

Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

Захарьян Е. А.

Институт "Медицинская академия им. С. И. Георгиевского" ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского". Симферополь, Россия

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) представляет собой циркулирующий белок, который связан с различными патологическими состояниями.

Цель. Изучение связи уровня GDF-15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Всем пациентам с ИБС были выполнены общеклиническое обследование, коронароангиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, определение уровня GDF-15 (нг/мл) и матричной металлопротеиназы 9 (нг/мл) в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0".

Результаты. В исследование включены 88 человек (55 мужчин и 33 женщины), из них 78 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 10 — здоровые добровольцы (группа контроля). В группе больных ИБС медиана уровня GDF-15 составила 4,98 нг/мл [3,15; 8,24], в группе контроля — 1,95 нг/мл [0,01; 2,45]. Обнаружена ассоциация концентрации GDF-15 с возрастом пациентов ($r=0,44$; $p<0,001$). Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем GDF-15 и толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,33$; $p<0,05$), стадией сердечной недостаточности согласно классификации Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко ($r=0,23$; $p<0,05$), концентрацией матричной металлопротеиназы 9 ($r=0,24$; $p<0,05$), толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($r=0,28$; $p<0,05$), количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации при аортокоронарном шунтировании ($r=0,52$; $p<0,05$), а также наличием мультифокального атероскле-

роза ($r=0,23$; $p<0,05$). У пациентов с признаками атеросклеротического поражения 2 или 3 сосудистых бассейнов уровень GDF-15 был статистически значимо выше показателей пациентов с поражением только коронарных артерий ($p<0,05$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значение GDF-15 как потенциального маркера атеросклеротических изменений сосудистого русла, выраженности гипертрофии миокарда и тяжести сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Поступила 10/03-2023

Рецензия получена 05/04-2023

Принята к публикации 23/05-2023



Для цитирования: Захарьян Е. А. Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3549. doi:10.15829/1728-8800-2023-3549. EDN XTIBWI

Interrelation of growth/differentiation factor-15 level with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease

Zakharyan E. A.

S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Russia

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a circulating protein that is associated with various pathological conditions.

Aim. To study the relationship between the level of GDF-15 and laboratory, clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. All patients with coronary artery disease underwent a general clinical examination, coronary angiography, extracranial artery ultrasound examination, echocardiography, determination of the serum level of GDF-15 (ng/ml) and matrix metallopro-

teinase 9 (ng/ml). Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistica 10.0 software.

Results. The study included 88 people (55 men and 33 women), 78 of whom were patients with an established diagnosis of CAD and 10 were healthy volunteers (control group). In the group of CAD patients, the median level of GDF-15 was 4,98 ng/ml [3,15; 8,24], while in the control group — 1,95 ng/ml [0,01; 2,45]. An association of GDF-15 concentration with the age of patients was found ($r=0,44$; $p<0,001$). There was a direct correlation between the level of GDF-15 and interventricular septal

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: locren@yandex.ru

[Захарьян Е. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1, ORCID: 0000-0002-7384-9705].

thickness ($r=0,33$; $p<0,05$), heart failure stage (Strazhesko-Vasilenko classification) ($r=0,23$; $p<0,05$), the concentration of matrix metalloproteinase 9 ($r=0,24$; $p<0,05$), carotid intima-media thickness ($r=0,28$; $p<0,05$), the number of coronary arteries that required revascularization during coronary artery bypass grafting ($r=0,52$; $p<0,05$), and multifocal atherosclerosis ($r=0,23$; $p<0,05$). In patients with atherosclerotic lesions in 2 or 3 vascular beds, the level of GDF-15 was significantly higher than in patients with CAD ($p<0,05$).

Conclusion. The results obtained demonstrate the value of GDF-15 as a potential marker of atherosclerotic vascular changes, the severity of myocardial hypertrophy, and the severity of heart failure.

Keywords: growth differentiation factor 15 (GDF-15), atherosclerosis, coronary artery disease.

Relationships and Activities. Source of funding: the research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Zakharyan E. A. ORCID: 0000-0002-7384-9705.

Corresponding author:
locren@yandex.ru

Received: 10/03-2023

Revision Received: 05/04-2023

Accepted: 23/05-2023

For citation: Zakharyan E. A. Interrelation of growth/differentiation factor-15 level with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3549. doi:10.15829/1728-8800-2023-3549. EDN XTIBWI

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММП9 — матриксная металлопротеиназа 9, МФА — мультифокальный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография(-ческое), GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15), ИЛ — интерлейкин, TGF- β — transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста бета), TNF- α — tumor necrosis factor alpha (фактор некроза опухоли альфа — ФНО- α).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) представляет собой циркулирующий белок, который связан с различными патологическими состояниями.
- Экспрессия GDF-15 связана с ответом на повреждающие стимулы, например, перегрузку давлением, метаболический стресс и ишемию.
- В миокарде GDF-15 участвует в миокардиальном ремоделировании и фиброзе.

Что добавляют результаты исследования?

- Изучение связи GDF-15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, тяжести сердечной недостаточности и процессов ремоделирования миокарда может создать перспективы в поиске новых мишеней в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца.

Key messages

What is already known about the subject?

- Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a circulating protein that is associated with various pathological conditions.
- GDF-15 expression is associated with the response to noxious stimuli such as pressure overload, metabolic stress and ischemia.
- In the myocardium, GDF-15 is involved in myocardial remodeling and fibrosis.

What might this study add?

- The study of the relationship of GDF-15 with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease, depending on the severity of coronary atherosclerosis, the severity of heart failure and myocardial remodeling, can create prospects in the search for new therapeutic targets in patients with coronary artery disease.

Введение

По результатам исследований сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), сохраняют главенствующую позицию среди причин смертности в индустриально развитых странах [1, 2]. Атерогенез связан с явлениями субклинического воспаления, иммунологическими проявлениями, стимуляцией прокоагуляционного и фибринолитического процессов, что, безусловно, диктует необходимость дальнейшего поиска лабораторных биомаркеров для оценки риска возникновения, тяжести течения

и прогноза заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [2, 3].

Одним из активно обсуждаемых сегодня лабораторных показателей является ростовой фактор дифференцировки 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15). Данные известного Фремингемского исследования, в котором у 2680 пациентов изучалась роль лабораторных показателей, продемонстрировали, что GDF-15 был маркером, показавшим статистически значимую ассоциативную связь со всеми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [2].

Известно, что экспрессия GDF-15 связана с ответом на повреждающие стимулы, такие как перегрузка давлением, метаболический стресс и ишемия тканей. В миокарде GDF-15 участвует в процессах миокардиального ремоделирования и фиброза [2-5].

Широкий ряд научных работ посвящен изучению роли GDF-15 как фактора риска смерти от всех причин [2], а также в зависимости от возраста больного [6], наличия сердечной недостаточности [7], различных форм ИБС [8, 9], фибрилляции предсердий [3], легочной и системной артериальной гипертензии [10, 11], сахарного диабета и ожирения [12], воспалительных процессов [13], поражения почек [14], онкологических заболеваний с оценкой эффективности противоопухолевой терапии и развитием кардиотоксичности [15] и т.д.

Цель работы — изучение связи уровня GDF-15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ИБС.

Материал и методы

Работа представляет собой клиническое наблюдательное исследование. Критерием включения больных было наличие ИБС, подтвержденное анамнезом и/или коронарографией. Критериями не включения были: перенесенные <6 нед. назад инфаркт миокарда либо острое нарушение мозгового кровообращения, любое острое воспалительное заболевание, хроническая болезнь почек ≥III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), потребность в гемодиализе или перитонеальном диализе, сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >11% или уровень глюкозы в течение суток ≥11,0 ммоль/л), гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы, беременность или период кормления.

В исследование включены 88 человек (55 мужчин и 33 женщины), из них 78 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 10 — здоровые добровольцы (группа контроля). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом учреждения (протокол № 5 от 19.05.2022). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке "General Electric Optima IGS 330".

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера "Samsung Acusonix A30" методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

В литературе под термином "мультифокальный атеросклероз" (МФА) понимают гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, таких как брахиоцефальный и бассейн артерий нижних конечностей, а также наличие утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий. Известно, что МФА зачастую определяет тяжесть состояния пациентов и дальнейший прогноз [16]. В настоящем исследовании толщина комплекса интима-медиа, наличие и количество атеросклеротических бляшек, степень стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Для определения уровня GDF-15 и матриксной металлопротеиназы 9 (ММП9) забор венозной крови проводился натощак до проведения коронарографии; кровь в вакуумной пробирке была выдержана при комнатной температуре 30 мин, после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови алиquotировали для дальнейшего замораживания (при -70° С). Использовали микропланшетный фотометр Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США), автоматический микропланшетный вошер W600 Sinnova (Китай), термошейкер для планшетов PST-60HL Biosan (Латвия). Уровень GDF-15 (нг/мл) в сыворотке крови определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора "ELISA Kit for Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)" (CloudClone Corp., Китай). Уровень ММП9 (нг/мл) определяли в сыворотке крови прямым иммуноферментным методом с использованием набора для количественного определения "Quantikine Human MMP-9 (total) Immunoassay" (R&D Systems, США) согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0". Для данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, с описанием среднего возраста, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии, стенокардии, значением фракции выброса левого желудочка, функционального класса и стадии сердечной недостаточности, а также наличием инфаркта миокарда в анамнезе, представлена в таблице 1.

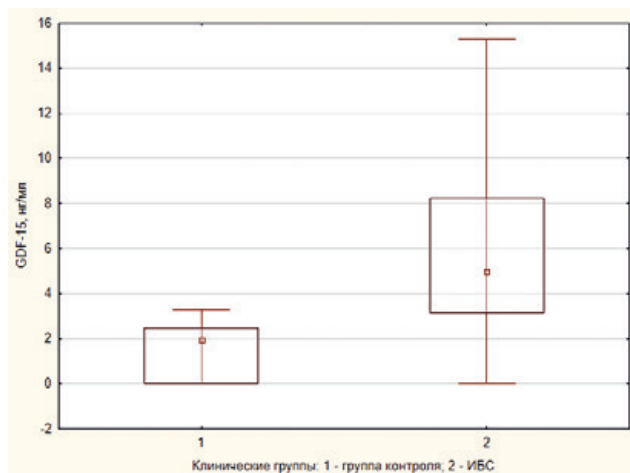
Выявлен более высокий уровень GDF-15 в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). В группе больных ИБС медиана уровня

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС

Показатель	Пациенты с ИБС (n=78)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	39 (50)
Сахарный диабет, n (%)	20 (25,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	75 (96,2)
МЖП (Ме [Q25; Q75]), см	1,20 [1,01; 1,30]
Стенокардия, n (%)	56 (71,8%)
ФВ ЛЖ (Ме [Q25; Q75]), %	55,0 [48; 62]
ФК ХСН по NYHA (Ме [Q25; Q75])	3,0 [3; 3]
I стадия ХСН, n (%)	9 (11,5)
IIA стадия ХСН, n (%)	67 (85,9)
IIБ стадия ХСН, n (%)	2 (2,6)
Возраст (Ме [Q25; Q75]), годы	64 [56; 69]
ЧСС (Ме [Q25; Q75]), уд./мин	65 [55; 74]
ТИМ сонных артерий (Ме [Q25; Q75]), см	0,9 [0,8; 1,0]
МФА, n (%)	19 (24,4)
GDF-15 (Ме [Q25; Q75]), нг/мл	4,98 [3,15; 8,24]

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МФА — мультифокальный атеросклероз, ТИМ — толщина комплекса интимы-медиа, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

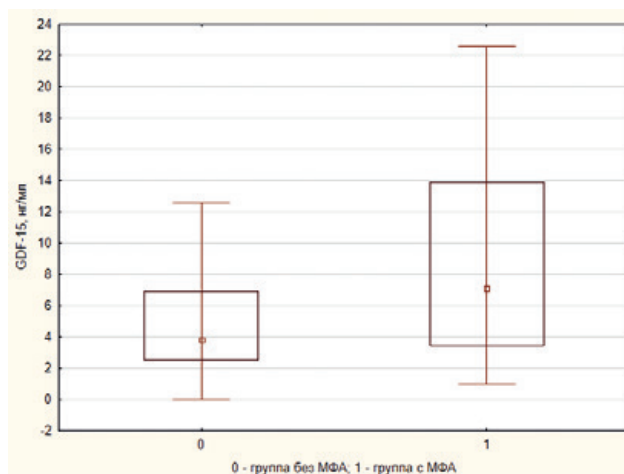
Рис. 1 Уровень GDF-15 в группе контроля и пациентов с ИБС ($p < 0,001$).

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15).

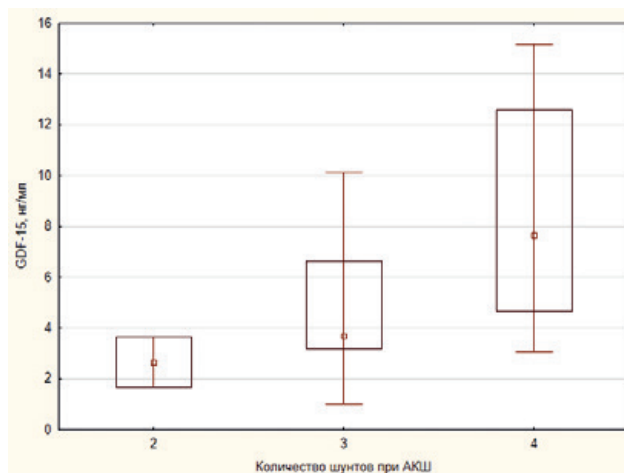
GDF-15 составила 4,98 нг/мл [3,15; 8,24], в то время как в группе контроля — 1,95 нг/мл [0,01; 2,45] (рисунки 1).

Отмечена ассоциация показателей GDF-15 с возрастом пациентов ($r=0,44$; $p < 0,001$).

Продemonстрирована обратная корреляционная связь между значениями частоты сердечных со-

Рис. 2 Уровень GDF-15 в группе пациентов с МФА и без МФА ($p < 0,05$).

Примечание: МФА — мультифокальный атеросклероз, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15).

Рис. 3 Уровень GDF-15 в зависимости от количества шунтируемых коронарных артерий при АКШ ($p < 0,05$).

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15).

кращений пациентов и уровнем GDF-15 ($r=-0,28$; $p < 0,05$).

По данным ЭхоКГ выявлена прямая корреляционная связь между толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) и показателем GDF-15 ($r=0,33$; $p < 0,05$).

При обследовании пациентов, отмечена прямая корреляционная связь между показателем стадии сердечной недостаточности согласно классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко и уровнем GDF-15 ($r=0,23$; $p < 0,05$).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем GDF-15 и значениями MMP9 ($r=0,24$; $p < 0,05$).

Отмечена прямая корреляционная связь между значениями GDF-15 и наличием МФА ($r=0,23$; $p<0,05$), а также достоверность различий показателей GDF-15 между группой пациентов с МФА и пациентов с поражением только коронарных артерий ($p<0,05$). У пациентов с МФА (24,4% пациентов с ИБС) медиана уровня GDF-15 составила 7,11 нг/мл [3,43; 13,89], что статистически значимо выше показателей GDF-15 у пациентов без МФА, у которых медиана данного маркера равнялась 3,85 нг/мл [2,51; 6,91] (рисунок 2).

Также по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий продемонстрирована прямая корреляционная связь между значением GDF-15 и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($r=0,28$; $p<0,05$).

Среди 78 пациентов с ИБС 18 (23,1%) были госпитализированы для планового проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). У данной группы больных отмечена положительная умеренная значимая корреляция между уровнем GDF-15 и количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации ($r=0,52$; $p<0,05$). При этом медиана уровня GDF-15 у пациентов, перенесших АКШ двух коронарных артерий составила 2,67 нг/мл [1,67; 3,67], трех — 3,68 нг/мл [3,19; 6,62], четырех — 7,69 нг/мл [4,63; 12,59] (рисунок 3).

Обсуждение

Ростовой фактор дифференцировки 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) впервые был описан Bootcov MR, et al. (1997) как макрофагальный ингибиторный цитокин-1 (macrophage-ingibitory cytokine 1, MIC-1) [17], принадлежащий к семейству трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) [18].

В физиологических условиях GDF-15 в наибольшей степени экспрессирован в плаценте, умеренно — в простате, в низкой концентрации — в мозге, толстом кишечнике, желудке, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, мочевом пузыре, почках и эндометрии [7, 19]. В условиях стресс-индукции кардиомиоциты, адипоциты, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов также способны к экспрессии GDF-15. Цыганкова П. Г. и др. (2018) указывают на то, что TGF- β рецепторы активируются GDF-15 и, тем самым, активируют SMAD-путь: индуцируют апоптоз и ангиогенез, оказывают антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты, а также подавляют хемотаксис в нейтрофилах [19]. Будучи стресс-индуцированным белком, GDF-15 экспрессируется в ответ на различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, ФНО- α), ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), TGF- β и опухолевый

супрессорный белок p53 [18]. Экспрессия GDF-15 усиливается в кардиомиоцитах после ишемии, реперфузии, перегрузки давлением и механического растяжения [9, 18].

Было установлено, что GDF-15 играет существенную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии [18]. Риск возникновения ССЗ при 4-летнем наблюдении зависел от исходной концентрации GDF-15 в плазме крови и значительно возрастал при его повышении [11]. Более того, содержание GDF-15 в плазме оказалось более точным предиктором риска ССЗ, в т.ч. с летальным исходом, чем другие лабораторные и клинические маркеры [6]. В дальнейшем было показано ухудшение прогноза ССЗ, независимо от причин возникновения, по мере нарастания значений GDF-15 в плазме [20].

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, нами не были обнаружены работы, посвященные изучению роли GDF-15 у пациентов с хроническими формами ИБС.

Выявленные нами более высокие концентрации GDF-15 в группах пациентов с хроническими формами ИБС в сравнении с группой контроля ($p<0,001$), как и наличие прямой зависимости между значениями GDF-15 и количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации при проведении АКШ (рисунки 1, 3), согласуется с данными, полученными рядом авторов при изучении больных с острыми формами ИБС (острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда [6, 8, 9, 18, 20-22]) и фибрилляцией предсердий [23]. Кривошеева Е. Н. и др. (2021) у пациентов с фибрилляцией предсердий продемонстрировали связь уровня GDF-15 с распространенностью атеросклеротического процесса с более высокими значениями маркера среди пациентов с 3-сосудистым поражением коронарного русла в сравнении с изолированными стенозами коронарных артерий [23].

Традиционно GDF-15, наравне с Эотаксином-1 (C-C motif chemokine ligand 11, CCL11) и адгезивной молекулой JAM-A (Junctional Adhesion Molecule-A), относят к классу так называемых "белков старости" [11, 24, 25]. В настоящем исследовании у пациентов с ИБС обнаружена ассоциация уровня GDF-15 с возрастом пациентов ($r=0,44$; $p<0,001$). В работе Гизатулиной Т. П. и др. (2020) при обследовании пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий наиболее значимым и независимым предиктором уровня GDF-15 оказался именно возраст [24]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о диагностической значимости GDF-15 для выявления митохондриальной дисфункции как одного из признаков старения, связанного с генезом различных возрастных изменений и патологических состояний [19].

В настоящем исследовании была обнаружена прямая корреляционная связь между толщи-

ной межжелудочковой перегородки (МЖП) как показателем гипертрофии ЛЖ и уровнем GDF-15 ($r=0,33$; $p<0,05$) в крови. Гипертрофия ЛЖ является доказанным фактором риска неблагоприятных исходов как в общей популяции, так и среди больных с ССЗ [3, 7, 24-26]. По данным Stahrenberg R, et al, повышение уровня GDF-15 коррелировало с ЭхоКГ показателями диастолической дисфункции ЛЖ, индексом объема левого предсердия и индексом массы миокарда ЛЖ [27]. Гизатулиной Т. П. и др. (2020) при изучении связи уровня GDF-15 со структурным ремоделированием ЛЖ было выявлено повышение уровня данного маркера у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ [24]. Схожие результаты получены в исследовании PIVUS (2009), в котором была обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем GDF-15 и выраженностью процессов ремоделирования миокарда и гипертрофии ЛЖ [6]. Однако Kempf T, et al. [28] отмечают антигипертрофическое и антиремоделирующее действия GDF-15. Аналогичным образом в работе Сабирзяновой А.А. и др. (2020) отмечены более высокие показатели концентрации GDF-15 у пациентов без гипертрофии МЖП [21]. Также было обнаружено, что GDF-15 подавляет вызванную норэпинефрином гипертрофию миокарда за счет подавления трансактивации рецептора EGF после стимуляции норэпинефрином. Вероятно, описываемая двойственность роли GDF-15 в ремоделировании сердца обусловлена как его антигипертрофическим эффектом при посредничестве Smad2/3-пути, так и возможным прогипертрофическим — при активации SMAD1-пути [18]. Тема на данный момент остается открытой для обсуждения и требует проведения дальнейших исследований.

Продолжая описание процессов ремоделирования сердца, необходимо отметить выявленную у больных ИБС прямую корреляционную связь между уровнем GDF-15 и значениями MMP9 ($r=0,24$; $p<0,05$). По данным Kou H, et al. (2018), у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с гипертрофией ЛЖ, были обнаружены более высокие значения циркулирующих GDF-15, ИЛ-6 и MMP9, чем у пациентов без гипертрофии и здоровых лиц контрольной группы ($p<0,001$). Кроме того, GDF-15 положительно коррелировал с уровнями ИЛ-6 и MMP9 в плазме крови [29]. В работе американских исследователей Nair N и Gongora EB (2018), у пациентов с дилатационной кардиомиопатией также выявлена прямая корреляционная связь MMP9 с GDF-15 [30].

Продemonстрированная в настоящей работе (рисунок 2) прямая корреляционная связь между наличием МФА и уровнем GDF-15 ($r=0,23$; $p<0,05$), а также статистически значимо большие значения данного биомаркера у пациентов с МФА в сравнении с пациентами с поражением только ко-

ронарных артерий, согласуется с результатами, полученными Федоткиной Ю.А. и др. (2022), которые показали связь уровня GDF-15 с вероятностью развития прогноз-определяющих событий в течение года наблюдения у больных с атеросклеротическим поражением 2-3 сосудистых бассейнов [16].

В последние годы предметом для активного обсуждения является изучение роли GDF-15 при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Необходимо отметить большой спектр исследований, в которых оценивали влияние данного биологического маркера в связи с другими биохимическими показателями, сократительной способностью ЛЖ и параметрами диастолической дисфункции, функциональным классом и стадией ХСН, эффективностью проводимой лекарственной и ресинхронизирующей терапии, развитием будущих сердечно-сосудистых событий, риском госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, вероятностью наступления летальных исходов [6, 7, 14, 18, 21, 24-26, 31]. По данным Драпкиной О.М. и др. (2014) выявлена прямая корреляционная связь уровня GDF-15 со стадией ХСН по классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко в группах ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса ЛЖ, что в свою очередь, согласуется с результатами, полученными в представленном исследовании у больных с ИБС [31].

Заключение

Несмотря на значительное количество научных данных о процессе атерогенеза, механизмы, способствующие его развитию и прогрессированию, продолжают оставаться предметом активных дискуссий. Именно поэтому поиск новых биологических маркеров стратификации риска для пациентов с ИБС актуален и сегодня. Возможности современных технологий позволяют не только находить и изучать роль новых лабораторных параметров, но и совершенствовать терапевтические подходы к данной категории пациентов. Неоспоримым преимуществом GDF-15 является его стабильность в динамике и легкость внедрения в практику. Проведенное исследование по изучению связи уровня данного биохимического показателя с лабораторным и клинико-функциональным статусом пациентов с ИБС демонстрирует роль GDF-15 как потенциального биомаркера ассоциированных с возрастом атеросклеротических изменений сосудистого русла, выраженности гипертрофии миокарда и тяжести сердечной недостаточности, что может создать перспективы в поиске новых мишеней в лечении ССЗ.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV. Dynamics of regional mortality rates from cardiac causes in Russia 2019-2020. *Kardiologiya*. 2022;62(10):16-25. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности от кардиологических причин в России в 2019-2020гг. *Кардиология*. 2022;62(10):16-25. doi:10.18087/cardio.2022.10.n1926.
2. Xanthakis V, Enserro D, Murabito J, et al. Ideal Cardiovascular Health Associations with Biomarkers and Subclinical Disease and Impact on Incidence of Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2014;130(19):1676-83. doi:10.1161/circulationaha.114.009273.
3. Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. Association of the level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) with the severity of left atrial fibrosis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(9):22-9. (In Russ.) Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Петелина Т.И. и др. Ассоциация уровня росто-вого фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9):22-9. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1144.
4. Wesseling M, de Poel JHC, de Jager SCA. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1488-501. doi:10.1002/ehf2.12728.
5. Rochette L, Dogon G, Zeller M, et al. GDF15 and Cardiac Cells: Current Concepts and New Insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8889. doi:10.3390/ijms22168889.
6. Lind L, Wallentin L, Kempf T, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009;30:2346-53. doi:10.1093/eurheartj/ehp261.
7. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) as a biological marker in heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;69(1):14-23. (In Russ.) Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;69(1):14-23. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
8. Wang J, Wei L, Yang X, et al. Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):1-10. doi:10.1161/JAHA.119.012826.
9. Galyavich AS, Sabirzyanova AA, Baleeva LV, et al. The role of growth differentiation factor-15 in assessing the prognosis of patients after uncomplicated myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2023;63(2):40-5. (In Russ.) Галявич А.С., Сабирзянова А.А., Балеева Л.В., Галеева З.М. Роль фактора дифференцировки роста-15 в оценке прогноза пациентов после неосложненного инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2023;63(2):40-5. doi:10.18087/cardio.2023.2.n2152.
10. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:1-7. doi:10.3389/fmed.2018.00175.
11. Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO, et al. The effects of the "youth protein" GDF11 and "aging proteins" ccL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in women with essential hypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(5):527-39. (In Russ.) Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О. и др. Влияние "белка молодости" GDF11 и "белков старости" CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):527-39. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539.
12. Eddy AC, Trask AJ. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;57:11-8. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.11.002.
13. Luan HH, Wang A, Hilliard BK, et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance. *Cell*. 2019;178(5):1231-44. doi:10.1016/j.cell.2019.07.033.
14. Han X, Zhang S, Chen Z, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:298-310. doi:10.1016/j.cca.2020.07.040.
15. Shalenkova MA, Ivanov AV, Klimkin PF. Prospects of using the marker of systemic inflammation GDF-15 in cardiology. *Cardiology: news, opinions, training*. 2019;20(1):51-9. (In Russ.) Шаленкова М.А., Иванов А.В., Климин П.Ф. Перспективы использования маркера системного воспаления GDF-15 в кардиологии. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;20(1):51-9. doi:10.24411/2309-1908-2019-11006.
16. Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB, et al. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2022;12(2):64-78. (In Russ.) Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б. и др. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64-78. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78.
17. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *PNAS*. 1997;94(21):11514-9. doi:10.1073/pnas.94.21.11514.
18. May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, et al. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):494-500. doi:10.36660/abc.20200426.
19. Tsygankova PG, Itkis YuS, Krylova TD, Zakharova EYu. Efficiency of new plasma biomarkers FGF-21, GDF-15 in differential diagnostic of mitochondrial diseases. *Medical Genetics*. 2018;17(5):13-8. (In Russ.) Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Захарова Е.Ю. Эффективность новых плазменных биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в дифференциальной диагностике митохондриальных заболеваний. *Медицинская генетика*. 2018;17(5):13-8. doi:10.25557/2073-7998.2018.05.13-18.
20. Xorolecz EV, Shlyk SV, Xaisheva LA. Markers of prognosis of heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;76(4):56-61. (In Russ.) Хоролец Е.В., Шлык С.В., Хаишева Л.А. Маркеры прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;76(4):56-61. doi:10.19163/1994-9480-2020-4(76)-56-61.
21. Sabirzyanova AA, Galyavich AS, Baleeva LV, et al. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):42-8. (In Russ.) Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В. и др. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2020;60(11):42-8. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251.

22. Xorolecz EV, Shlyk SV, Bychkova OI. Age-related aspects of acute myocardial infarction. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):31-5. (In Russ.) Хоролец Е. В., Шлык С. В., Бычкова О. И. Возрастные аспекты острого инфаркта миокарда. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):31-5. doi:10.26442/20751753.2019.1180087.
23. Krivosheeva EN, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, et al. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4457. (In Russ.) Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б. и др. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4457. doi:10.15829/1560-4071-2021-4457.
24. Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. 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. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Мартянова Л. У., Петелина Т. И. и др. Ростовой 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.
25. Serezhina EK, Obrezan AG. New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3914. (In Russ.) Серезина Е. К., Обрезан А. Н. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3914. doi:10.15829/1560-4071-2021-3914.
26. Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE-LY Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e010107. doi:10.1161/JAHA.118.010107.
27. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1309-16. doi:10.1093/eurjhf/hfq151.
28. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351-60. doi:10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
29. Kou H, Jin X, Gao D, et al. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(1):8-15. doi:10.1080/10641963.2016.1273948.
30. 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;7:1-8. doi:10.1177/1849454417751735.
31. Drapkina OM, Palatkina LO. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317-21. (In Russ.) Драпкина О. М., Палаткина Л. О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):317-21. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-317-321.