



# Особенности ростового фактора дифференцировки-15 у пациентов с острым инфарктом миокарда

**Хоролец Е. В., Шлык С. В.**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
Ростов-на-Дону, Россия.

## Авторы

**Хоролец Екатерина Викторовна\***, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия.

**Шлык Сергей Владимирович**, д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия.

**Цель** — изучить клинико-лабораторные особенности и уровень ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) на госпитальном этапе лечения.

**Материал и методы.** Оценивали клинико-лабораторную характеристику пациентов ОИМпST в динамике госпитального лечения, проведена эхокардиография. Рассчитывали прогноз госпитальной летальности пациентов по шкале GRACE. Статистическая обработка с применением пакета статистических программ «Statistica 10.0 for Windows».

**Результаты.** Уровень GDF-15 увеличивается в первые сутки ОИМпST и зависит от риска госпитальной летальности шкалы GRACE. Пациенты с ОИМпST со значениями GDF-15  $\geq 1200$  нг/мл не достигают референтных значений за время стационарного лечения. Больные, с неблагоприятным госпитальным исходом ОИМпST, имеют высокий риск по шкале GRACE с тенденцией к увеличению концентрации GDF-15 и характеризуются снижением сократительной функции миокарда левого желудочка.

**Заключение.** Сохранение высоких значений GDF-15 на госпитальном этапе лечения инфаркта миокарда определяет прогноз ОИМпST.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, GDF-15.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 14.10.2020

Принята: 03.02.2021

## Features of the Growth factor of differentiation-15 in patients with acute myocardial infarction

Khorolets E.V., Shlyk S.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

### Authors

**Ekaterina V. Khorolets**, M.D, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Sergey V. Shlyk**, M.D, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Rostov State Medical University Ministry, Rostov-on-Don, Russia.

### Abstract

**Objective.** To study the clinical and laboratory features and the level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) at the inpatient stage of treatment.

**Materials and methods.** Clinical and laboratory characteristics of STEMI patients were assessed during the hospital stay, echocardiography was also performed. The prognosis of in-hospital mortality was calculated using the GRACE scale. Statistical analysis was performed using the statistical software package «Statistica 10.0 for Windows».

**Results.** The GDF-15 level increases on the first day of STEMI and correlates with the risk of in-hospital mortality according to the GRACE scale. STEMI patients with GDF-15 values  $\geq 1200$  ng/ml don't reach the reference values during inpatient treatment. Patients with an unfavorable in-hospital outcome of STEMI were at a high risk of in-hospital mortality according to the GRACE scale with a tendency to GDF-15 concentration rise. Contractile function of the left ventricle was also reduced in these patients.

**Conclusion.** The persistence of high GDF-15 values during the in-patient treatment determines the prognosis of STEMI.

**Keywords:** acute myocardial infarction, GDF-15.

**Conflict of interest:** not declared.

### Список сокращений

АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОКС	— острый коронарный синдром
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ПЖ	— правый желудочек
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ПП	— правое предсердие
КДО	— конечно-диастолический объем	САД	— систолическое артериальное давление
КСО	— конечно-систолический объем	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
КФК	— креатининфофокиназа	ТЛТ	— тромболитическая терапия
ЛА	— легочная артерия	УО	— ударный объем
ЛЖ	— левый желудочек	ФВ	— фракция выброса
ЛП	— левое предсердие	ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
МВ-КФК-МВ	— креатининфосфокиназа	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ОИМ	— острый инфаркт миокарда	GDF-15	— ростового фактора дифференцировки 15
ОИМпST	— острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	GRACE	— Global registry of acute coronary events

### Введение

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) относится к заболеваниям высокого риска ранних осложнений, что определяет летальность на догоспитальном и стационарном этапе лечения. Прогноз пациентов зависит от факторов риска, времени обращения, возможности своевременного проведения чрескожного коронарного

вмешательства (ЧКВ), хирургической тактики ведения. На данный момент продолжается изучение острого инфаркта миокарда (ОИМ) в экспериментальных и клинических условиях.

В экспериментальной работе, в тканях сердца мышей выявлено увеличение уровня экспрессии ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) при ОИМ. GDF-15 регулирует позднюю фазу ак-

тивации макрофагов, обладает противовоспалительным действием, снижает перерождение макрофагов в пенистые клетки. Известно, что GDF-15 обладает защитным эффектом миокарда еще до проявления клиники, способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и выявляется в зоне инфаркта миокарда в атеросклеротических бляшках [1].

У маркера GDF-15 Mimeault M. et al. (2010) предполагают наличие функции антиатерогенного цитокина, за счет ингибирования активности и экспрессии липопротеиновой липазы и липопротеиновых рецепторов низкой плотности. В литературе есть противоречивые данные. Низкий уровень GDF-15 увеличивает прогрессирование атеросклероза, а чрезмерно высокий уровень увеличивает атеросклеротическое поражение сосудов с появлением ишемии [2].

Актуальным является изучение ОИМпСТ на госпитальном этапе лечения, поиск новых факторов, лабораторных и инструментальных параметров оценки прогноза пациентов.

**Цель** — изучить клинико-лабораторные особенности и уровень GDF-15 пациентов с ОИМпСТ на госпитальном этапе лечения.

## Материал и методы

Включено 150 пациентов с ОИМпСТ. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Согласно национальным рекомендациям РКО (2007), диагноз ОИМпСТ подтвержден по данным клиники, электрокардиограмм и лабораторных маркеров некроза миокарда: тропонина I, креатининфосфокиназы (КФК), МВ креатининфосфокиназы (МВ-КФК). Критерии включения: пациенты 45 лет и старше, артериальная гипертензия, первые сутки заболевания. Критерии исключения: сахарный диабет первого и второго типа, тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, женщины фертильного возраста, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные заболевания. Объективные данные: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС). Лабораторные показатели биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСЛ), мочевины, креатинин, маркеры некроза миокарда, электролиты,

рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В плазме крови уровень GDF-15 определяли иммуноферментным методом. Использовали стандартные наборы реактивов Human GDF-15/MIC-1 ELISA («BioVendor», Чехия). Пациентам проводилась эхокардиография, оценивали: размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка (ПЖ), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), давление в легочной артерии (ЛА), пик E, пик A, соотношение E/A.

Пациенты ОИМпСТ наблюдались в динамике госпитального этапа лечения: на визите 1 — при госпитализации в кардиологическое отделение и визит 2 — при выписке из стационара. По шкале Global registry of acute coronary events (GRACE) рассчитывали прогноз госпитальной летальности пациентов: <126 баллов — низкий риск (<2%) госпитальной летальности; 126–154 балла — средний риск (2–5%); >154 баллов — высокий риск (>5%).

## Результаты

Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов ОИМпСТ: средний возраст  $61,69 \pm 0,96$  года, САД —  $135,42 \pm 2,25$  мм рт.ст., ДАД —  $81,86 \pm 1,21$  мм рт.ст., ЧСС —  $81,61 \pm 1,51$  уд/мин. Лабораторные данные: АЛТ —  $45,03 \pm 2,57$  ЕД/л, АСТ —  $86,26 \pm 8,73$  ЕД/л, мочевины —  $9,76 \pm 1,44$  ммоль/л, креатинин —  $84,45 \pm 2,68$  ммоль/л, рассчитывали СКФ  $81,17 \pm 1,98$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Маркеры некроза миокарда: тропонин I  $13,22 \pm 1,40$  нг/мл, активность креатининфосфокиназы (КФК)  $320,23 \pm 35,56$  ЕД/л, МВ-КФК  $61,63 \pm 14,92$  ЕД/л.

Показатели эхокардиографии у пациентов ОИМпСТ общей группы: ЛП —  $41,38 \pm 0,34$  мм, КСР ЛЖ —  $40,84 \pm 0,30$  мм, КДР ЛЖ —  $53,43 \pm 0,29$  мм, КСО ЛЖ —  $75,02 \pm 1,43$  мл, КДО ЛЖ —  $140,70 \pm 1,81$  мл, ФВ —  $46,11 \pm 0,50$  %, E —  $50,19 \pm 0,99$  см/с, A —  $60,40 \pm 1,12$  см/с, E/A —  $0,91 \pm 0,03$ , ПП —  $32,84 \pm 0,21$  мм, ПЖ  $29,95 \pm 0,19$  мм, давление в ЛА  $32,46 \pm 0,59$  мм рт.ст. Полученные значения эхокардиографии отражают снижение сократительной функции миокарда, повышение давления в малом круге кровообращения, тенденцией к увеличению пика A.

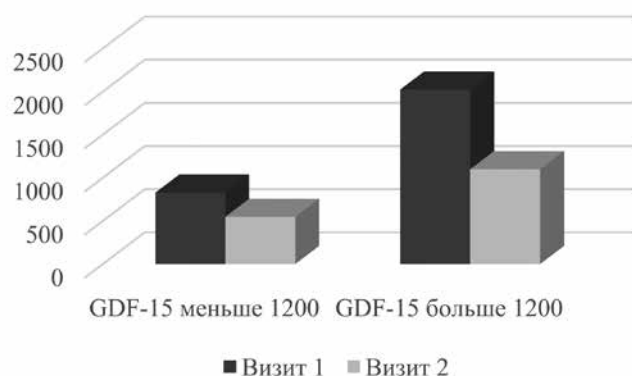
Все пациенты с ОИМпСТ, включенные в исследование, получали базисную терапию включая двойную дезагрегантную терапию, антикоагулянты,  $\beta$ -адреноблокаторы, и-АПФ, статины, нитраты. При этом, реперфузионная терапия выполнялась на догоспитальном этапе — медикаментозная тромболи-

тическая терапия (ТЛТ), хирургическая — ЧКВ, фармакоинвазивная тактика. Часть пациентов имели противопоказания ТЛТ и ЧКВ, включая отказ от хирургического вмешательства, и получали только базисную медикаментозную терапию.

Оценка лабораторных маркеров у пациентов ОИМ является составляющей прогноза заболевания. Ретроспективные исследования доказали, что высокие значения GDF-15 связаны с увеличением риска смерти и/или ОИМ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследованиях GUSTO-IV, FRISC-2, ASSENT-2, AMI проводилась оценка роли GDF-15 в стратификации риска пациентов ОКС [3, 4] в разные периоды заболевания [5, 6] и длительности наблюдения пациентов.

В общей группе пациентов ОИМпСТ в первые сутки заболевания, уровень GDF-15 составил  $1174,3 \pm 85,2$  нг/мл, при выписке —  $1017,1 \pm 114,3$  нг/мл ( $p > 0,05$ ) статистически значимо не изменялся в динамике госпитального лечения. Возможно небольшой период стационарного лечения пациентов ОИМпСТ недостаточен для оценки уровня GDF-15 и нуждается в дополнительном изучении.

При этом, обращает внимание, что уже в первые сутки ОИМ концентрация GDF-15 увеличивается выше нормальных показателей. В зависимости от референтных значений GDF-15, изучаемые больные были разделены на группы GDF-15 < 1200 и GDF-15  $\geq$  1200 нг/мл (рис. 1). Независимо от уровня GDF-15 < 1200 или GDF-15  $\geq$  1200 нг/мл в первые сутки заболевания, уровень GDF-15 статистически значимо снижается в динамике госпитального лечения. При этом, у пациентов ОИМпСТ с уровнем GDF-15  $\geq$  1200 нг/мл, концентрация GDF-15 не достигала нормальных значений за время стационарного лечения.



**Рис. 1.** Уровень GDF-15 у пациентов ОИМпСТ в группах GDF-15 < 1200 и GDF-15  $\geq$  1200 нг/мл

**Примечание.** В группе GDF-15  $\geq$  1200 нг/мл между визитами 1 и 2 —  $p < 0,05$ .

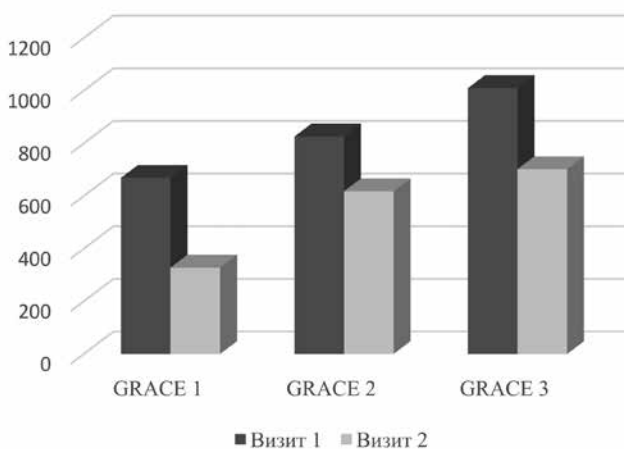
В целом, пациенты ОИМпСТ с уровнем GDF-15  $\geq$  1200 нг/мл в первые сутки заболевания, не достигали референтных значений в течение госпитального лечения, что влияет на прогноз.

По данным Kempf T. et al. (2006), GDF-15 в сердце обладает защитным механизмом, его увеличение способствует высоким цитопротективным возможностям организма [7].

В настоящее время широко используются шкалы оценки прогноза пациентов ОКС, ОИМ в кардиологической практике на госпитальном и амбулаторном этапах лечения. Нами была использована шкала госпитальной летальности GRACE. В зависимости от риска госпитальной летальности по шкале GRACE: низкого, среднего и высокого, рассчитаны значения GDF-15 на этапе госпитализации в стационар и при выписке (рис. 2). У пациентов ОИМпСТ средний уровень GDF-15 увеличивался при повышении риска госпитальной летальности шкалы GRACE ( $p < 0,05$ ) в первые сутки ОИМ. При выписке у пациентов высокого риска по шкале GRACE, уровень GDF-15 сохранялся выше, чем у больных низкого риска. При этом, не было получено статистически значимого снижения концентрации GDF-15 за время госпитального лечения.

Таким образом, у больных ОИМпСТ высокого риска шкалы GRACE уровень GDF-15 достигает максимальных значений в первые сутки заболевания и при выписке из стационара. За время госпитального лечения пациентов установлена тенденция к снижению концентрации GDF-15, с преобладанием значений у больных высокого риска госпитальной летальности GRACE.

Уровень GDF-15 на 1 визите имеет положительные корреляции со значениями GDF-15 на визите 2 ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ). При выписке из стационара уровень



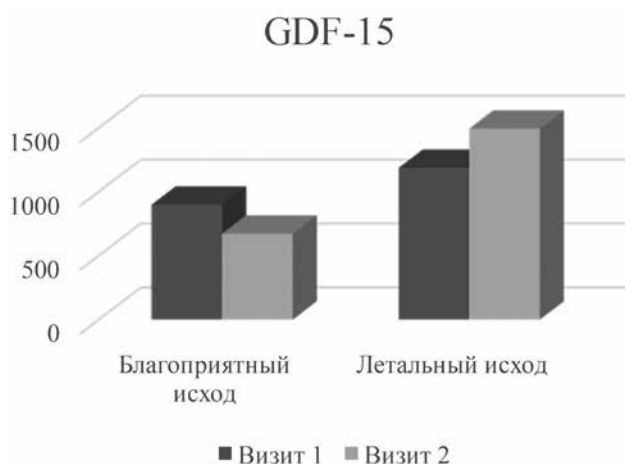
**Рис. 2.** Динамика уровня GDF-15 на стационарном этапе лечения пациентов в зависимости от риска шкалы GRACE ( $p > 0,05$ )

GDF-15 имел положительные корреляции с размерами ПП ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ), ПЖ ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ), давлением в легочной артерии ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ). С увеличением уровня GDF-15 на визите госпитализации ( $r=-0,21$ ,  $p<0,05$ ) и выписке из стационара ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ) снижается фракция выброса (ФВ) ЛЖ по данным эхокардиографии. Как известно, эхокардиографические показатели: снижение фракции выброса, дилатация правых и левых отделов сердца влияют на прогноз прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов ОИМ на госпитальном и амбулаторном этапе лечения.

За время стационарного лечения больных ОИМпСТ зарегистрировано семь летальных исходов, что составило 5,3% госпитальной летальности. Причиной летального исхода является у трех пациентов отек легких, у четырех — кардиогенный шок. Пациенты были разделены на группы в зависимости от госпитального исхода: с летальным (неблагоприятным) и благоприятным исходом.

При изучении пациентов ОИМпСТ с неблагоприятным и благоприятным госпитальным исходом, обращает внимание, что возраст  $65,42\pm 4,33$  лет, уровень САД —  $126,66\pm 12,29$  мм рт.ст., ДАД —  $78,33\pm 7,92$  мм рт.ст. сопоставимы, а цифры ЧСС —  $98,66\pm 12,80$  уд/мин и риска госпитальной летальности по шкале GRACE  $204,28\pm 11,48$  имеют выше, чем у больных с благоприятным исходом: возраст  $61,51\pm 11,86$  лет, САД —  $135,79\pm 27,56$  мм рт.ст., ДАД —  $82,01\pm 14,70$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ); ЧСС —  $80,90\pm 17,63$  в минуту, по шкале GRACE  $163,36\pm 30,63$  баллов ( $p<0,05$ ). Обращает внимание увеличение уровня АСТ  $188,16\pm 85,39$  ЕД/л, АЛТ —  $74,83\pm 21,65$  ЕД/л, КФК —  $735,16\pm 323,99$  ЕД/л, МВ-КФК —  $95,16\pm 41,98$  ЕД/л у пациентов с неблагоприятным госпитальным исходом по сравнению с благоприятным исходом (АСТ —  $98,35\pm 8,29$  ЕД/л, АЛТ —  $48,70\pm 2,49$  ЕД/л, КФК —  $368,76\pm 33,86$  ЕД/л, МВ-КФК —  $90,77\pm 15,49$  ЕД/л). Полученные данные подтверждают большой объем повреждения миокарда у больных с неблагоприятным госпитальным исходом в первые сутки заболевания.

На рисунке 3 представлены данные значений GDF-15 у пациентов с неблагоприятным (летальным) и благоприятным исходом, которые получены в динамике госпитального лечения. Обращает внимание, что у пациентов с неблагоприятным исходом уровень GDF-15 выше нормальных значений и имеет тенденцию к увеличению в динамике лечения. Концентрация GDF-15 при благоприятном госпитальном исходе ОИМпСТ имеет тенденцию к снижению за время стационарного лечения.



**Рис. 3.** Уровень GDF-15 в динамике лечения, в зависимости от госпитального исхода

**Примечание.** Благоприятный исход  $p=0,09$ , летальный исход  $p=0,76$ .

Таким образом, пациенты с неблагоприятным госпитальным исходом ОИМпСТ имеют выше уровень GDF-15 в первые сутки заболевания с тенденцией к увеличению на стационарном этапе лечения.

Не получено статистически значимых различий эхокардиографических показателей: ЛП — ( $42,04\pm 0,36$  и  $42,28\pm 1,13$  мм), КСР ЛЖ — ( $41,42\pm 0,31$  и  $41,71\pm 1,35$  мм), КДР ЛЖ — ( $54,01\pm 0,30$  и  $53,85\pm 1,37$  мм), КСО ЛЖ ( $77,79\pm 1,47$  и  $78,00\pm 6,60$  мл), КДО ЛЖ — ( $144,31\pm 1,87$  и  $142,57\pm 8,28$  мл), ФВ — ( $47,25\pm 0,52$  и  $44,14\pm 1,65\%$ ) у больных ОИМпСТ в зависимости от госпитального благоприятного и неблагоприятного исходов ( $p>0,05$ ). Пациенты с неблагоприятным госпитальным исходом имели больше размер ПП —  $33,14\pm 0,91$  мм, ПЖ —  $29,85\pm 0,51$  мм и давление в ЛА —  $39,28\pm 3,88$  мм рт.ст., чем больные с благоприятным исходом ПП —  $33,26\pm 0,22$  мм, ПЖ —  $30,35\pm 0,19$  мм, давление ЛА —  $33,25\pm 0,58$  мм рт.ст. ( $p<0,05$ ).

Таким образом, для пациентов с ОИМпСТ с неблагоприятным госпитальным исходом характерна перегрузка правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка.

## Обсуждение

Динамическая оценка объективных данных, лабораторных и инструментальных параметров позволяет комплексно оценить прогноз пациентов с ОИМпСТ на госпитальном этапе лечения. Хавинсон В.Х. и др. (2015) утверждают, что повышение концентрации GDF-15 отражает прогрессирование фиброза миокарда, ремоделирование сердца и развитие сердечной недостаточности

(XCH) [8]. Полученные данные, увеличение GDF-15 > 1200 нг/мл у пациентов с ОИМпСТ в первые сутки заболевания, переопределяют дальнейший прогноз больных в течение госпитальной терапии.

В исследовании Bouabdallaoui N. et al. (2018) у пациентов XCH с низкой ФВ, высокий уровень GDF-15 ассоциировался со смертностью и низкой эффективностью лечения [11]. Отсутствие снижения уровня GDF-15, в динамике госпитальной терапии пациентов ОИМпСТ с неблагоприятным исходом, дает возможность оценить прогноз на стационарном этапе лечения. У изученных пациентов выявлено снижение ФВ, перегрузка правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии, что способствует дальнейшему прогрессированию XCH, что сопоставимо данным литературы.

Пациенты с XCH со сниженной ФВ, имели выше уровень GDF-15 по сравнению с больными промежуточной ФВ. Получено что, уровень GDF-15 коррелиро-

вал с показателями диастолической дисфункции ЛЖ [9], особенно при ожирении [10]. По нашим данным, уровень GDF-15 увеличивался у пациентов с ОИМпСТ на фоне снижения сократительной способности миокарда ЛЖ, дилатации правых отделов сердца.

## Заключение

С целью оценки госпитального исхода пациентов с ОИМпСТ возможна комплексная оценка уровня GDF-15 и шкалы GRACE. Пациенты с ОИМпСТ в первые сутки, имеющие высокие значения GDF-15 с дальнейшим увеличением, характеризуются большим объемом повреждения миокарда, перегрузкой правых отделов сердца и имеют неблагоприятный прогноз стационарного этапа лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Kempf T, Zarbock A, Widera C, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nature Medicine*. 2011; 17 (Issue 5): 581–588. doi: 10.1038/nm.2354.
2. Mimeault M, Batra SK Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer. *J. Cell. Physiol*. 2010; 224 (3): 626–635. doi: 10.1002/jcp.22196. PMID 20578239.
3. Xu J GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation [Text] / JXu *Circulation Research*. 2006; 98 (3): 342–350. doi: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0
4. Bonaca MP Growth Differentiation Factor-15 And Risk Of Recurrent Events In Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome: Observations From PROVE IT-TIMI 22 [Text] / MP Bonaca, DA Morrow, E Braunwald. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011; 31 (1): 203–210. doi: 10.1161/atvbaha.110.213512
5. Kempf T Growth differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study [Text] / T Kempf, JM Sinning, A Quint, C Bickel, C Sinning, et al. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009; 2 (3): 286–292. doi: 10.1161/circgenetics.108.824870.
6. Khorolets EV, Shlyk SV Assessment of the prognosis of heart failure in patients with acute myocardial infarction during inpatient treatment. *Electronic journal. Modern problems of science and education*. 2019; 1. Russian (Хоролец Е.В., Шлык С.В. Оценка прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда в период стационарного лечения. *Электронный журнал. Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28598>).
7. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ. Res*. 2006; 98 (3): 351–360.
8. Khavinson VKh, Kuznik BI, Linkova NS, et al. The role of cytokine IL 1/GDF 15 in the development of diseases in the elderly (review of literature and own data). *The successes of physiology. sciences' 2015*; 46 (4): 38–52. Russian (Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Линькова Н.С. и др. Роль цитокина MIC-1/GDF15 в развитии заболеваний у лиц пожилого возраста (обзор литературы и собственных данных). *Успехи физиол. наук*. 2015; 46 (4): 38–52.
9. Kempf T, Wollert K Growth differentiation factor-15 in heart failure/ *Heart Fail. Clin*. 2009; 5 (4): 537–547. doi:10.1016/j.hfc.2009.04.006.
10. Baessler A, Strack C, Rousseva E, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; 14 (11): 1240–1248. doi:10.1093/eurjhf/hfs116.
11. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, 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. *Eur. J. Heart Fail*. 2018; Sep 11. doi: 10.1002/ejhf.1301.