

УДК 616-092

## Белок молодости (приключения сенсации)\*

Пальцын А.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Группа исследователей из Гарвардского университета в 2013 и последующих годах опубликовала серию статей об одном из трансформирующих факторов роста  $\beta$  — GDF-11. По данным этого коллектива, концентрация GDF-11 в крови и тканях млекопитающих с возрастом снижается. Искусственное повышение содержания GDF-11 у старых мышей путем ежедневных инъекций рекомбинантного GDF-11 или парабиоза в течение месяца с молодыми мышами существенно снижало и даже устраняло свойственные старости неблагоприятные изменения сердца, скелетных мышц, мозга. Статьи Гарвардской группы привлекли большое внимание научного сообщества, были комментированы в сотнях публикаций, и в них GDF-11 стали часто называть белком молодости. Капитальность заявки Гарварда стимулировала капитальность проверочных экспериментов с привлечением максимально надежных методик. Эти эксперименты расширили знания о GDF-11, но не подтвердили его права называться белком молодости.

**Ключевые слова:** TGF- $\beta$ , GDF-11, GDF-8, миостатин, возрастные изменения.

**Для цитирования:** Пальцын А.А. Белок молодости (приключения сенсации). Патогенез. 2018; 16(6): 78–83

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.78-83

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 25.05.2018

## Protein of youth (adventure of a sensation)

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

A research group at the Harvard University in 2013 and the next years has published a series of articles focusing on one of transforming growth factors  $\beta$ , GDF-11. According to these reports mammalian blood and tissue concentrations of GDF-11 decrease with age. Increasing the GDF-11 content in old mice using daily injections of recombinant GDF-11 or one-month parabiosis induced in young mice significantly reduced and even eliminated adverse, old age-specific changes in the heart, skeletal muscles, and brain. The reports of the Harvard group have attracted much attention of the scientific community, and were cited in hundreds of publications where GDF-11 was often called the protein of youth. The solidity of the Harvard team statement warranted solidity of test experiments, which used the most reliable methods. These experiments have expanded the knowledge of GDF-11 but did not confirm its right to be called a protein of youth.

**Key words:** TGF- $\beta$ , GDF-11, GDF-8, myostatin, age-related changes.

**For citation:** Paltsyn A.A. [Protein of youth (adventure of a sensation)]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(3): 78–83 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.78-83

**For correspondence:** Paltsyn Alexandr Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 25.05.2018

Человеческому познанию свойственно возвращаться к забытым или утратившим актуальность идеям. Из них идея сохранения молодости превосходит все другие по старости возникновения. И, наверно, будет жить, пока живет человечество. С удовольствием напоминаю о большем реализме отражения этой идеи в отечественном искусстве сравнительно с мировым. В мире, по-видимому, наиболее популярное художественное выражение идеи — это вечно молодой красавец Дориан Грей, созданный ге-

ниальным Оскаром Уайльдом. У нас — это созданный не менее гениальным русским фольклором отвратительный старик Кашей Бессмертный. Образ последнего больше гармонирует с геронтологическим представлением о старости. Очередной всплеск — на этот раз строго научного интереса — к идее сохранения молодости произошел в последние 5 лет и связан с разработкой и обсуждением экспериментального феномена, называемого в некоторых сообщениях «белок молодости».

\* Мнения автора публикации и редакционной коллегии могут не совпадать

В 2013 году в журнале *Cell* была опубликована статья большой группы исследователей из Бостона (Гарвардский университет) — F.S. Loffredo с соавторами [1]. В обсуждениях её называют «группой Wagers и Lee». Объектом изучения была гипертрофия сердца и связанная с ней диастолическая недостаточность у старых мышей. Авторы предположили, что эта патология обусловлена возрастным снижением концентрации какого-то циркулирующего фактора.

Гипотезу проверяли в эксперименте 4-недельного гетерохронного парабиоза молодых (2 месяца) и старых (23 месяца) мышей C57BL/6. Контролями были изохронные парабиозы (молодая-молодая) и (старая-старая). После гетерохронного парабиоза у старых мышей уменьшался вес сердца и размер кардиомиоцитов. Вполне резонно можно было предположить, что регрессивные изменения сердца вызваны не парабиозом, а продолжительной гиподинамией. Однако контроль на ложный парабиоз (соединение животных без соединения сосудов) не оправдал такого предположения. В поисках в крови факторов регрессии сердечной гипертрофии авторы осуществили метаболомный анализ 69 аминокислот и аминов и липидомный анализ 142 липидов из 9 классов. Существенного различия между гетерохронными и изохронными парабионтами по этим веществам не нашли. Протеомный анализ обнаружил 13 факторов различия крови молодых и старых мышей. Один из них: Growth Differentiation Factor 11 (GDF-11), член семейства трансформирующих факторов роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), отличался повышенным (юным) профилем экспрессии в крови старых гетерохронных мышей. У интактных животных наивысшая и снижающаяся с возрастом концентрация GDF-11 найдена в селезенке. Предположили, что старческая гипертрофия сердца развивается из-за снижения концентрации GDF-11 в системном кровотоке.

Уже в предварительном эксперименте *in vitro* авторы наблюдали антигипертрофический (как они сочли) эффект GDF-11: сниженное включение меченого лейцина культурой сердечных миоцитов. Действие вещества *in vivo* определяли по изменению отношения «вес сердца» / «длина большеберцовой кости» и размеру сердечных миоцитов. Нашли, что месячный курс внутривенных инъекций рекомбинантного GDF-11 (rGDF-11) в дозе 0,1 мг/кг существенно снижает вес сердца и размер миоцитов сравнительно с контролем (ведение физраствора). Обнаружили, что такой курс эффективен только в отношении возрастной гипертрофии сердца. Гипертрофию, вызванную надетой на аорту молодых животных манжетой, он не устранял. Гендерных различий в результатах авторы не нашли.

На следующий год из той же организации была опубликована в «», статья [2], в которой авторы описали действие гетерохронного парабиоза с молодыми животными или действие курса инъекций rGDF-11 на скелетные мышцы. Схема эксперимента была такой же, как в работе 2013 года. Повышение в результате парабиоза или введения rGDF-11 системного уровня GDF-11 устраняло развившуюся у старых животных функциональную недостаточность скелетных мышц, увеличивало силу, способность к выполнению аэробных нагрузок. Повышалось содержание регулятора биогенеза митохондрий PGC-1 $\alpha$ . Улучшались характеристики стволовых (сателлитных)

клеток: в них обнаружена меньшая степень деструкции ДНК, большая способность формировать колонии. Авторы заключили, что GDF-11 может быть терапевтическим средством регулирования возрастных изменений скелетных мышц и устранения дисфункции стволовых клеток.

В том же номере журнала *Science* группа «Wagers и Lee» представила статью [3] с описанием «молодежного» ремоделирования сосудистой сети мозга действием GDF-11. Увеличивался кровоток, активировалась пролиферация нейральных стволовых клеток (НСК) субвентрикулярной зоны, увеличивался ольфакторный нейрогенез, улучшалась обонятельная функция. Достигалось это, как и по материалам предыдущих сообщений, гетерохронным парабиозом, но старшие парабионты были в возрасте 15 месяцев, и продолжительность соединения была 5 недель. При иммуноцитохимическом исследовании субвентрикулярной зоны обнаружили увеличение доли пролиферирующих, стволовых и прогениторных клеток в мозге старых гетерохронных парабионтов сравнительно со старыми изохронными.

Известно, что стволовые и прогениторные клетки этой зоны дифференцируются в нейробласты, которые мигрируют по ростральному пути в обонятельные луковицы и встраиваются в их сети как зрелые интернейроны. Авторы проверили, происходят ли такие превращения в их эксперименте. Ввели парабионтам предшественник ДНК бромдезоксипуридин (BrdU), меченый флуоресцентной меткой, и через 3 недели исследовали обонятельные луковицы на присутствие клеток с двойной меткой: меткой нейронов — NeuN, и меткой синтеза ДНК — BrdU. В мозге старых гетерохронных животных клеток с двойной меткой было почти в 2 раза больше, чем у старых изохронных. Иными словами, существенно возмужал нейрогенез в обонятельном мозге. Выяснили, что такие животные лучше различали запахи, чем старые изохронные. Ангиографическое исследование обнаружило больший объем и большую разветвленность (на 21%) сосудистой сети мозга у старых гетерохронных мышей. Увеличение васкуляризации обнаружили не только в нейрогенных зонах мозга (обонятельные луковицы, гиппокамп), но и в не нейрогенной коре. О благоприятных изменениях кровообращения свидетельствовали не только структурные показатели, но и функциональные. МРИ обнаружило, что церебральный кровоток у старых парабионтов повышался до уровня, свойственного молодым мышам.

Авторы выясняли и такой вопрос: чем обуславливаются благоприятные изменения мозгового кровотока у старых гетерохронных парабионтов — вмешательством молодых сосудистых клеток-предшественников или компонентами жидкой части крови. С этой целью часть молодых парабионтов была мечена GFP (зеленый флуоресцентный протеин). Морфологическое исследование не подтвердило существенного вклада меченных (зеленых) эндотелиальных предшественников в сосудистую сеть старых парабионтов. Но когда эндотелиоциты мозга культивировали с сывороткой молодого животного, они пролиферировали на 88% быстрее, чем с сывороткой старой мыши. Введение старым мышам в течение 4 недель rGDF-11 (0,1 мг/кг) увеличивало объем сосудистой сети на 50% сравнительно с введениями физиологического раствора.

Заманчивые перспективы дальнейшей теоретической разработки и практического применения оптимистиче-

ских наблюдений Бостонских ученых, конечно, вовлекли в изучение этой проблемы других исследователей. Сенсационной неожиданностью в работе «бостонцев» стало стимулирующее действие GDF-11 на развитие скелетных мышц. Этот белок — один из членов суперсемейства трансформирующих факторов роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Другой, гораздо более известный, представитель этого семейства — миостатин или GDF-8. GDF-11 и GDF-8 структурно очень близки: идентичность последовательности аминокислот составляет 90% (различаются всего 11 аминокислотами). Но многократно и разнообразно доказано, что миостатин — мощный *отрицательный* регулятор развития мышц. Чем меньше миостатина, тем крупнее и сильнее мышцы. Млекопитающие от мышей до человека, лишены даже одного из генов миостатина, отличаются увеличением числа и размера мышечных волокон, рельефной мускулатурой, большой физической силой. Поэтому *стимуляция* развития мышц очень сходным с миостатином веществом удивила и пробудила сомнения в научном сообществе.

Парадоксу функционального различия при структурном сходстве была посвящена работа международного коллектива экспертов с участием «Wagers и Lee» [4]. В качестве одного из объяснений различия авторы ссылаются на кристаллографическое исследование [5], показавшее, что GDF-11 и GDF-8 вроде бы не нарушают канона о единстве структуры и функции. Структурное различие между ними есть. Оно малое, но действенное, поскольку касается строения рецепторсвязывающего эпитопа. Авторы работы [4] в качестве возможной причины функциональных различий GDF-11 и GDF-8 указывают следующее обстоятельство. Продомены GDF-11 и GDF-8 различаются значительно, чем зрелые белки — сходство не превышает 52%. На конечный эффект белка влияют все этапы его жизненного цикла от биосинтеза, через специфические и неспецифические взаимодействия с вне- и внутриклеточной средой, до связи с рецептором. По этой причине структурное различие продоменов может выразиться различием конечного эффекта структурно сходных белков.

К благоприятным для Гарвардской группы данным можно отнести результаты многоцентрового международного клинического исследования обсуждаемого вопроса. В этой работе по причине сложности аналитического разделения GDF-11 и GDF-8 определяли их общее содержание (GDF-11/8) в плазме у 1900 больных ИБС [6]. В ряде показателей клинические данные соответствовали экспериментальным наблюдениям Гарварда. Содержание GDF-11/8 было обратно пропорционально возрасту больных и смертности от всех причин. Относительно связи с конкретными патологиями представлены такие данные: в квартиле с высшим уровнем GDF-11/8 — 31% случаев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); в квартиле с низким уровнем GDF-11/8 — 46% ГЛЖ. У белых испытуемых, сравнительно с остальными, был ниже уровень GDF-11/8 и более выражена связь малой концентрации в плазме GDF-11/8 с неблагоприятным течением болезни. Вывод этой работы: GDF-11/8 проявляет в клинике кардиопротективное действие, сходное с его действием на мышей.

Я, конечно, не удивлю читателей, сообщив, что публикации Бостонских биологов вызвали большой интерес и многочисленные (в сотнях публикаций) отклики научно-

го сообщества. Это естественно. Трудно придумать более волнующую (и не только в интересах профессии, но и собственной жизни ученого) тему, чем продление молодости! За сравнительно короткий срок появилось много статей с подтверждением и расширением данных Бостонской группы. В частности, коллектив отечественных врачей из Читы описал обратную зависимость между концентрацией GDF-11 и уровнем артериального давления при гипертонической болезни у женщин [7]. Не останавливаясь на других, солидарных с Гарвардом сообщениях, обращаясь к появившимся в литературе (и тоже многочисленным) сомнениям и возражениям как к более эффективному инструменту познания.

Апрельский 2016 года номер журнала «Circulation Research», опубликовал 2 статьи по обсуждаемой теме. Указанную выше Гарвардскую статью Walker с соавт. [4], в которой, кроме прочего, сообщается, что Гарвардский университет подол заявку на GDF-11 как на интеллектуальную собственность с авторством «Wagers и Lee». Непосредственно за ней помещена статья [8] коллектива американских и канадских ученых, группирующихся вокруг Темпльского университета в Филадельфии. Авторы её обращают внимание на то, что из сферы интереса Гарвардской группы и их последователей ускользнули некоторые существенные моменты биологии GDF-11. Обзоры сосредоточиваются на уровнях активных форм GDF-8/11 в циркуляции, а не в тканеспецифической экспрессии, локальном процессинге или локальной активации. Связываясь с идентичными рецепторами и активируя идентичные сигнальные пути белки, тем не менее, могут существенно отличаться по эффекту из-за различия во временной программе развития и тканевой специфичности экспрессии. Справедливость последнего предложения «убойно» доказывается генетическими экспериментами. Нокаутные по миостатину животные очень сильны, и вполне жизнеспособны. Нокаутные по GDF-11 — умирают вскоре после рождения.

Суть центральной гипотезы «Wagers и Lee» следующая: GDF-11 — белок молодости. С возрастом его концентрация снижается и, соответственно этому, развиваются старческие изменения и болезни. Этим определяется решающее значение надежных и репродуцируемых доказательств возрастных изменений в уровне циркуляции GDF-11. Темпльская группа указывает, что антитела американской фирмы SomaLogic, использованные для идентификации и изоляции GDF-11 в оригинальной работе Loffredo с сотрудниками [1], не имели достаточной специфичности. Они связывали как GDF-11, так и GDF-8. А поскольку концентрация последнего многократно — в 500 раз [9] — превышает концентрацию первого, опубликованные Гарвардскими исследователями данные недостаточны для поддержания их центральной гипотезы. Большая международная (преимущественно европейская) группа ученых обнаружила увеличение концентрации GDF-11 в сыворотке старых крыс и людей и это сочетается с ингибированием регенерации скелетных мышц [10]. Эта работа отличалась гораздо большей, чем в Гарварде, специфичностью определения GDF-11 и представила серьезный повод предполагать, что в работах Loffredo с соавт. [1] и Sinha с соавт. [2] исследовали не GDF-11, а миостатин. Другой эксперимент большой группы исследователей, также связанной с Темпльским университетом, но существенно отличающейся по персональному составу

[11], не подтвердил главного результата первичной работы «Wagers и Lee» [1] — обратного развития старческой гипертрофии сердца действием *gGDF-11*.

Эта работа [11] была проверкой первой, взорвавшей эмоциональный покой исследовательского сообщества, статьи Гарвардской группы в «Cell». Поэтому схема эксперимента была в значительной мере Гарвардской. Мыши C57BL/6 в возрасте 24 месяца получали в течение 28 дней ежедневные инъекции *gGDF-11* (0,1 мг/кг) или растворитель — ацетатный буфер pH 5,0 (контроль). Инъекции *gGDF-11* увеличивали его концентрацию в крови, но заметно не влияли на вес сердца и вес тела и соответственно на отношение вес сердца/вес тела (показатель гипертрофии сердца). Это отношение у старых не отличалось от такового у молодых: 8 и 12 недельных животных. Иными словами, возрастной гипертрофии сердца, описанной гарвардцами, не обнаружили. Не изменялось содержание предсердного натрийуретического пептида — маркера патологической гипертрофии сердца. Фракция выброса, диастолический диаметр левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки не отличались существенно в опыте и контроле, как перед началом эксперимента, так и через 1, 2 и 4 недели после начала. Не нашли различия и в размере миоцитов. Авторы заключили статью так: у здоровых 24-месячных мышей C57BL/6 нет патологической гипертрофии сердца; восстановление уменьшающейся с возрастом концентрации *GDF-11* не отражается на структуре и функции сердца.

Другая Гарвардская идея — об омолаживающем действии *GDF-11* на скелетную мускулатуру тоже вызвала возражения. Международный (США, Швейцария) коллектив авторов, не поверивших в утверждение о противоположном относительно миостатина (благоприятном) действии *GDF-11* на мышцы, проверил это утверждение [10] и обнаружил, что содержание *GDF-11* в сыворотке крыс и человека с возрастом не снижается, а возрастает. И для скелетных мышц это плохо потому, что *GDF-11* не стимулирует регенерацию мышц, а ингибирует её (подобно миостатину подавляет дифференцировку миобластов). Авторы допускают, что не введения, а, наоборот, блокада *GDF-11* может стать способом лечения саркопении. Актуальность и реалистичность такого предположения поддерживается клиническим исследованием, выполненном большим коллективом ученых в клинике Майо [12]. Методической основой работы стал высокоспецифичный метод раздельного определения содержания *GDF-11* и миостатина жидкостной хроматографией и масс-спектрометрией. Авторы сумели использовать, хотя и малую, но всё же имеющуюся, уникальность этих белков в последовательности аминокислот. Обнаружили, что возрастное снижение концентрации свойственно только миостатину, и только у мужчин. Возможно, это приспособление, снижающее разрушительное действие на мускулатуру саркопении. В выборке с тяжелым аортальным стенозом регистрировали, что пациенты с повышенным содержанием *GDF-11* были более подвержены хрупкости, диабету и сердечным осложнениям. У перенесших операции на клапанах, высокий предоперационный уровень *GDF-11* оказался угрозой регоспитализации и осложнений. Авторы резюмируют, что содержание *GDF-11* не снижается с возрастом, и это печальный факт: он отражает коморбидность, хрупкость и повышенный операционный риск у старых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Гарвардская идея *стимулирующего* действия *GDF-11* на нейрогенез (возможно, главная прелесть белка молодости) противоречит старым (2003 года) данным о том, что *GDF-11* — инструмент *ингибирования* обонятельного нейрогенеза *in vitro* и *in vivo* [13]. Этот опубликованный в популярном журнале «Neuron» вызов гарвардской группе — оказался не единственным, оставшимся без ответа от этого коллектива. Упреждающее их результат возражение (также оставшееся безответным) было выдвинуто в 2011 году Gokoffski с соавт. [14]. Их эксперимент был основан на способности фоллистатина ингибировать действие *GDF-11*, как и *GDF-8*. Авторы нашли, что у нокаутных по фоллистатину мышей, т.е. при снятии фоллистатиновой блокады с *GDF-11*, нейрогенез не стимулируется, а резко тормозится.

Следует подчеркнуть, что не оправдывающаяся претензия *GDF-11* называться «белком молодости», конечно, не означает признания того, что в крови молодых млекопитающих отсутствуют факторы, способные улучшать функцию мозга и других систем организма в старости или болезни. Опубликованы положительные результаты парабиоза с молодыми животными или внутривенных инъекций их плазмы при экспериментальной болезни Альцгеймера. Бляшки сохранялись, но память существенно улучшалась [15]. Не так давно внимание научной прессы привлекла опубликованная в «Nature» статья стэндфордского коллектива (руководитель Т. Wyss-Coray), сообщившая, что пуповинная плазма молодых женщин уменьшала возрастные или вызванные болезнью нарушения функции гиппокампа у старых иммунодефицитных мышей [16]. Авторы нашли и молекулярный посредник такого действия — им оказался тканевой ингибитор металлопротеиназ 2 (Tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2). Парабиоз — замечательный метод, позволяющий изучать взаимодействие молодой и старой внутренней среды организма. Он дает возможность посмотреть будет ли в такой ситуации молодой стареть, а старый молодеть? По сообщениям нескольких лабораторий в результате парабиоза у старых мышей увеличивается активность стволовых клеток мышц, печени, мозга, поджелудочной железы, кости [17–19]. В 2014 году большой коллектив ученых (руководитель Т. Wyss-Coray) описал в «Nature» действие на мозг гетерохронного парабиоза и многократных введений старым мышам плазмы молодых животных. У старых мышей повышалась синаптическая пластичность, увеличивалось число шипиков на дендритах гиппокампа, уменьшалась возрастная когнитивная недостаточность [20].

Заканчивая статью по научной дискуссии, которая, возможно, ещё продолжится, хочу обратить внимание читателя на психологическую подоплеку претензии на открытие, выдвинутой группой «Wagers и Lee». В наше время трудно надеяться на возбуждение большого исследовательского энтузиазма объявлением любого конкретного вещества «препаратом молодости». Наиболее универсальный, эффективный и, в определенном смысле, простой «препарат молодости» очень стар по дате рождения. Точно известно, что его знал и применял уже Гален (II—III век н. э.), но неизвестно точно, был ли Гален первым пользователем [21]. Это лекарство можно обозначить так: «меньше есть и больше двигаться». Конечно, все современные врачи знают, что в сравнении с широтой и эффективностью профилактического и лечебного действия лекарства «движение + пищевая сдержанность» любые

другие препараты имеют крайне узкую область эффективного применения. В связи с этим непросто объяснить, почему первая и следующие публикации гарвардских медиков по дотолу неизвестному действию одного фактора из многочисленного семейства TGF- $\beta$ , возбудила необычно большой интерес ученых. Возможно, и хладнокровным (по должности) ученым не чужда способность восторгаться и увлекаться непосредственным, ярко, эмоционально выраженным эффектом. Соединили сосуды молодого с сосудами старика, и он помолодел. Эмоциональный акцент обсуждаемой проблемы проявился и в частом употреблении в статьях и комментариях к ним слова *молодость* и производных от него. И это при отсутствии сообщений о влиянии GDF-11 на *продолжительность жизни*.

В результате проведенной международным сообществом ученых работы, все первично заявленные молодежные эффекты GDF-11 не подтвердились. Тем не менее, инициированный гарвардцами «GDF-11-бум», нельзя считать бесплодным. Наука стала больше знать об этом активном участнике жизненно-важных процессов, с несканным пока «последним словом».

### Список литературы

- Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M., Gannon J., Pancoast J.R., Yalamanchi P., Sinha M., Dall'Osso C., Khong D., Shadrach J.L., Miller C.M., Singer B.S., Stewart A., Psychogios N., Gerszten R.E., Hartigan A.J., Kim M.J., Serwold T., Wagers A.J., Lee R.T. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013; 153: 828-839. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.015
- Sinha M., Jang Y.C., Oh J., Khong D., Wu E.Y., Manohar R., Miller C., Regalado S.G., Loffredo F.S., Pancoast J.R., Hirshman M.F., Lebowitz J., Shadrach J.L., Cerletti M., Kim M.J., Serwold T., Goodyear L.J., Rosner B., Lee R.T., Wagers A.J. Restoring systemic GDF-11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*. 2014; 344(6184): 649-652. DOI: 10.1126/science.1251152
- Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A., Miller C.M., Loffredo F.S., Wojtkiewicz G.R., Chen J.W., Lee R.T., Wagers A.J., Rubin L.L. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science*. 2014; 344(6184): 630-634. DOI: 10.1126/science.1251141
- Walker R.G., Poggioli T., Katsimpardi L., Buchanan S.M., Oh J., Wattrus S., Heidecker B., Fong Y.W., Rubin L.L., Ganz P., Thompson T.B., Wagers A.J., Lee R.T. Biochemistry and biology of GDF-11 and myostatin: similarities, differences, and questions for future investigation. *Circ. Res*. 2016; 118(7): 1125-1142. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308391
- Padyana A.K., Vaidialingam B., Hayes D.B., Gupta P., Franti M., Farrow N.A. Crystal structure of human gdf11. *Acta Crystallogr. F: Struct. Biol. Commun.* 2016; 72(Pt 3): 160-164. DOI: 10.1107/S2053230X16001588
- Olson K.A., Beatty A.L., Heidecker B., Regan M.C., Brody E.N., Foreman T., Kato S., Mehler R.E., Singer B.S., Hveem K., Dalen H., Sterling D.G., Lawn R.M., Schiller N.B., Williams S.A., Whooley M.A., Ganz P. 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): 3426-3434. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv385
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Смоляков Ю.Н., Гусева Е.С. Значение «белка молодости» — GDF-11 и «белков старости» — GDF-15, CCL-11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(2): 46-52.
- Harper S.C., Brack A., MacDonnell S., Franti M., Olwin B.B., Bailey B.A., Rudnicki M.A., Houser S.R. Is Growth Differentiation Factor 11 a Realistic Therapeutic for Aging-Dependent Muscle Defects? *Circ. Res.* 2016; 118(7): 1143-1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307962
- Rodgers B.D., Eldridge J.A. Reduced Circulating GDF11 Is Unlikely Responsible for Age-Dependent Changes in Mouse Heart, Muscle, and Brain. *Endocrinology*. 2015; 156(11): 3885-3888. DOI: 10.1210/en.2015-1628
- Egerman M.A., Cadena S.M., Gilbert J.A., Meyer A., Nelson H.N., Swalley S.E., Mallozzi C., Jacobi C., Jennings L.L., Clay I., Laurent G., Ma S., Brachet S., Lach-Trifilieff E., Shavlakadze T., Trendelenburg A.U., Brack A.S., Glass D.J. GDF-11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Metab.* 2015; 22(1): 164-174. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.010
- Smith S.C., Zhang X., Zhang X., Gross P., Starosta T., Mohsin S., Franti M., Gupta P., Hayes D., Myzithras M., Kahn J., Tanner J., Weldon S.M., Khalil A., Guo X., Sabri A., Chen X., MacDonnell S., Houser S.R. GDF11 Does Not Rescue Aging-Related Pathological Hypertrophy. *Circ. Res.* 2015; 117(11): 926-932. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307527
- Schafer M.J., Atkinson E.J., Vanderboom P.M., Kotajarvi B., White T.A., Moore M.M., Bruce C.J., Greason K.L., Suri R.M., Khosla S., Miller J.D., Bergen H.R. 3rd, Le Brouseur N.K. Quantification of GDF-11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease. *Cell Metab.* 2016; 23(6): 1207-1215. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.023
- Wu H.H., Ivkovic S., Murray R.C., Jaramillo S., Lyons K.M., Johnson J.E., Calof A.L. Autoregulation of neurogenesis by GDF-11. *Neuron*. 2003; 37(2): 197-207.
- Gokoffski K.K., Wu H.H., Beites C.L., Kim J., Kim E.J., Matzuk M.M., Johnson J.E., Lander A.D., Calof A.L. Activin and GDF-11 collaborate in feedback control of neuroepithelial stem cell proliferation and fate. *Development*. 2011; 138(19): 4131-4142. DOI: 10.1242/dev.065870
- Middeldorp J., Lehallier B., Villeda S.A., Miedema S.S., Evans E., Czirr E., Zhang H., Luo J., Stan T., Mosher K.I., Masliah E., Wyss-Coray T. Preclinical Assessment of Young Blood Plasma for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2016; 73(11): 1325-1333. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3185
- Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J., McBride A.A., James M.L., Berdnik D., Shen J.C., Zou B., Xie X.S., Tingle M., Hinkson I.V., Angst M.S., Wyss-Coray T. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature*. 2017; 544(7651): 488-492. DOI: 10.1038/nature22067
- Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016; 539(7628): 180-186. DOI: 10.1038/nature20411
- Conboy M.J., Conboy I.M., Rando T.A. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity. *Aging Cell*. 2013; 12(3): 525-530. DOI: 10.1111/acel.12065
- Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T. Blood-borne revitalization of the aged brain. *JAMA Neurol.* 2015; 72(10): 1191-1194. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1616
- Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J., Castellano J.M., Mosher K.I., Luo J., Smith L.K., Bieri G., Lin K., Berdnik D., Wabl R., Udeochu J., Wheatley E.G., Zou B., Simmons D.A., Xie X.S., Longo F.M., Wyss-Coray T. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat. Med.* 2014; 20(6): 659-663. DOI: 10.1038/nm.3569
- Решетняк Д.В., Решетняк В.К. История становления лабораторной диагностики (лекция I). *Патогенез*. 2015; 13(1): 74-86.

### References

- Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M., Gannon J., Pancoast J.R., Yalamanchi P., Sinha M., Dall'Osso C., Khong D., Shadrach J.L., Miller C.M., Singer B.S., Stewart A., Psychogios N., Gerszten R.E., Hartigan A.J., Kim M.J., Serwold T., Wagers A.J., Lee R.T. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013; 153: 828-839. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.015
- Sinha M., Jang Y.C., Oh J., Khong D., Wu E.Y., Manohar R., Miller C., Regalado S.G., Loffredo F.S., Pancoast J.R., Hirshman M.F., Lebowitz J., Shadrach J.L., Cerletti M., Kim M.J., Serwold T., Goodyear L.J., Rosner B., Lee R.T., Wagers A.J. Restoring systemic GDF-11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*. 2014; 344(6184): 649-652. DOI: 10.1126/science.1251152
- Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A., Miller C.M., Loffredo F.S., Wojtkiewicz G.R., Chen J.W., Lee R.T., Wagers A.J.,

- Rubin L.L. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science*. 2014; 344(6184): 630-634. DOI: 10.1126/science.1251141
4. Walker R.G., Poggioli T., Katsimpardi L., Buchanan S.M., Oh J., Wattrus S., Heidecker B., Fong Y.W., Rubin L.L., Ganz P., Thompson T.B., Wagers A.J., Lee R.T. Biochemistry and biology of GDF-11 and myostatin: similarities, differences, and questions for future investigation. *Circ. Res.* 2016; 118(7): 1125-1142. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308391
  5. Padyana A.K., Vaidialingam B., Hayes D.B., Gupta P., Franti M., Farrow N.A. Crystal structure of human gdf11. *Acta Crystallogr. F: Struct. Biol. Commun.* 2016; 72(Pt 3): 160-164. DOI: 10.1107/S2053230X16001588
  6. Olson K.A., Beatty A.L., Heidecker B., Regan M.C., Brody E.N., Foreman T., Kato S., Mehler R.E., Singer B.S., Hveem K., Dalen H., Sterling D.G., Lawn R.M., Schiller N.B., Williams S.A., Whooley M.A., Ganz P. 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): 3426-3434. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv385
  7. Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V., Smolyakov Y.N., Guseva E.S. [Significance of the «youth protein» GDF-11, and «aging proteins» CCL-11, GDF-15, and JAM-A, for regulation of blood pressure in healthy and hypertensive women]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2018; 62(2): 46-52. (In Russian)
  8. Harper S.C., Brack A., MacDonnell S., Franti M., Olwin B.B., Bailey B.A., Rudnicki M.A., Houser S.R. Is Growth Differentiation Factor 11 a Realistic Therapeutic for Aging-Dependent Muscle Defects? *Circ. Res.* 2016; 118(7): 1143-1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307962
  9. Rodgers B.D., Eldridge J.A. Reduced Circulating GDF11 Is Unlikely Responsible for Age-Dependent Changes in Mouse Heart, Muscle, and Brain. *Endocrinology*. 2015; 156(11): 3885-3888. DOI: 10.1210/en.2015-1628
  10. Egerman M.A., Cadena S.M., Gilbert J.A., Meyer A., Nelson H.N., Swalley S.E., Mallozzi C., Jacobi C., Jennings L.L., Clay I., Laurent G., Ma S., Brachet S., Lach-Trifilieff E., Shavlakadze T., Trendelenburg A.U., Brack A.S., Glass D.J. GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Metab.* 2015; 22(1): 164-174. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.010
  11. Smith S.C., Zhang X., Zhang X., Gross P., Starosta T., Mohsin S., Franti M., Gupta P., Hayes D., Myzithras M., Kahn J., Tanner J., Weldon S.M., Khalil A., Guo X., Sabri A., Chen X., MacDonnell S., Houser S.R. GDF11 Does Not Rescue Aging-Related Pathological Hypertrophy. *Circ. Res.* 2015; 117(11): 926-932. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307527
  12. Schafer M.J., Atkinson E.J., Vanderboom P.M., Kotajarvi B., White T.A., Moore M.M., Bruce C.J., Greason K.L., Suri R.M., Khosla S., Miller J.D., Bergen H.R. 3rd, Le Brasseur N.K. Quantification of GDF-11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease. *Cell Metab.* 2016; 23(6): 1207-1215. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.023
  13. Wu H.H., Ivkovic S., Murray R.C., Jaramillo S., Lyons K.M., Johnson J.E., Calof A.L. Autoregulation of neurogenesis by GDF-11. *Neuron*. 2003; 37(2): 197-207.
  14. Gokoffski K.K., Wu H.H., Beites C.L., Kim J., Kim E.J., Matzuk M.M., Johnson J.E., Lander A.D., Calof A.L. Activin and GDF-11 collaborate in feedback control of neuroepithelial stem cell proliferation and fate. *Development*. 2011; 138(19): 4131-4142. DOI: 10.1242/dev.065870
  15. Middeldorp J., Lehallier B., Villeda S.A., Miedema S.S., Evans E., Czirr E., Zhang H., Luo J., Stan T., Mosher K.I., Masliah E., Wyss-Coray T. Preclinical Assessment of Young Blood Plasma for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2016; 73(11): 1325-1333. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3185
  16. Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J., McBride A.A., James M.L., Berdnik D., Shen J.C., Zou B., Xie X.S., Tingle M., Hinkson I.V., Angst M.S., Wyss-Coray T. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature*. 2017; 544(7651): 488-492. DOI: 10.1038/nature22067
  17. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016; 539(7628): 180-186. DOI: 10.1038/nature20411
  18. Conboy M.J., Conboy I.M., Rando T.A. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity. *Aging Cell*. 2013; 12(3): 525-530. DOI: 10.1111/accel.12065
  19. Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T. Blood-borne revitalization of the aged brain. *JAMA Neurol.* 2015; 72(10): 1191-1194. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1616
  20. Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J., Castellano J.M., Mosher K.I., Luo J., Smith L.K., Bieri G., Lin K., Berdnik D., Wabl R., Udeochu J., Wheatley E.G., Zou B., Simmons D.A., Xie X.S., Longo F.M., Wyss-Coray T. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat. Med.* 2014; 20(6): 659-663. DOI: 10.1038/nm.3569
  21. Reshetniak D.V., Reshetniak V.K. [The history of the formation of laboratory diagnostics. 1]. *Patogenes [Pathogenesis]*. 2015; 13(1): 74-86. (In Russian)

### Сведения об авторе

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации