинация GDF-15 и NT-proBNP (AUC=0,905, 95 % ДИ: 0,868-0,942, $p < 0,001$) превзошла NT-proBNP (AUC=0,869, 95 % ДИ: 0,825-0,913, $p < 0,001$) при диагностировании СН. Таким образом, GDF-15 в сочетании с NT-proBNP значительно повышает точность диагностики СН [32].

Представляет интерес работа американских ученых Nair N. и Gongora E.B. (2018), обследовавших 24 пациентов с ДКМП и 8 здоровых добровольцев. У всех пациентов с ДКМП были интактные коронарные артерии при коронароангиографии. Определяли уровни в плазме крови GDF-15, матриксной металлопротеиназы-2 (MMP2), MMP3, MMP9, тканевого ингибитора MMP 1 (TIMP1), ST2 и BNP. Статистический анализ показал сильную корреляцию GDF-15 с TIMP1 ($r=0,83$, $p < 0,0001$), более слабую с MMP3 ($r=0,41$, $p=0,011$) и MMP2 ($r=0,47$, $p=0,003$). MMP9 также показал слабую корреляцию с GDF-15 ($r=0,3036$, $p=0,046$). GDF-15 был отрицательно связан с соотношением MMP2/TIMP1 ($r=-0,47$, $p=0,006$); отмечены сильные ассоциации ST2 с GDF-15 ($r=0,7$, $p < 0,0001$). GDF-15 отрицательно коррелировал с ФВ ЛЖ ($r=-0,49$, $p=0,004$) и положительно с конечно-диастолическим размером ЛЖ ($r=0,58$, $p=0,0006$). GDF-15 показал значительную прямую взаимосвязь с ФК (NYHA) СН ($r=0,71$, $p < 0,00001$) и концентрацией BNP ($r=0,86$, $p < 0,00001$) [33].

Годом позже сотрудники отделения кардиологии Института клинической и экспериментальной медицины-IKEM (Чехия) оценили роль GDF-15 у пациентов с СН и хронической болезнью почек, у которых расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была < 60 мл/мин/1,73 м². В рамках исследования наблюдали 358 пациентов со стабильной систолической СН в течение 1121 дней. Авторы резюмировали, что у данной категории пациентов GDF-15 сильнее связан с неблагоприятными исходами, чем BNP [34]. Аналогичные данные были получены и Tuegel C. et al. (2018) (медицинский факультет Вашингтонского университета) [35].

В ряде исследований показаны повышенные показатели GDF-15 у пациентов с декомпенсацией СН (NT-proBNP более 1200 нг/л); у пациентов с более высокими показателями биомаркера GDF-15 при поступлении

в стационар и большим его приростом за время госпитализации отмечен высокий риск повторных госпитализаций и летальности после выписки [36, 37].

В исследовании Boulogne M., et al. (2017), включившем 55 пациентов с СНнФВ, были проведены серийные измерения нескольких биомаркеров в начале госпитализации по поводу декомпенсации заболевания и через 1 месяц. Отмечены схожие тенденции изменений уровней GDF-15 и BNP. В этом исследовании быстрое падение уровня GDF-15 сопровождалось очевидным клиническим улучшением пациентов. Кроме того, модели, сочетающие GDF-15 с известными и хорошо изученными биологическими маркерами, такими как тропонин и BNP, продемонстрировали, что добавление этого показателя усиливает прогностическую ценность лабораторных биомаркеров [38].

В 2020г. томскими учеными было обследовано 87 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ЭХОКГ и лабораторные исследования, включавшие сахар крови натощак, креатинин, рСКФ, NT-proBNP, высокочувствительный СРБ и GDF-15. Согласно результатам исследования, повышенные концентрации GDF-15 ассоциировалось с увеличением возраста, тяжестью СН и артериальной гипертензией, возрастанием риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, нарушением углеводного обмена, ростом уровней СРБ и NT-proBNP, увеличением размеров обоих предсердий, признаками диастолической дисфункции ЛЖ и его ремоделирования в виде эксцентрической гипертрофии [39].

В том же году австрийскими врачами проведено исследование, целью которого явилось изучение связи сывороточных уровней растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), GDF-15, белка, связывающего жирные кислоты сердечного типа (H-FABP), и ST2 с ФВ ЛЖ у 361 пациентов с СН ишемического генеза. Отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная связь уровней suPAR, GDF-15, H-FABP и ST2 с ФВ ЛЖ. Модель множественной логистической регрессии показала независимую взаимосвязь GDF-15 ($p=0,009$) и NT-proBNP ($p=0,003$) с ФВ ЛЖ. Авторы резюмировали, что помимо NT-proBNP, хорошо известного маркера для прогнозирования риска, GDF-15 может быть дополнительным лабораторным инструментом для диагностики и последующего клинического наблюдения пациентов с СН [40].

Сотрудниками Бергенского университета был проведено исследование панели из 37 биомаркеров с целью прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ. В рамках протокола был проведен анализ GDF-15, проадреномедулина (MR-proADM), рецептора растворимого фактора некроза опухоли (sTNFR), С-концевого про-эндотелина-1 (CT-pro-ET-1), С-концевого телопептида коллагена I типа (ICTP), С-концевого провазопрессина (CT-proAVP), мочевой кислоты, хромогранина А (CGA), N-концевого проколлагена типа III (PIINP). Эта группа биомаркеров оказалась самой сильной в прогнозировании смертности от всех причин и летальности от

сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, и от СН. При многофакторном статистическом анализе инкрементная способность лабораторных биомаркеров наблюдалась даже после корректировки, включающей несколько клинических ковариатов [41].

В 2021г. Lourenço P., et al. при обследовании пациентов с острой СН констатировали, что пациенты с уровнем GDF-15 при поступлении в стационар ≥ 3500 нг / мл и ≥ 3000 нг / мл при выписке имели высокий риск смерти в течение 1 года [42].

Результаты, полученные немецкими учеными (Nolte K. С соавт., 2015), продемонстрировали, что у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ, концентрации GDF-15, MR-proADM и CT-proAVP в плазме были значительно выше по сравнению с контрольной группой. Напротив, NT-proBNP, MR-proANP и CT-proET1 не показали статистически значимых отличий [43].

Ишемическое реперфузионное (ИР, I/R) повреждение, которое неизбежно происходит во время трансплантации сердца, является основным фактором, ведущим к органной недостаточности и отторжению трансплантата. Чтобы разработать новые методы лечения для предотвращения I/R повреждения, использовали как модель трансплантации сердца мыши с 24-часовым холодным I/R, так и систему культивирования клеток *in vitro*, чтобы определить, является ли GDF-15 защитным фактором для предотвращения I/R повреждения при трансплантации сердца. Было обнаружено, что холодный I/R вызывал серьезные повреждения эндокарда, эпикарда и миокарда сердечных трансплантатов от мышей C57BL/6 дикого типа, тогда как трансплантаты от GDF-15 трансгенных мышей показали меньшее повреждение, что продемонстрировано снижением апоптоза/гибели клеток, уменьшением инфильтрации нейтрофилов и сохранением нормальной структуры сердца. Сверхэкспрессия GDF-15 снизила экспрессию фосфорилированного фактора транскрипции RelA p65, проапоптотических генов, в то же время усиливая фосфорилирование гена Foxo3a *in vitro* и *in vivo*. Сверхэкспрессия GDF-15 ингибировала апоптоз клеток и уменьшала инфильтрацию нейтрофилов. Это исследование впервые продемонстрировало, что GDF-15 является многообещающей мишенью для предотвращения холодного I/R-повреждения при трансплантации сердца. Также было выявлено, что возникающие в результате

защитные эффекты опосредуются сигнальными путями Foxo3 и транскрипционного фактора NF-κB [44].

Заключение

Согласно данным Фрамингемского исследования, пятилетняя выживаемость после появления клинической симптоматики СН составляет всего 25 % и 38 % у мужчин и женщин соответственно [1]. Клинические проявления ХСН недостаточно специфичны, а при проведении ЭХОКГ не всегда удается обнаружить диагностически значимые изменения, вследствие чего при подозрении на ХСН в качестве альтернативного неинвазивного диагностического инструмента возможно определение в крови биологических маркеров. Новые маркеры, такие как фактор роста фибробластов-23, аденомедуллин, маркер фиброза Gal-3, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, все больше находят свое место в реальной клинической практике.

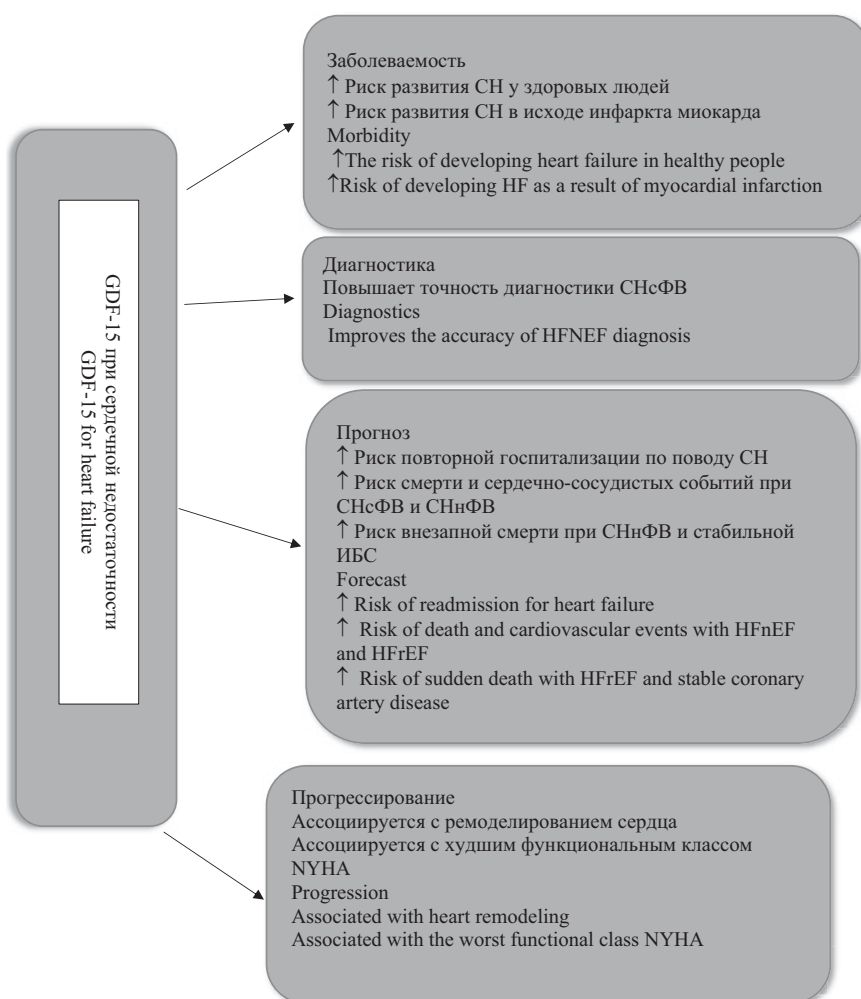


Рисунок 1. Связь GDF-15 с клиническими аспектами при СН

Условные обозначения: СН — сердечная недостаточность; ИБС-ишемическая болезнь сердца; СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); СНсФВ- СН с сохранной ФВ ЛЖ, NYHA- классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

Figure 1. Relation of GDF-15 to clinical aspects in heart failure

Legend: HF — heart failure; IHD- ischemic heart disease; HFrEF — heart failure with reduced LV EF; HFNEF — heart failure with normal LV EF; NYHA- New York Heart Association Functional Classification

Таблица 1. Наиболее значимые исследования по изучению влияния GDF-15 на ССЗ и их исходы
Table 1. The most significant studies on the impact of GDF-15 on CVD and their outcomes

Исследо- ватели/ Researchers	Маркеры/ Markers	Участники/ Members	Полученные результаты/ Results
Khan S.Q. et al. [13]	GDF-15, NT-proBNP	1142 пациента с ОИМ: 509 с ИМпСТ; 633 с ИМ6СТ)/ 1142 patients with acute myocardial infarction: 509 with ST elevation myocardial infarction; 633 with non-ST elevation myocardial infarction). - Возраст 67 (IQR: 24-97) лет/ Age 67 (IQR: 24-97) years.	- GDF-15 увеличивался с повышением класса Killip (p <0,001) и коррелировал с NT-proBNP (r=0,47, p <0,001)/ GDF-15 increased with increasing Killip class (p <0,001) and correlated with NT-proBNP (r=0,47, p < 0,001). - AUROC для прогнозирования летального исхода и СН: GDF-15 — 0,73, NT-proBNP — 0,76, сочетание биомаркеров — 0,81/ AUROC for predicting death and HF: GDF-15 — 0,73, NT-proBNP — 0,76, combination of biomarkers — 0,81.
Anand I.S. et al. [14]	GDF-15	1734 пациента из исследования Val-HeFT (РКИ по изучению эффективности Валсартана у пациентов с СН)/ 1734 patients from the Val-HeFT study (the efficacy of Valsartan in patients with heart failure) - Возраст 67 (IQR: 24-97) лет/ Age 67 (IQR: 24-97) years - NYHA III и IV ФК — 43 %/ NYHA III and IV FC — 43 %	Повышение GDF-15 на 100 нг/л в течение 12 месяцев было связано с увеличением риска:/ An increase in GDF-15 of 100 ng/L over 12 months has been associated with an increased risk of: - летального исхода на 1,7 % (ОР: 1,017; 95 % ДИ 1,014 — 1,019; p <0,001)/ death by 1.7 % (HR: 1,017; 95 % CI 1,014 — 1,019; p <0.001) - первого патологического события (СЛР, госпитализация по поводу СН, инотропная поддержка) на 2,0 % (ОР: 1,020; 95 % ДИ 1,017 — 1,023; p <0,001)/ the first pathological event (CPR, hospitalization for heart failure, inotropic support) by 2,0 % (HR: 1,020; 95 % CI 1,017 — 1,023; p <0,001)
Xie S. et al. [16]	GDF-15	Метаанализ:/ Metaanalysis: 31 исследование (53706 субъектов с 7020 неблагоприятными исходами (ИМ, СН, смерть)/ 31 studies (53706 subjects with 7020 adverse outcomes (MI, HF, death). - Наблюдение не менее 3 месяцев/ Follow-up for at least 3 months. - Средний возраст колебался от 42 до 79 лет/ Average age ranged from 42 to 79 years	По мере повышения GDF-15 возрастал риск нежелательных явлений:/ As GDF-15 increased, the risk of adverse events increased: - смертности от ССЗ (ОР: 2,11; 95 % ДИ, 1,57–2,66), / CVD mortality (HR: 2,11; 95 % CI, 1,57–2,66), - смертности от всех причин (ОР: 2,70; 95 % ДИ, 2,29–3,12), / all-cause mortality (HR: 2,70; 95 % CI, 2,29–3,12), - неблагоприятного исхода (ОР: 1,96; 95 % ДИ 1,64–2,29)./ adverse outcome (RR: 1.96; 95 % CI 1.64–2.29).
Sinning C. et al. [18]	sST2, GDF-15, NT-proBNP СРБ	5000 человек из популяционного исследования здоровья Грутенберга (набраны случайным образом):/ 5,000 people from the Grutenberg Population Health Study (randomly selected): 2460 женщин (средний возраст 55 лет)/ 2460 women (mean age 55 years) 2540 мужчин (средний возраст 56 лет)/ 2540 men (mean age 56)	- AUROC для диагностики ХСН -GDF-15 — 0,79, NT-proBNP — 0,77, СРБ — 0,66, sST2 — 0,62/ AUROC for the diagnosis of CHF -GDF-15 — 0,79, NT-proBNP — 0,77, CRP — 0,66, sST2 — 0,62 - Использование GDF-15 (p <0,001) в дополнение к NT-proBNP улучшало выявление СН (ОШ: 1,4, 95 % ДИ: 1,1-1,7)/ Use of GDF-15 (p <0,001) in addition to NT-proBNP improved detection of HF (OR: 1,4, 95 % CI: 1,1-1,7) - Лучшими биомаркерами для прогнозирования смертности от всех причин были NT-proBNP (ОР: 1,9 95 % ДИ: 1,6–2,2; p <0,001) и GDF-15 (ОР: 1,7, 95 % ДИ: 1,6–1,9; p <0,001) / The best biomarkers for predicting all-cause mortality were NT-proBNP (HR: 1,9, 95 % CI: 1,6–2,2; p <0.001) and GDF-15 (HR: 1.7, 95 % CI: 1,6–1,9, p <0,001)
Bouabdal-laoui N. et al. [24]	GDF-15	1935 пациентов с СН NYHA II–IV, повышенным уровнем BNP или NT-proBNP, СДЛЖ (ФВ ≤40 %) из исследования PARADIGM-HF (РКИ по влиянию АРНИ на смерть от ССЗ и госпитализацию по поводу СН)/ 1935 patients with NYHA II–IV HF, elevated BNP or NT-proBNP, SDLV (EF≤40 %) from the PARADIGM-HF study (RCT on the effect of ARNI on CVD death and hospitalization for HF). - Средний возраст 67 ± 10 лет/ Mean age 67 ± 10 years.	Увеличение GDF-15 в каждой из точек (исходный уровень, спустя 1 и 8 месяцев) на 20 % было связано с более высоким риском:/ An increase in GDF-15 at each point (baseline, 1 and 8 months later) of 20 % was associated with a higher risk of: - смертности (ОР: 1,13, 95 % ДИ 1,08-1,18, p <0,001), / mortality (HR: 1,13, 95 % CI 1,08-1,18, p <0.001), - госпитализации по поводу СН и ССС (ОР: 1,09, 95 % ДИ 1,05-1,14, p <0,001), / hospitalizations for heart failure and cardiovascular events (HR: 1,09, 95 % CI 1,05-1,14, p <0,001), - смерти от СН (ОР: 1,16, 95 % ДИ 1,05-1,28, p <0,001)/ death from heart failure (HR: 1,16, 95 % CI 1,05-1,28, p <0,001).

Таблица 1. (Окончание)
Table 1. (The end)

Исследо- ватели/ Researchers	Маркеры/ Markers	Участники/ Members	Полученные результаты/ Results
Bonaca M. et al. [46]	GDF-15	3501 пациент после ОКС (~7 день) из испытания PROVE IT-TIMI 22, проведенного с целью изучения эффективности стандартной или интенсивной терапии статинами/ 3501 post-ACS patients (~day 7) from the PROVE IT-TIMI 22 trial to investigate the efficacy of standard or intensive statin therapy. - Период наблюдения 2 года/ Follow-up period 2 years. - Средний возраст 58,1 ± 11,1 лет/ Mean age 58,1 ± 11.1 years.	- Установленные пороговые значения, GDF-15 (<1200, 1200-1800 и >1800 нг/л) были связаны с 2-летним риском смерти или ИМ (5,7 %, 8,1 % и 15,1 % соответственно; p <0,001) / At established thresholds, GDF-15 (<1200, 1200-1800, and >1800 ng/L) were associated with a 2-year risk of death or MI (5,7 %, 8,1 %, and 15,1 %, respectively; p <0,001). - GDF-15 был связан с риском смерти или ИМ (скорректированное ОР на единицу увеличения GDF-15: 2,1, 95 % ДИ, 1,6–2,9; p <0,001)/ GDF-15 was associated with risk of death or MI (adjusted RR per unit increase in GDF-15: 2,1, 95 % CI, 1,6–2,9; p <0,001).

Условные обозначения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; ДИ — доверительный интервал; ИМ-инфаркт миокарда; ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ОКС — острый коронарный синдром; ОР — относительный риск; РКИ — рандомизированное контролируемое испытание; СДЛЖ — систолическая дисфункция левого желудочка; СЛР — сердечно-легочная реанимация; СН — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистые события; ФВ- фракция выброса; AUROC — площадь под ROC-кривой; BNP — мозговой натрийуретический пептид; GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; sST2 — растворимый рецептор подавления туморогенности второго типа/
Legend: ACS — acute coronary syndrome ARNI — angiotensin receptor and neprilysin inhibitor; AUROC — area under the ROC curve; BNP — brain natriuretic peptide; CI — confidence interval; CPR — cardiopulmonary resuscitation; CRP, C-reactive protein; CVD — cardiovascular diseases; CVE — cardiovascular events; EF — ejection fraction; GDF-15, growth differentiation factor 15; HF — heart failure; HR — Hazard ratio; MI STEMI — myocardial infarction with ST segment elevation; ; SDLV — systolic dysfunction of the left ventricle; NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide; STEMI — myocardial infarction without ST segment elevation; sST2 — soluble tumorigenicity suppression receptor type II

В настоящее время мы имеем современные технологии для идентификации новых биомаркеров. Следующим этапом, станет создание мультибиомаркерной модели, для чего потребуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области огромны не только для обнаружения новых диагностических биологических маркеров, но и совершенствования терапии СН.

GDF-15 — сывороточный биологический маркер, к экспрессии которого приводит стресс, повреждение тканей и воспаление [45]. В отличие от других маркеров некроза, которые следуют паттерну подъема и спада, GDF-15 относительно стабилен и не вызывает особых трудностей при внедрении его в практическую медицину [46]. У пациентов с ХСН концентрация GDF-15 связана с повышенным риском общей летальности и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями; у пациентов СНсФВ использование GDF-15 показало прогностическую и диагностическую значимость (рис. 1).

Данные Фрамингемского исследования сердца, в котором оценивали 85 биомаркеров у 3523 участников в течение 14 лет наблюдения, показали, что GDF-15 был единственным биомаркером в многофакторном анализе, который статистически значимо ассоциирован со всеми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [7]. Объединенные данные восьми исследований, включивших 4126 пациентов, продемонстрировали, что избыточная экспрессия GDF-15 была связана с повышенным риском смертности у пациентов с СН [47]. В 2019 году китайскими учеными было доложено о том, что GDF-15 как прогностический биомаркер у пациентов с острой СН не уступает NT-proBNP [48].

GDF-15 соответствует критериям Vasan R.S. (2006) как биологический маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [49]. В таблице 1 представлены результаты

наиболее значимых исследований по изучению влияния GDF-15 на ССЗ и их исходы. Для подтверждения ценности определения в крови GDF-15 у пациентов с СН необходимо проведение дополнительных исследований.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Алиева А.М. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): разработка концепции, дизайна и написание рукописи, утверждение финального варианта рукописи

Резник Е.В. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Пинчук Т.В. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7877-4407>): поиск литературных источников

Аракелян Р.А. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): поиск литературных источников, редактирование статьи

Валиев Р.К. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): поиск литературных источников

Рахаев А.М.: научное консультирование и поиск литературных источников

Тихомирова А.С. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0240-7587>): поиск литературных источников

Никитин И.Г. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение финального варианта рукописи

Contribution of Authors

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Alieva A.M. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): development of the concept, design and writing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript

Reznik E.V. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): editing the manuscript, approval of the final version of the article

Pinchuk T.V. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7877-4407>): search for literary sources

Arakelyan R.A. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): search for literary sources, editing the article
Valiev R.K. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): search for literary sources
Rakhaev A.M. scientific advice and search for literary sources
Tikhomirova A.S. search for literary sources
Nikitin I.G. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): editing of the text, approval of the final version of the manuscript

Список литературы / References:

- Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail. US National Institutes of Health. 2013; 1(1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we must do. Russian journal of cardiology. 2016; (8): 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. [in Russian].
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 333-345. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345.
Alieva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. Archive of Internal Medicine. 2018; 8 (5): 333-345. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345. [in Russian].
- Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2020;60(4):101-108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487. [in Russian].
Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у пациентов хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(4):101-108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4. n487.
- Emmerson P.J., Duffin K.L., Chinthalapalli S. et al. GDF15 and Growth Control. Front Physiol. 2018; 9:1-7. DOI: 10.3389/fphys.2018.01712
- Kempf T., Eden M., Strelau J. et al. The transforming growth factor-superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circ Res. 2006;98(3):351-60. DOI: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
- Ho J., Mahajan A., Chen M. et al. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community. Clin Chem. 2012;58(11):1582-1591. DOI:10.1373/clinchem.2012.190322.
- May B.M., Pimentel M., Zimerman L.I. et al. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2021;116(3):494-500. DOI: 10.36660/abc.20200426
- Wang T., Liu J., McDonald C. et al. GDF 15 is a heart-derived hormone that regulates body growth. EMBO molecular medicine. 2017;9(8):1150-1164. DOI: 10.15252/emmm.201707604
- Wollert K.C., Guba-Quint A., Torgerson J. et al. An automated assay for growth differentiation factor 15. The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2017;1(5):510-21. DOI: 10.1530/EJE-12-0466
- Kempf T., Horn-Wichmann R., Brabant G. et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. Clinical chemistry. 2007;53(2):284-91. DOI: 10.1373/clinchem.2006.076828
- Wollert K.C., Kempf T., Wallentin L. et al. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clinical chemistry. 2017; 63:140-51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
- Khan S.Q., Kelvin Ng., Dhillon O. et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. European heart journal. 2009;30(9):1057-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn600
- Anand I.S., Kempf T., Rector T.S. et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. Circulation. 2010;122(14):1387-95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928846
- Ho J.E., Lyass A., Courchesne P. et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. Journal of the American Heart Association. 2018;7(14): e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108
- Xie S., Lu L., Liu L. et al. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. Clinical cardiology. 2019;42(5):513-23. DOI: 10.1002/clc.23159
- Sinning C., Zengin E., Zeller T. et al. Candidate biomarkers in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Biomarkers. 2015;20(4):258-65. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1068856
- Sinning C., Kempf T., Schwarzl M. et al. Biomarkers for characterization of heart failure—distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. International journal of cardiology. 2017; 227: 272-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.110.
- Chan M.M. Y., Santhanakrishnan R., Chong J.P. C. et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. European journal of heart failure. 2016;18(1):81-8. DOI: 10.1002/ehf.431.
- Santhanakrishnan R., Chong J.P. C., Tze P.Ng. et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. European journal of heart failure. 2012; 14(12):1338-47. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs130.
- Sharma A., Stevens S.R., Lucas J. et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION study. JACC: Heart Failure. 2017;5(10):724-34. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.07.013.
- Li J., Cui Y., Huang A. et al. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2018; 24:4992-9. DOI: 10.12659/MSM.910671.
- Du H., Yang L., Zhang H., et al. Correlation between growth differentiation factor-15 and the severity of chronic heart failure in patients with coronary atherosclerosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(24):12844-12848. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24186.
- Bouabdallaoui N., Claggett B., Zile M.R. et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. European journal of heart failure. 2018;20(12):1701-9. DOI: 10.1002/ehf.1301.
- Foley P.W. X., Stegmann B., Kelvin Ng. et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. European heart journal. 2009;30(22):2749-57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp300.
- Lok D.J., Klip I.T., Lok S.I. et al. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients

- with advanced chronic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2013;112(6):831–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.013.
27. 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 and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *European journal of heart failure*. 2012;14(11):1249–56. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs120.
28. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у пациентов хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность*. 2013; 14(6): 341-6.
Drapkina O.M., Palatkina L.O. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Heart Failure* 2013; 14 (6): 341-6. [in Russian].
29. Базаева Е.В. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка: автореферат, дис. ... кандидата медицинских наук. Москва, 2017. 25 с.
Bazaeva E.V. Clinical picture, systolic and diastolic parameters of left ventricular myocardial function and biochemical marker levels in patients with chronic heart failure with different values of left ventricular ejection fraction: dissertation. Moscow, 2017. p. 25. [in Russian].
30. Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В.А. и др. Ассоциации ростового фактора дифференцировки 15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса в зависимости от анамнеза инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(5):59–64. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1449.
Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A. et al. Associations of growth factor differentiation 15 with clinical features of chronic heart failure with intermediate and preserved ejection fraction depending on the history of myocardial infarction. *Cardiology*. 2021;61(5): 59–64. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1449. [in Russian].
31. Сиволап В.Д., Земляний Я.В. Прогностическое значение уровней GDF 15 и NTproBNP и эхокардиографических показателей у пациентов сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и бессимптомной диастолической дисфункцией, перенесших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;3(84):13–17.
Sivolap V.D., Zemlyaniy Ya.V. Prognostic value of GDF 15 and NTproBNP levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction who suffered myocardial infarction on the background of arterial hypertension. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;3(84):13–17. [in Russian].
32. Li J., Cui Y., Huang A. et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit*. 2018; 24:4992–4999. DOI: 10.12659/MSM.910671.
33. Nair N., Gongora E. Correlations of GDF-15 with sST2, MMPs, and worsening functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Can we gain new insights into the pathophysiology? *J Circ Biomark*. 2018; 7:1849454417751735. DOI: 10.1177/1849454417751735.
34. Benes J., Kotrc M., Wohlfahrt P. et al. The Role of GDF-15 in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*. 2019;35(4):462–470. doi: 10.1016/j.cjca.2018.12.027.
35. Tuegel C., Katz R., Alam M. et al. GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018 Oct;72(4):519–528. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.025.
36. Cotter G., Voors A.A., Prescott M.F. et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *European journal of heart failure*. 2015;17(11):1133–43. DOI: 10.1002/ehfj.331.
37. Jankovic-Tomasevic R., Pavlovic S.U., Jevtovic-Stoimenov T. et al. Prognostic utility of biomarker growth differentiation factor-15 in patients with acute decompensated heart failure. *Acta cardiologica*. 2016;71(5):587–95. DOI: 10.2143/AC.71.5.3167503.
38. Boulogne M., Sadoune M., Launay J.M. et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *International journal of cardiology*. 2017; 226:53–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.038.
39. Гизатулина Т.П., Мартыанова Л.У., Петелина Т.И. и др. Ростовый фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):25–33. DOI:10.35336/VA-2020-3-25-33.
Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of a patient with non-valvular atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology*. 2020;27(3):25–33. DOI: 10.35336/VA-2020-3-25-33.
40. Dalos D., Spinka G., Schneider M. et al. New Cardiovascular Biomarkers in Ischemic Heart Disease- GDF-15, A Probable Predictor for Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2019;8(7):924. DOI: 10.3390/jcm8070924.
41. Manhenke C., Orn S., Haehling S. et al. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):729–35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.089.
42. Lourenço P., Cunha F.M., Ferreira-Coimbra J. et al. Dynamics of growth differentiation factor 15 in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2527–2534. DOI: 10.1002/ehf2.13377.
43. Nolte K., Gabriel F., Stahrenberg R. et al. GDF-15, MRproADM, CTpro-ET1 und CTproAVP bei Patienten mit asymptomatischer diastolischer Dysfunktion [GDF-15, MRproADM, CTproET1, and CTproAVP in patients with asymptomatic diastolic dysfunction]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(13): e120–8. German. DOI: 10.1055/s-0041-102543.
44. Zhang Y., Moszczynski L.A., Liu Q. et al. Over-expression of growth differentiation factor 15 (GDF15) preventing cold ischemia reperfusion (I/R) injury in heart transplantation through Foxo3a signaling. *Oncotarget*. 2017;8(22):36531–36544. DOI: 10.18632/oncotarget.16607.
45. Lodi R., Yu B., Xia L. et al. Roles and Regulation of Growth differentiation factor-15 in the Immune and tumor microenvironment. *Hum Immunol*. 2021: S0198-8859(21)00170-1. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.06.007.
46. Bonaca M., Morrow D.A., Braunwald E. et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):203–10. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213512.
47. Zeng X., Li L., Wen H., Bi Q. Growth-differentiation factor 15 as a predictor of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(2):53–59. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000412.
48. Hao J., Cheang I., Zhang L. et al. Growth differentiation factor-15 combined with N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide increase 1-year prognosis prediction value for patients with acute heart failure: a prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(19):2278–2285. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000449.
49. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.