

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.12-008.331.1: 616-005

Кузник Б.И.^{1,2}, Давыдов С.О.^{1,2}, Степанов А.В.^{1,2}, Смоляков Ю.Н.¹, Гусева Е.С.^{1,2}

Значение «белка молодости» — GDF11 и «белков старости» — GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», 672000, г. Чита, Россия, ул. Горького, д. 39а

² Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038, г. Чита, Россия, ул. Куханского, д. 13

Цель исследования — изучение взаимосвязи содержания белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A и кровяного давления у здоровых женщин и женщин, страдающих гипертонической болезнью. **Методика.** В исследовании приняло участие 118 женщин. Содержание белков GDF11, GDF15, JAM-A и CCL11 определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Вычислялись коэффициенты, характеризующие отношение «белка молодости» к «белкам старости» GDF11/GDF15, GDF11/CCL11 и GDF11/JAM-A. Величину систолического (SBP) и диастолического давления (DBP) определяли методом Короткова. **Результаты.** У женщин, страдающих гипертонической болезнью, значительно снижено содержание «белка молодости» GDF11 и повышена концентрация «белков старости» — GDF15, CCL-11 и адгезивной молекулы JAM-A. Установлены положительные и отрицательные корреляции между отдельными исследуемыми компонентами и уровнем кровяного давления. Показано, что чем выше показатель отношения «белка молодости» GDF11 к «белкам старости» GDF15, CCL-11, JAM-A, тем ниже уровень систолического, диастолического и среднего кровяного давления. **Заключение.** На основании полученных данных сделано заключение, что соотношения уровней «белка молодости» GDF11 и «белков старости» — GDF15, CCL11 и JAM-A играет в регуляции уровня кровяного давления существенно более важную роль, чем каждая из этих молекул в отдельности. Систематическое использование на протяжении 2—3 лет курсов кинезитерапии приводит к восстановлению нормального соотношения «белков молодости» и «белков старости», что сопровождается нормализацией кровяного давления.

Ключевые слова: GDF11, GDF15, CCL-11, JAM-A; гипертоническая болезнь; систолическое; диастолическое и среднее кровяное давление.

Для цитирования: Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Смоляков Ю.Н., Гусева Е.С. Значение «белка молодости» — GDF11 и «белков старости» — GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 46—52.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.46-52

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич, доктор мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии, Читинская государственная медицинская академия, e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.05.2017

Kuznik B.I.^{1,2}, Davydov S.O.^{1,2}, Stepanov A.V.^{1,2}, Smolyakov Y.N.¹, Guseva E.S.^{1,2}

Significance of the «youth protein», GDF11, and «aging proteins», CCL11, GDF15, and JAM-A, for regulation of blood pressure in healthy and hypertensive women

¹ Chita State Medical Academy, Gorkogo Str. 39a, Chita 672000, Russia

² Innovative Clinic, Health Academy, Kokhanskogo Str. 13, Chita 672038, Russia

The aim of this work was to study the relationship between contents of GDF11, GDF15, CCL11, and JAM-A proteins and blood pressure in healthy women and women with essential hypertension. **Methods.** The study involved 118 women. Contents of GDF11, GDF15, JAM-A, and CCL11 were measured using the enzyme immunoassay (ELISA). Ratios of the «youth protein» to «aging proteins» (GDF11/GDF15, GDF11/CCL11, and GDF11/JAM-A) were computed. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure was measured using the Korotkov method. **Results.** In hypertensive women, the content of the «youth protein», GDF11, was significantly reduced, and concentrations of «aging proteins»,

GDF15, CCL-11, and the adhesion molecule JAM-A, were increased. Some «youth and aging proteins» were positively or negatively correlated with blood pressure. The greater was the ratio of the «youth protein», GDF11, to «aging proteins», GDF15, CCL-11, and JAM-A, the lower was systolic, diastolic, and mean blood pressure. Therefore, the relationship between the ratio of the «youth protein», GDF11, to «aging proteins», GDF15, CCL11, and JAM-A, plays a substantially greater role in regulation of blood pressure than each of these molecules alone. **Conclusion.** Systematic use of kinesiotherapeutic courses for 2-3 years restores a normal «youth to aging protein» ratio and improves blood pressure.

Keywords: GDF11, GDF15, CCL-11, JAM-A; essential hypertension; systolic blood pressure; diastolic blood pressure; mean blood pressure.

For citation: Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V., Smolyakov Y.N., Guseva E.S. Significance of the « youth protein» — GDF11 and «aging proteins» — CCL11, GDF15, JAM-A in regulation of blood pressure in healthy and hypertensive women. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(2): 46—52. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.46-52

For correspondence: Kuznik Boris Ilich, Doctor of Medical Sciences, professor of department of normal physiology, Federal State Budgetary Educational Institution for Higher Education «Chita State Medical academy»; 39a Gorky str., Chita 672000, Russian Federation, e-mail: bi_kuznik@mail.ru.

Information about authors:

Kuznik B.I., <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 26.05.2017

Введение

В сентябре 2011 г. в журнале «Nature» появилась сенсационная статья, выполненная большим коллективом сотрудников Школы медицины Стэнфордского университета (Stanford University School of Medicine) под руководством профессора Tony Wyss-Coray [1]. В работе сообщалось, что в крови старых мышей находятся соединения, вызывающие в мозге молодых животных изменения, свойственные мозгу старых животных. Эти вещества индуцируют апоптоз нейронов головного мозга.

Оказалось, что «фактором старости» является хемокин CCL11 (эотаксин). Под воздействием CCL11 у молодых животных в зубчатой извилине снижалась численность нейронов. Проведя исследования на людях в возрасте от 20 до 90 лет, авторы обнаружили, что по мере старения концентрация хемокина CCL11 в крови и спинномозговой жидкости повышается [1—3].

А вскоре после открытия «белка старости» — CCL11, появились данные [4], что в крови молодых животных содержится «белок молодости», являющийся дифференцировочным фактором роста-11 (growth differentiation factor-11, GDF11), относящийся к суперсемейству трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor- β — TGF- β). С возрастом содержание GDF11 уменьшается. Введение старым мышам крови молодых восстанавливало концентрацию GDF11 и при этом полностью устранялись признаки гипертрофии сердца. Аналогичные результаты получены при интерперитонеальных инъекциях

старым мышам рекомбинантного белка GDF11. Olsson и соавт. [5] определяли концентрацию GDF11 в плазме 928 пациентов с стабильной ишемической болезнью сердца. Наблюдения продолжались на протяжении 8—9 лет. За этот период у 450 больных (48,5%) развились инфаркты миокарда и инсульты, в том числе с летальным исходом. При этом чем выше был уровень GDF11 в крови, тем более благоприятным оказался прогноз заболевания.

Противоположные действия присущи другому фактору суперсемейства TGF- β — дифференцировочному фактору роста 15 (GDF15). В частности, показано [6], что риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф напрямую зависит от концентрации GDF15 в плазме крови. Более того, при внезапном увеличении содержания GDF15 было рекомендовано принимать срочные меры для предотвращения серьезных нарушений сердечной деятельности. В дальнейшем было установлено, что чем выше концентрация GDF15 в крови, тем хуже прогноз заболевания, независимо от причин его вызвавших [7—9].

За последние годы особое значение в патогенезе гипертонической болезни придается адгезивной молекуле JAM-A (Junctional adhesion molecules A/1). Так, показано [10], что в плазме пациентов с гипертонией уровень sJAM-A (секреторная JAM-A) был значительно выше, чем у субъектов с нормальным кровяным давлением. Более того, выявлена тесная прямая корреляция между содержанием sJAM-A и уровнем систолического и диастолического давления.

Несмотря на приведенные данные, роль указанных белков в патогенезе заболеваний сердечнососудистой системы, в том числе эссенциальной гипертензии, пока еще не ясна. Более того, исследование всех перечисленных «белков молодости и старости» при тех или иных поражениях сердца и сосудов проводилось изолировано друг от друга. В доступной литературе мы не нашли ни одной работы, в которых бы «белки молодости и старости» при патологии сердечно-сосудистой системы изучались одновременно.

Цель исследования — проследить существуют ли взаимосвязи между содержанием «белка молодости» — GDF11 и «белков старости» — GDF15, CCL11, JAM-A с уровнем кровяного давления у относительно здоровых женщин пожилого возраста и больных гипертонической болезнью. Особое значение мы придавали соотношению «белка молодости» (GDF11) и «белков старости» (GDF15, CCL11, JAM-A).

Методика

Клиническая характеристика больных и методы исследования. В исследовании приняли участие 118 женщин. Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ года и ин-

дексом массы тела (ИМТ) $24,4 \pm 2,3$. Больные гипертонической болезнью были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (ГБ-1) вошли 16 женщин в возрасте $55,2 \pm 3,6$ года и ИМТ $27,3 \pm 2,8$ года, у которых гипертоническая болезнь была выявлена впервые, в связи с чем они не принимали гипотензивной терапии. 2-я группа (ГБ-2) состояла из 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и имеющих относительно высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Все пациенты получали гипотензивную терапию. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ года, а ИМТ — $28,6 \pm 4,4$ года. В 3-ю группу (ГБ-3) вошло 35 женщин (возраст $56,7 \pm 4,1$ года; ИМТ — $28,2 \pm 4,3$), которые помимо регулярной гипотензивной терапии проходили на протяжении 2—3 лет по 3—4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Основной диагноз был верифицирован на основании признаков поражения органов — мишеней, таких, как гипертрофия левого желудочка сердца (по данным ЭХОКГ), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий. Все больные гипертензией получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов.

Критерием исключения из исследования являлось наличие ассоциированных с гипертонической болезнью клинических состояний: врожденных и приобретенных пороков сердца, кардиомиопатии, сахарного диабета, нарушений функции щитовидной железы, злокачественных новообразований, болезней крови, хронической обструктивной болезни легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хронической почечной и печеночной недостаточностью. Исключались также пациенты с воспалительными заболеваниями и ожирением при индексе массы тела более 40,0.

Таблица 1

Характеристика кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин

Артериальное давление	Контроль, n = 30	ГБ-1 (без лечения), n = 16	ГБ-2 (медикаментозная терапия), n = 37	ГБ-3, (кинезитерапия), n = 35
Систолическое	$124,6 \pm 8,5$	$162,4 \pm 9,6$ $p1 < 0,0001$	$135,0 \pm 11,6$ $p1 = 0,0014$ $p2 < 0,0001$	$125,0 \pm 9,7$ $p1 = 0,866$ $p2 < 0,0001$ $p3 < 0,0001$
Диастолическое	$75,2 \pm 6,8$	$85,8 \pm 5,1$ $p1 < 0,0001$	$79,0 \pm 9,2$ $p1 = 0,212$ $p2 = 0,014$	$73,4 \pm 6,6$ $p1 = 0,199$ $p2 < 0,0001$ $p3 = 0,013$
Среднее	$91,7 \pm 6,7$	$111,4 \pm 4,4$ $p1 < 0,0001$	$97,7 \pm 9,5$ $p1 = 0,018$ $p2 < 0,0001$	$90,6 \pm 6,7$ $p1 = 0,271$ $p2 < 0,0001$ $p3 = 0,001$

Примечание. Сравнение групп по критерию Манна—Уитни. p1 — сравнение с группой контроль; p2 — сравнение с группой ГБ-1; p3 — сравнение с группой ГБ-2.

На момент исследования у 31 больной с гипертонической болезнью, получавшей гипотензивную терапию (ГБ-2)) был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 пациенток — цифры АД были выше, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (ГБ-3) коррекция АД потребовалась у 1 больной. Показатели артериального давления у всех обследуемых женщин представлены в табл. 1.

У женщин контрольной группы и больных гипертонией методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялось содержание «белка молодости» GDF11 и «белков старости» GDF15, JAM-A и CCL11 с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате «Chem Well» (США). Кроме того, вычислялись коэффициенты, характеризующие отношение «белка молодости к белкам старости» R1 — GDF11/GDF15, R2 — GDF11/CCL11 и R3 — GDF11/JAM-A.

Величину систолического (SBP) и диастолического (DBP) давления определяли методом Короткова. Среднее кровяное давление (MBP) вычислялось по формуле $MBP = (SBP + DBP) \times 2/3$.

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.0 [11]. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна—Уитни. Для оценки взаимосвязи связи между изучаемыми показателями использован метод корреляции Пирсона. Для оценки влияния изучаемых

факторов на артериальное давление применялся метод пошаговой регрессии с включением всех изучаемых показателей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали (табл. 2), что у женщин, страдающих гипертонической болезнью, получавших и не получавших медикаментозную терапию, по сравнению со здоровыми значительно снижено содержание «белка молодости». В то же время, у женщин с ГБ, принимавших кинезитерапию, содержание «белка молодости» — GDF11 приближается к норме ($p < 0,088$).

У больных ГБ 1-й и 2-й групп значительно (более чем в 2,5 раза) возрастает концентрация белка «старости» GDF15, получившего грозное наименование «домена смерти». У больных, принимавших кинезитерапию, показатели приближались к таковым у здоровых женщин.

Мы решили проследить, существуют ли взаимосвязи между исследуемыми белками и уровнем кровяного давления у здоровых женщин (рис. 1).

Оказалось, что в контрольной группе (здоровые) не выявлено взаимосвязи между уровнем «белка молодости» GDF11 и исследуемыми величинами кровяного давления. Вместе с тем, обнаружены прямые взаимосвязи средней силы между содержанием белка — GDF15, а также адгезивной тромбоцитарной молекулы JAM-A и величинами диастолического и среднего кровяного давления. Что касается «белка старости» CCL11, то такие взаимосвязи для систоли-

Таблица 2

Содержание «белков молодости и старости» у здоровых и больных ГБ женщин в зависимости от применяемой терапии

Белки	Контроль, n = 29	ГБ-1 (без лечения), n = 16	ГБ-2 (медикаментозная терапия), n = 37	ГБ-3 (кинезитерапия), n = 35
GDF11 (pg/ml)	31,3 ± 8,6	9,2 ± 3,4 p1 = 0,003	9,3 ± 1,1 p1 < 0,0001 p2 = 0,751	27,1 ± 6,6 p1 = 0,6 p2 = 0,074 p3 = 0,004
GDF15 (pg/ml)	6,1 ± 2,3	14,6 ± 5,9 p1 < 0,0001	13,9 ± 1,9 p1 < 0,0001 p2 = 0,649	9,9 ± 4,4 p1 = 0,306 p2 = 0,546 p3 = 0,132
CCL11 (pg/ml)	187,7 ± 36,8	223,5 ± 48,4 p1 = 0,073	260,9 ± 32,3 p1 = 0,026 p2 = 0,247	207,4 ± 24,1 p1 = 0,339 p2 = 0,209 p3 = 0,213
JAM-A (ng/ml)	2,8 ± 0,6	3,3 ± 0,8 p1 = 0,05	3,5 ± 0,4 p1 = 0,008 p2 = 0,694	2,7 ± 0,4 p1 = 0,823 p2 = 0,091 p3 = 0,026

Примечания те же, что и в табл. 1

ческого и среднего давления лишь вероятны ($\rho < 0,1$). Мы считаем, что большинство обнаруженных взаимосвязей вполне оправдано — чем выше уровень «белков старости», тем выше АД. Исключением из этого правила является выявленная нами отрицательная взаимосвязь между концентрацией белка GDF15

и величиной систолического давления. С большой осторожностью можно предположить, что эта реакция носит приспособительный характер и направлена на нормализацию кровяного давления.

Иные данные обнаружены у больных гипертонией. Среди больных женщин отрицательные корреляционные отношения выявлены лишь в группе, получавших традиционную терапию (ГБ-2). У них выявлена отрицательная связь средней силы между содержанием белка GDF15 и уровнем систолического давления ($r = -0,51, \rho = 0,006$), а также прямая связь между JAM-A и диастолическим кровяным давлением ($r = 0,45, \rho = 0,017$), что частично подтверждает данные литературы [10]. Можно думать, что эти белки способны с помощью пока неизвестного механизма у здоровых людей в большей степени воздействовать на тонус сосудов и в меньшей влиять на деятельность сердца.

Было решено выяснить, существуют ли корреляционные связи между уровнями изучаемых белков в общей группе обследуемых (рис. 2).

К нашему удивлению, в общей группе обследуемых выявлены отрицательные взаимосвязи между уровнем «белка молодости» GDF11, и положительные между GDF15 и всеми видами определяемого кровяного давления (для диастолического давления они лишь вероятны). Следовательно, чем больше белка «молодости» GDF11, тем ниже кровяное давление. И наоборот, чем больше белка «старости» GDF15, тем давление выше. Мы считаем, что подобные реакции вполне целесообразны. Вместе с тем, мы не обнаружили взаимосвязи между молекулами «старости» JAM-A и CCL11 с одной стороны и уровнем кровяного давления — с другой.

Нами установлено (табл. 3), что у больных, по сравнению со здоровыми, резко уменьшается отношение «белка молодости» GDF11 к «белкам старости» GDF15 (R1), CCL11 (R2) и JAM-A (R3). Следует заметить, что у больных ГБ, систематически принимавших курсы кинезитерапии (ГБ-3), это снижение не столь значительно, а отношение R1 и R2 статистически значимо не отличается от соответствующего показателя у здоровых женщин.

В следующей серии исследований предпринята попытка установить, имеется ли взаимосвязь между коэффициентами R1, R2, R3 и уровнем кровяного давления у здоровых женщин (рис. 3).

Как видно из представленных данных, существуют довольно тесные отрицательные связи между коэффициентом R1 и всеми исследуемыми показателями кровяного давления. Мы считаем, что такая реакция чрезвычайно целесообразна и направлена на нормализацию кровяного давления. Вместе с тем, не выявлено взаимосвязи между коэффициентом R2 и

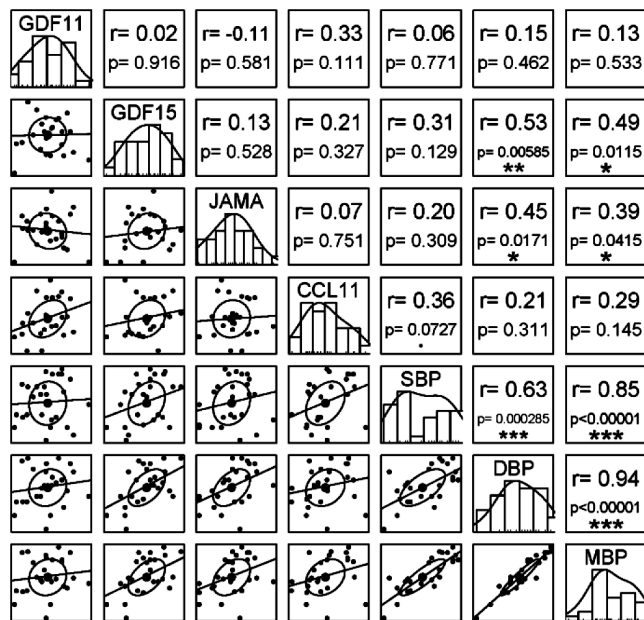


Рис. 1. Матрица корреляционных взаимосвязей между белками и уровнем кровяного давления у здоровых женщин. Значимость коэффициента корреляции r Пирсона: $p < 0,1$ — ‘; $p < 0,05$ — **; $p < 0,01$ — ***; $p < 0,001$ — ****.

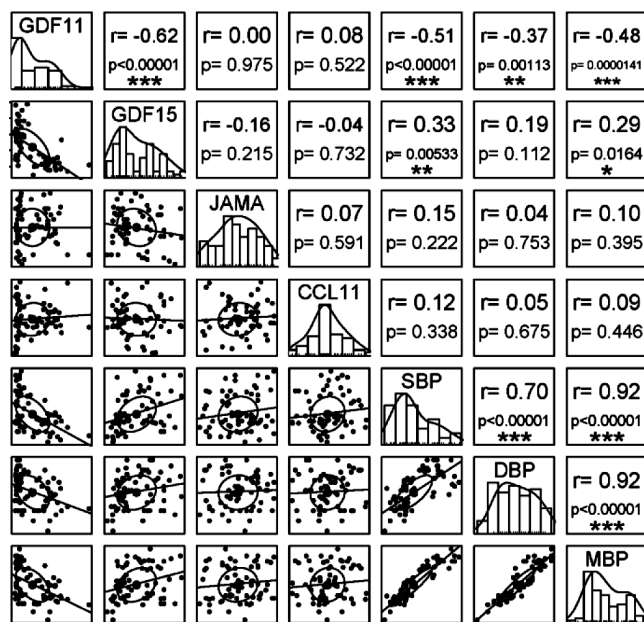


Рис. 2. Матрица корреляционных взаимосвязей между белками и уровнем кровяного давления у всех испытуемых. Условные обозначения те же, что и на рис. 1.

Таблица 3

Соотношение R1, R2, R3 у здоровых и больных ГБ женщин

Отношения белков	Контроль, N = 29	ГБ-1 (без лечения), N = 16	ГБ-2 (медикаментозная терапия), N = 37	ГБ-3, (кинезитерапия), N = 35
GDF11/GDF15 (R1)	6,022 ± 2,469	0,755 ± 0,450 p1 < 0,0001	0,818 ± 0,995 p1 < 0,0001 p2 = 0,344	4,804 ± 5,519 p1 = 0,013 p2 = 0,0002 p3 < 0,0001
GDF11/CCL11 (R2)	0,176 ± 0,059	0,043 ± 0,020 p1 < 0,0001	0,083 ± 0,069 p1 < 0,0001 p2 = 0,049	0,230 ± 0,201 p1 = 0,453 p2 < 0,0001 p3 = 0,0001
GDF11/JAM-A (R3)	13,851 ± 10,88	3,108 ± 1,739 p1 < 0,0001	5,232 ± 4,428 p1 < 0,0001 p2 = 0,753	19,206 ± 26,51 p1 = 0,528 p2 < 0,0001 p3 < 0,0001

Примечания те же, что и в табл. 1.

уровнем кровяного давления. Что касается взаимосвязей коэффициента R3 с уровнем диастолического и среднего давления, то они носят отрицательный вероятностный характер, т.е. чем больше величины рассчитанного коэффициента (преобладание белка молодости над белками старости), тем ниже диастолическое и пульсовое давление.

В отдельных исследуемых группах больных нами не обнаружено значимых существенных связей между показателем, характеризующим отношение белка молодости к белкам старости и показателями кровяного давления. Однако в общей группе больных и здоровых (рис. 4) они оказались весьма существенными и

носили выраженный отрицательный характер с высокими уровнями значимости. Следовательно, чем выше показатель отношения белка молодости GDF11 к белкам старости GDF15, CCL11 и JAM-A, тем ниже уровень систолического, диастолического и пульсового кровяного давления.

Представленные данные свидетельствуют о том, что соотношение белка молодости GDF11 и белков старости — GDF15, CCL11 и JAM-A играет в регуляции уровня кровяного давления значительно большую роль, чем каждая из этих молекул в отдельности. Не исключено, что воздействуя с терапевтической целью непосредственно на содержание «белков

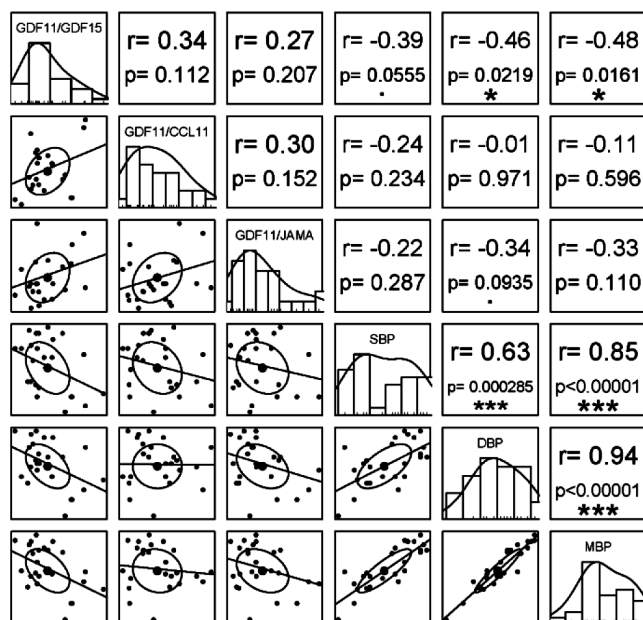


Рис. 3. Матрица корреляционных взаимосвязей между соотношениями белков и уровнем кровяного давления у здоровых женщин. Условные обозначения те же, что и на рис. 1.

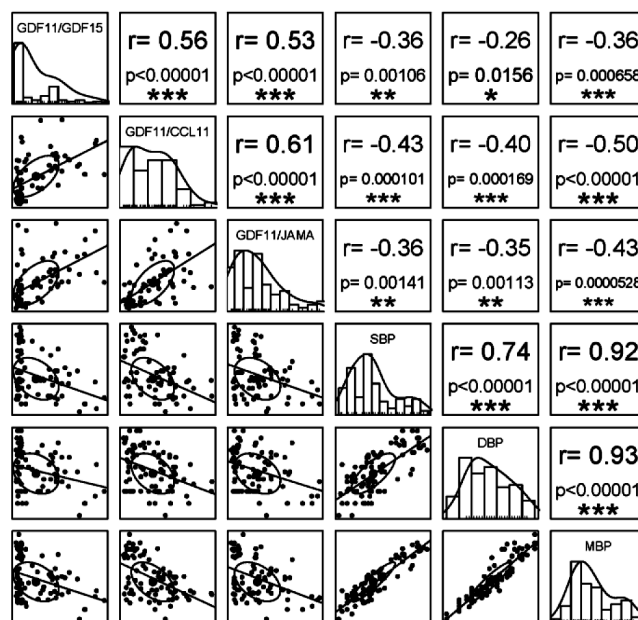


Рис. 4. Матрица корреляционных взаимосвязей между соотношениями белков и уровнем кровяного давления у всех испытуемых. Условные обозначения те же, что и на рис. 1.

молодости и старости» при гипертонической болезни можно добиться стойкой стабилизации кровяного давления. Одним из таких путей является систематическое проведение на протяжении многих лет курсов кинезитерапии, приводящих к восстановлению нормального соотношения «белков молодости и старости» с одной стороны и нормализацией кровяного давления — с другой, благодаря чему у таких больных стала возможной отмена гипотензивной терапии.

Список литературы

1. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011; 477: 90-4.
2. Bitto A., Kaeberlein M. Rejuvenation: It's in our blood. *Cell metabolism*. 2014; 20(1): 2-4.
3. Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain. *JAMA Neurol*. 2015; 72(10): 1191-4.
4. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy. *Cell*. 2013; 153(4): 828-39.
5. Olson K.A., Beatty A.L., Heidecker B. et al. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-ageing factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in

humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts. *Eur Heart J*. 2015; 36(48): 3426-34.

6. Brown D.A., Breit S.N., Buring J. et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: A nested case-control study. *Lancet*. 2002; 359: 2159-63.

7. Wiklund F.E., Bennet A.M., Magnusson P.K., et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell*. 2010; 9(6): 1057-64.

8. Norozi K., Buchhorn R., Yasin A. et al. Growth differentiation factor 15: An additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects. *Am Heart J*. 2011; 162(1): 131-5.

9. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Hernandez-Baldomero I.F. et al. Change in growth differentiation factor 15, but not C-reactive protein, independently predicts major cardiac events in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Mediators of inflammation*. 2014. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/929536> (Accessed 23 may 2017).

10. Ong K.L., Leung R.Y., Babinska A., Salifu M.O., Ehrlich Y.H., Kornecki E. et al. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension *Am J Hypertens*. 2009; 22(5): 500-5

11. R Core Team. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017; Available at: <https://www.R-project.org> (Accessed 23 may 2017).

Сведения об авторах:

Кузник Борис Ильич, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии, научный консультант инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Давыдов Сергей Олегович, доктор мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии, науч. руководитель инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: davydov-so@mail.ru

Степанов Александр Валентинович, доктор мед. наук, зав. каф. безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, науч. сотр. инновационной клиники «Академия здоровья», e-mail: avstep@rambler.ru

Смоляков Юрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. медицинской физики и информатики, e-mail: smolyakov@rambler.ru

Гусева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, заместитель директора по клинико-экспертной и организационно-методической работе клиники «Академия здоровья», e-mail: guseva81@gmail.com