

УДК 615.357:616.379-008.64

## РОЛЬ ЦИТОКИНА *MIC-1/GDF15* В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

(Обзор литературы и собственных данных)

© 2015 г. В. Х. Хавинсон<sup>1,2,3</sup>, Б. И. Кузник<sup>5</sup>, Н. С. Линькова<sup>1,2,4</sup>, Н. В. Колчина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Читинская государственная медицинская академия, Чита

В обзоре представлены сведения о строении и основных функциях цитокина *MIC-1/GDF15*. В норме *MIC-1/GDF15* содержится не только в крови, но и экспрессирован на клетках репродуктивной и нервной системы. Его концентрация возрастает при различных заболеваниях центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, тромбоэмболиях, злокачественных новообразованиях и других патологических состояниях, наиболее часто встречающихся у лиц пожилого возраста. Установлена корреляция между уровнем *MIC-1/GDF15* и тяжестью патологического процесса, а также прогнозом заболевания, в том числе с летальным исходом, за что он получил наименование “предиктор смерти”.

В промоторе гена *MIC-1/GDF15* обнаружены сайты связывания для геропротекторных пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly*. Вероятно, эти пептиды регулируют синтез *MIC-1/GDF15*, чем может объясняться их геропротекторный эффект.

**Ключевые слова:** *MIC-1/GDF15*, короткие пептиды, возрастная патология.

В 1997 г. группа ученых из Иммунологического центра в Сиднее (Австралия) сообщила об открытии макрофагального ингибиторного цитокина-1 (macrophage inhibitory cytokine 1 – *MIC-1*). Вновь открытый цитокин был выделен из библиотеки кДНК, обогащенной для макрофаг-ассоциированных генов, полученных из клеточной линии U937<sup>1</sup>. *MIC-1* является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста  $\beta$  (*TGF- $\beta$* ) человека [5]. Затем был открыт фактор суперсемейства *TGF- $\beta$* , относящийся к костным морфогенетическим белкам (Bone morphogenetic proteins-*BMPs*), которые первоначально были определены как факторы, способствующие эпихондральному образованию кости и участвующие в развитии и регенерации скелета на ранних этапах эмбриогенеза. Кроме того, этот белок был обнаружен в большой концентрации в плаценте и

простате и потому был обозначен как простат-образующий фактор (prostate-derived factor – *PDF*) [51].

Затем был клонирован новый член суперсемейства *TGF- $\beta$* , дифференцирующий фактор роста-15 (*GDF15*). Установлено, что фактор *GDF15* синтезируется активированными макрофагами и в высокой концентрации находится в плаценте. Поэтому он получил название плацентарного трансформирующего фактора роста *TGF- $\beta$*  (плацентарный костный морфогенетический белок) [57]. В дальнейшем этот фактор был описан как плацентарный трансформирующий фактор роста бета – *PTGF $\beta$*  (Placental Transforming Growth Factor Beta) [28] и нестероидный противовоспалительный активатор гена – *NAG-1* (Nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene) [67]. Однако в большинстве источников литературы этот фактор встречается под наименованием *MIC-1*, или *GDF15*.

Ген *MIC-1/GDF15* локализован на хромосоме 19p12–13.1. Его особенностью является способность активироваться нестероидными противовос-

<sup>1</sup> Примечание: библиотека кДНК – несистематизированный набор рекомбинантных молекул, которые содержат синтезированные *in vitro* комплементарные копии (кДНК) всех мРНК определенного типа клеток (тканей). Используется для клонирования кДНК, получения продуцентов белков и др.

палительными препаратами. Последовательность ДНК этого гена включает 2746 пар оснований и охватывает два экзона, разделенных одним интроном. *GDF15* секретируется как пропептид с молекулярной массой 40 кДа, а в дальнейшем расщепляется в эндоплазматическом ретикулуме фурин-подобной протеазой (ФБП) и выделяется в кровоток в виде активного димерного белка с молекулярной массой 25 кДа. *GDF15* состоит из 308 аминокислот, из которых 29 входят в состав сигнальных пептидов, 167 образуют пропептид и 112 – активный пептид. Последний представляет из себя димер, объединяемый дисульфидными связями [19]. Активный пептид *MIC-1/GDF15*, в дополнение к 7, образующим цистеиновый узел, содержит 2 добавочных цистеиновых остатка. Точная функция этих 2 остатков цистеина до сих пор неизвестна. Благодаря протеолитическому расщеплению ФБП, осуществляется генерация N-терминального пропептида и фрагмента полипептида C-терминала, который является частью биологически активной молекулы, выделяемой во внеклеточную среду. В отличие от всех других членов суперсемейства *TGF-β*, *MIC-1/GDF15* может выделяться без пропептида, как активный пептид. Пропептид также способен секретироваться и связываться с экстрацеллюлярным матриксом. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (*TNFα*) и интерлейкин-6 (*IL-6*), активируют экспрессию мРНК *MIC-1/GDF15* в макрофагах, что свидетельствует о том, что этот цитокин может функционировать в качестве аутокринного ингибитора воспалительной реакции [20].

### ЭКСПРЕССИЯ *MIC-1/GDF15* В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ И ТКАНЯХ

Плацента в физиологических условиях содержит высокую концентрацию *MIC-1/GDF15*. Этот фактор локализуется в плаценте и оболочках плода, что свидетельствует о его роли в обмене веществ между матерью и плодом [27]. Не исключено, что *MIC-1/GDF15* способствует выживаемости плода, подавляя в пределах матки производство материнских провоспалительных цитокинов. Высоких концентраций сывороточный *MIC-1/GDF15* достигает в третьем триместре беременности. Низкое содержание *MIC-1/GDF15* между 6 и 13 неделями беременности является предиктором самопроизвольного аборта [48].

В относительно высокой, но значительно уступающей плаценте, концентрации *MIC-1/GDF15*

содержится в простате взрослых мужчин, коже, центральной и периферической нервной системе людей, в том числе коре головного мозга, таламусе и полосатом теле. В физиологических условиях в тканях большинства органов (печени, почках, поджелудочной железе, толстой кишке и др.) *MIC-1/GDF15* синтезируется в более низкой концентрации. Предполагается, что ткани сердца не синтезируют этот цитокин. Однако при различных патологических состояниях концентрация *MIC-1/GDF15* может значительно возрастать. В плазме человека концентрация *MIC-1/GDF15* варьирует в широких пределах [67].

### *GDF15* И ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Установлено, что в эпителии сосудистого сплетения желудочков мозга крыс независимо от их возраста *MIC-1/GDF15* находится в высокой концентрации. В мозге новорожденных крыс иммунореактивность *MIC-1/GDF15* проявляется в эндимальных клетках, выстилающих желудочки, в полосатой субвентрикулярной зоне и в популяциях нейронов таламуса/гиппокампа и тонкой пластинке. Одностороннее криогенное корковое повреждение сопровождается значительным увеличением экспрессии мРНК *MIC-1/GDF15* на месте поражения и нейронах дорсального таламуса. В участке травмы наступает активация микроглии и одновременно выявляются *MIC-1/GDF15*-продуцирующие клетки, к которым относятся различные по размеру и функциональной активности нейроны, а также глиальные клетки. С помощью флуоресцентной микроскопии удалось показать, что в нейронах *MIC-1/GDF15* находится как внутри, так и внеклеточно. Кроме того, *MIC-1/GDF15* обнаружен в спинномозговой жидкости.

Полученные данные позволили авторам высказать следующие предположения. *MIC-1/GDF15* способен выделяться в спинномозговую жидкость. У новорожденных мышат *MIC-1/GDF15* может проникать в мозг (диффундировать в ткань головного мозга) через эндимальные подкладки и влиять на развитие нейронов и глиальных клеток. Белок, как составная часть клеток, может быть вовлечен в регулирование мезенхимально-эпителиальных взаимодействий. *MIC-1/GDF15* при поражениях центральной нервной системы (ЦНС) может действовать в рамках сети противовоспалительных цитокинов [56].

Оказалось, что у мышей как в развивающихся внутриутробно, так и послеродовом гиппокам-

пе *GDF15* и рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR* – epidermal growth factor receptor) экспрессируются совместно в полипотентных и дифференцированных клетках. В клетках гиппокампа *GDF15* способствует усилению экспрессии эпидермального фактора роста и его рецептора через механизм, требующий активных СХС-хемокиновых рецепторов (*CXCR*). Нокаут гена *GDF15* приводит к снижению пролиферации и миграции предшественников нейронов, ухудшает процессы развития, протекающие в аммоновом роге, и способствует пролиферации клеток предшественников в зубчатой извилине. Миграция и пролиферация клеток в мутантном гиппокампе изменяется только перинатально, одновременно с этим происходит нарушение экспрессии *EGFR*. Представленные данные позволяют предположить, что *GDF15* регулирует миграцию и пролиферацию нейрональных предшественников, участвуя в *EGFR* сигнализации в перинатальном гиппокампе [9].

*GDF15* проявляет нейротропное и нейропротекторное действие на культуру дофаминергических и серотонинергических нейронов. Кроме того, *GDF15* оказывает непосредственное трофические и нейропротекторное действие на дофаминергические нейроны среднего мозга. Предполагается, что *GDF15* может применяться для лечения расстройств ЦНС [59].

Установлено, что гомозиготные *GDF15*<sup>-/-</sup> мыши были жизнеспособными и плодовитыми, но вес взрослых самок таких мышей по сравнению с животными дикого типа был увеличен. В то же время у *GDF15*<sup>-/-</sup> мышей к шестимесячному возрасту наблюдалась прогрессивная послеродовая потеря около 20% мотонейронов позвоночника, лицевого и тройничного нерва, сопровождаемая гибелью моторных аксонов и значительным ухудшением моторики, а также недоразвитием сенсорных нейронов в ганглиях спинного мозга. Исходя из этих данных, было высказано предположение, что *GDF15* может быть секретлируемым паракринным нейротропным фактором, способствующим выживанию сенсорных нейронов и Шванновских клеток. Приведенные факты указывают на то, что секретлируемый цитокин *GDF15* может играть существенную роль в деятельности ЦНС у взрослых, действуя как фактор послеродового выживания моторных, сенсорных и дофаминергической симпатических нейронов. Вероятно, на основе белка *GDF15* можно разработать новые стратегии для лечения нейродегенеративных заболеваний [60].

Установлено, что *GDF15* модулирует потребление пищи и регулирует вес тела [33, 56]. *MIC-1/GDF15* принадлежит существенная роль в регуляции аппетита и хранения энергетических запасов [61]. Эти влияния осуществляются через воздействие на гипоталамус и ствол мозга. Действительно, внутривенные инъекции человеческого *MIC-1/GDF15* мышам приводили к активации нейронов головного мозга. Возбуждение этих структур приводило к анорексии [62].

В другой работе оценивали, существует ли взаимосвязь между содержанием в сыворотке крови *MIC-1/GDF15* и когнитивными изменениями, в том числе и у людей со слабыми умственными расстройствами. В исследуемую группу были включены участники в возрасте 70–90 лет, у которых отсутствовали явные признаки деменции. При этом учитывались возраст, пол, образование, анамнез возможности нарушения мозгового кровообращения (отсутствие инсультов) или перенесенного острого инфаркта миокарда, стенокардии, рака и депрессии. Кроме того, у исследуемых определяли содержание *C*-реактивного белка (*CRP*), *TNF $\alpha$* , *IL-6*, *IL-12*, апополипротеина f $\epsilon$ 4 с целью исключения воспалительных заболеваний.

Оказалось, что повышенный уровень *MIC-1/GDF15* был связан с низкими показателями когнитивной деятельности. Высокие отрицательные коррелятивные связи были обнаружены между *MIC-1/GDF15* и всеми когнитивными доменами в начале исследования и между скоростью обработки данных, памяти и исполнительных действий в конце опыта. Кроме того, у лиц с высокой концентрацией *MIC-1/GDF15* через 2 года снизились глобальные познания, исполнительные функции, связанные с памятью, и скорость обработки информации. Детальный анализ показал, что если уровень *MIC-1/GDF15* превышал 2764 пг/мл, то вероятность снижения когнитивных функций от нормы и развития деменции достигала 20% [22].

### ***GDF15* И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

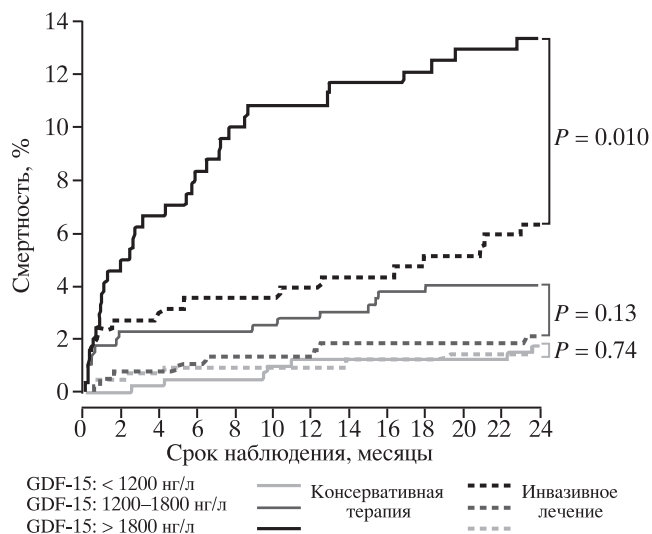
По данным PubMed, приводимым Gaggin, J.L. Januzzi (2013), к февралю 2013 г. в зарубежной литературе было опубликовано 85 388 статей, посвященных роли *GDF15* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Первая работа в этом направлении была выполнена D.A. Brown и соавторами (2002) и касалась изучения роли базовой концентрации *GDF15* в плазме у женщин, переживших сердечно-сосудистые заболевания и наблюдаемых в последующие 4 года. Оказалось,

что риск возникновения сердечно-сосудистых патологий зависел от исходной концентрации *GDF15* и значительно возрастал при повышении его уровня [7].

Установлено, что высокий уровень *GDF15* связан с плохим прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также с возрастающим риском смерти в течение года у пациентов с наличием *ST*-сегмента кардиограммы и возможностью повторных инфарктов миокарда. Так, при наблюдении в течение 48 месяцев риск летальных исходов у таких больных возрастал с 10% при уровне *GDF15* менее 1200 нг/л до 53% при концентрации выше 1800 нг/л. При наблюдении за 2079 пациентами с острым коронарным синдромом без повышения сегмента *ST* (*NSTEMI*) на протяжении 2-х лет также была обнаружена корреляция между концентрацией *GDF15* и прогнозом возникновения инфаркта миокарда или летального исхода. При этом результаты прогноза в значительной степени зависели от стратегии применяемого лечения. Оказалось, что при консервативной терапии, если содержание *GDF15* не отличалось от нормы, то риск смертности составлял 1.5%, при умеренном повышении концентрации *GDF15* он достигал 5.0%, а при относительно высоком уровне этого белка – 14.1%. При использовании инвазивных методов терапии наблюдалось значительное снижение летальных исходов, особенно при высокой исходной концентрации *GDF15*, превышающей 1800 нг/л (рис. 1). Следует подчеркнуть, что для всех перечисленных состояний содержание *GDF15* оказалось более точным независимым предиктором возможности проявления сердечно-сосудистых заболеваний [69] (рис. 1).

В другой работе в качестве прогностических факторов сердечно-сосудистых заболеваний изучали содержание *CRP* и *GDF15*. В результате исследований, проведенных в течение 36 месяцев на 225 пациентах, показано изменение концентрации *CRP* и *GDF15* в плазме крови. Установлено, что повышение концентрации белка *CRP* не зависит от сердечно-сосудистых заболеваний, а повышение концентрации белка *GDF15* коррелировало с острой нестабильной фазой заболевания. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что белок *GDF15* может являться прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний у больных с острым коронарным синдромом [14].

В работе Foley и соавторов (2009) определяли содержание *GDF15* до и через 360 дней после имплантации сердца на фоне синхронизирующей



**Рис. 1.** Вероятность летальных исходов в зависимости от уровня *GDF15* на первичном приеме при консервативных или инвазивных методах терапии больных с острым коронарным синдромом [69].

терапии у 158 пожилых больных с сердечной недостаточностью. В результате проведенных исследований был сделан вывод, что уровень *GDF15* до имплантации является предиктором смертности и возникающих осложнений после применяемой терапии. Эта закономерность не связана с содержанием у больных натрийуретического пептида *B*-типа (*BNP*) и *N*-концевого про-*BNP* [21].

Все приведенные выше работы касались в основном лиц пожилого и старческого возраста. Между тем, Norozi и соавторы (2011) провели исследования на 317 молодых людях, перенесших хирургические операции по поводу врожденных пороков сердца более чем 10 лет назад. Оказалось, что и у них концентрация *GDF15* в крови коррелирует с другими факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и может считаться маркером риска сердечной недостаточности [50].

Исследования, проведенные Американской ассоциацией оценки состояния сердца и сердечно-сосудистых заболеваний (The American Heart Association Cardiovascular Health score – CVH score), касались циркулирующих биомаркеров и их взаимосвязи с субклиническим течением сердечно-сосудистых заболеваний. При этом учитывалось увеличение толщины интимы и меди общей сонной артерии, стеноз левого желудочка, или его гипертрофия (по ЭКГ или эхокардиографии), систолическая дисфункция левого желудочка, микроальбуминурия, уменьшение размера голеностопного сустава и плечевой индекс

(определяется как  $\geq 1$ ). В исследовании приняло участие 2680 человек среднего возраста. После поправки на возраст и пол, контроль (некурящий статус, идеальная масса тела, регулярная физическая активность, здоровое питание и оптимальный профиль сывороточного холестерина, артериального давления и глюкозы) оценивался в 1 балл для каждого показателя. Контроль был связан с более высокой концентрацией циркулирующих натрийуретических пептидов (*N*-терминальный про-предсердный натрийуретический пептид и *BNP* и более низкой концентрацией в крови ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*), альдостерона, *CRP*, *D*-димера, фибриногена, гомоцистеина и уменьшением роста *GDF15*. Число случаев сердечно-сосудистых заболеваний (267 событий в течение 16 лет и более) отрицательно коррелировало с числом баллов, характеризующих возраст и другие показатели [71].

В другом исследовании изучен рост *GDF15*, маркера сердечной недостаточности растворимого члена семейства рецепторов *IL-1*, *sST2* (*IL1RL1*) и высоко чувствительного тропонина I у лиц среднего возраста, которым были проведены УЗИ сонной артерии. В исследовании включены максимальный размер внутренней сонной артерии (*ICA*) соотношения толщины “интима/медиа” (*IMT*), наличие хронических бляшек, отображающих состояние общей сонной артерии. Оказалось, что максимальное значение *IMT* зависело от концентрации *GDF15* в плазме. Вместе с тем, *GDF15* оказался наиболее значимым показателем присутствия атеросклеротических бляшек и их максимальной толщины и размера по сравнению *BNP* и *CRP*. Был сделан вывод о том, что увеличение концентрации *GDF15* тесно связано с субклиническим вариантом атеросклероза, включая максимальное *IMT ICA* и присутствие атеросклеротических бляшек. По мнению исследователей, изучение роли *GDF15* для скрининга и ведения пациентов с субклиническим атеросклерозом являются клинически оправданными [25].

Значительный интерес представляют больные с эмболией легочной артерии. Установлено, что концентрация *GDF15* является прогностическим фактором после острого тромбоза легочных артерий и может отражать повышенный риск смерти и свидетельствовать о необходимости трансплантации сердца у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией [49].

Исследования в этом направлении были проведены Digan и соавторами (2014). Больных с высокой вероятностью клинических проявлений легочной эмболии прошли исследования с по-

мощью контрастной компьютерной томографии и сканирования легких с определением индекса “вентиляция/перфузия”. При этом оценивали индекс тяжести эмболии легочной артерии, наличие эхокардиографической дисфункции правого желудочка и анализ *ROC* кривой (receiver operating characteristic). Кроме того, учитывалось содержание в сыворотке крови цитокина *GDF15* и уровень натрийуретического гормона мозга (*NT-proBNP*). При этом концентрация *GDF15* и *NT-proBNP* была выше у больных с легочной эмболией, по сравнению с контролем. Более того, содержание *GDF15* по сравнению с *NT-proBNP* оказалось более точным маркером в прогнозировании смертности на протяжении срока исследования (30 дней). Содержание в сыворотке *GDF15*, начиная с порогового значения и до 2943 пг/мл, соответствовали 75% чувствительности и 68.7% специфичности; предсказательная ценность отрицательного результата равнялась 91.6%, а точность прогнозирования на 30 день общей смертности – 90%. Таким образом, высокая концентрация сывороточного *GDF15* может являться предиктором ранней смерти у пациентов с нормотензивной эмболией легочной артерии [16].

Fuernau и соавторы (2008) изучали роль остеопротегерина (*OPG*) и *GDF15*, как предикторов возникновения кардиогенного шока (КШ), осложняющего острый инфаркт миокарда. Авторы предположили, что *OPG* и *GDF15* могут быть дополнительными показателями для ранней оценки прогноза заболевания. В рандомизированных исследованиях, проведенных на 600 больных с КШ, осложняющем острый инфаркт миокарда, больным осуществлялась ранняя реваскуляризация с введением или без введения интраортального баллона. В доклинической стадии (substudy) были определены *GDF15* и *OPG* у 190 пациентов. У больных с повышенным содержанием *GDF15* и *OPG* к 30 дню отмечались более высокие показатели смертности. В модели многовариантной логистической поэтапной регрессии у больных с применением тромболитика (при инфаркте миокарда) *GDF15*, возраст, *OPG* и увеличение концентрации сывороточного лактата оставались существенными предикторами прогнозирования 30-дневной смертности [23].

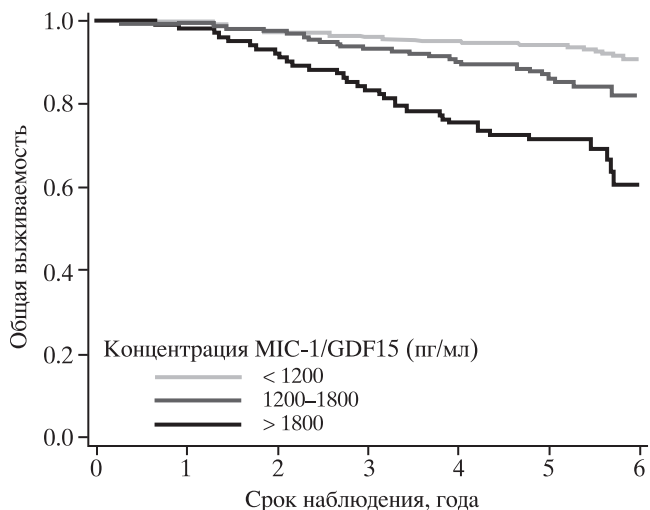
Исследование 479 пациентов с загрудинной болью, перенесших ранее инфаркт миокарда, показало, что прогноз возникновения повторного инфаркта миокарда и летального исхода тесно связан с содержанием *GDF15* в плазме. Так, если исходная концентрация *GDF15* соответствовала норме (<1200 нг/л), то процент возникновения инфаркта миокарда, в том числе с летальным

исходом, соответствовал 1.3. При концентрации *GDF15* от 1200 до 1800 нг/л он возрастал до 5.1, а при уровне >1800 нг/л достигал 12.6. На основании приведенных данных сделан вывод о том, что концентрация *GDF15* у больных с поражением сердечно-сосудистой системы является предиктором возникновения повторных инфарктов миокарда и смертности [17].

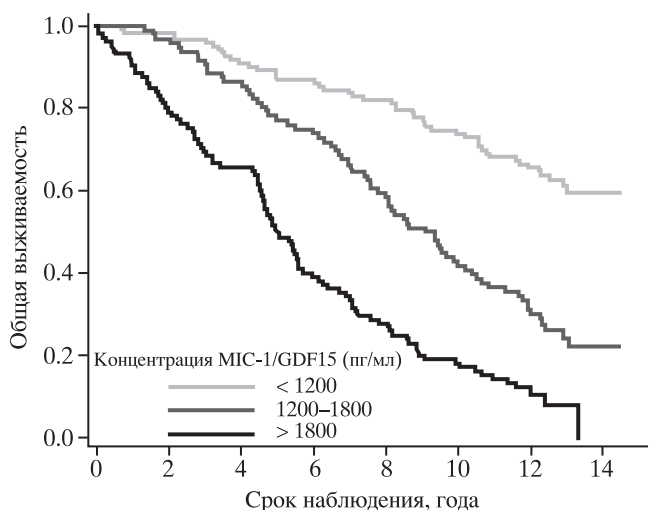
В другой работе оценивали содержание *GDF15* с помощью иммуноферментного анализа у участников исследования PIVUS (Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors), проведенного на лицах пожилого возраста. Более чем на 1800 лет. Средний срок наблюдения составил 8 лет. За это время концентрация *GDF15* увеличилась на 11.0%. Эти изменения касались мужчин, страдающих гипертонией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, повышенной концентрацией *N*-терминал-про-*B*-типа натрийуретического пептида (*NT-proBNP*). В результате наблюдений выявлены взаимосвязи между изменениями в содержании *GDF15*, концентрацией *NT-proBNP* и *CRP*, а также состоянием функции почек у людей в возрасте 70–75 лет. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что концентрация *GDF15* и ее изменения во времени являются предиктором смертности у пожилых людей. В то же время увеличение уровня *GDF15* с возрастом лишь частично объясняется сердечно-сосудистыми факторами риска, показателями нейрогуморальной активации, воспаления и почечной функции. Таким образом, концентрация *GDF15* отражает состояние сердечно-сосудистых и других биологических систем, тесно связанных с долголетием [18].

В другом исследовании в течение 1 года и 9 месяцев наблюдали за 18 000 больных с мерцательной аритмией, принимавших с профилактической целью варфарин или апиксабан и определяли содержание в плазме крови *GDF15*. Установлено, что чем выше был уровень *GDF15*, тем чаще отмечались тромбоэмболические осложнения [66].

По мнению некоторых авторов *GDF15* является предиктором смертности от различных причин, связанных с соматическими заболеваниями. Была изучена смертность 876 мужчин в возрасте 35–80 лет, выбранных из реестра населения Швеции, в зависимости от содержания в крови *GDF15*. Аналогичным образом исследовалась вторая (независимая) когорта, состоящая из 324 однополых близнецов (69% женщин), отобранных из реестра Швеции Twin. У всех близнецов определяли длину теломер, сывороточный уровень *IL-6* и *CRP*.



**Рис. 2.** Корреляция концентрации *MIC-1/GDF15* в сыворотке крови у здоровых людей с летальностью. За 1 принято 100% выживание [68].



**Рис. 3.** Взаимосвязь концентрации *MIC-1/GDF15* в сыворотке крови у близнецов и летальностью. За 1 принято 100% выживание [68].

За пациентами велись наблюдения в течение 14 лет и выявлялись причины их смертности. В мужской когорте сывороточная концентрация *GDF15* коррелировала со смертностью, независимо от ее причины. Хотя уровень *GDF15* в плазме находился в прямой корреляции с возрастом, высокое содержание *GDF15* оставалось прогностическим показателем общей смертности независимо от возраста и массы тела. Взаимосвязь смертности от любых причин с концентрацией *GDF15* в плазме была также подтверждена в когорте Twin (рис. 2 и 3), независимо от генетического фона, даже после корректировки длины теломер, уровня *IL-6* и *CRP*. По мнению авторов, генетические

факторы лишь на 50% способны объяснить различия в уровне *MIC-1/GDF15* и оставшееся расхождение может быть связано с другими эпигенетическими факторами. Кроме того, различия в продолжительности жизни в парах монозиготных близнецов коррелировали с содержанием *MIC-1/GDF15* в плазме [68].

Представленные выше данные были подтверждены также в исследовании, охватывающем наблюдения на протяжении 11 лет за 1400 пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний. При этом концентрация *GDF15* в плазме крови коррелировала с прогнозом летальности как при первоначальном исследовании, так и в процессе наблюдений, проводимых до конца жизни [13].

Не менее интересными оказались эксперименты на животных. Так, с помощью линии мышей с нокаутом гена рецептора *EP4* (*Prostaglandin E receptor 4*), оценивали, как изменяются с возрастом фенотипические характеристики сердца. При этом функции сердца у самцов и самок мышей, подвергнутых нокауту, а также у мышей дикого типа, оценивались путем эхокардиографии. В дальнейшем сердце удаляли для оценки веса и гистологических характеристик (исследовали площадь поперечного сечения миоцита – *MCSA*, фракция интерстициального коллагена – *ICF* и инфильтрация ткани макрофагами), а также для извлечения РНК и белка *GDF15*. У старых самцов мышей с нокаутом гена *EP4* наблюдалось уменьшение изгнания крови (*EF*), сочетающейся с дилатацией левого желудочка. *MCSA* и инфильтрация макрофагами не отличались между группами, но фракция интерстициального коллагена у НКГР *EP4* мышей была увеличена на 39%. В отличие от мутантных мышей-самцов, у самок мышей с нокаутом гена *EP4* в возрасте 30–32 недель отмечалось лишь небольшое сокращение сердечного выброса. В сердце нокаутных мышей наблюдалась гиперэкспрессия 156 генов (более чем в два раза), в том числе генов, участвующих в ремоделировании, воспалении и окислительном стрессе. В сердце мутантных мышей-самцов в возрасте от 10 до 12 нед было обнаружено увеличение концентрации *GDF15*. Следовательно, ранняя гиперэкспрессия *GDF15* в сердце мутантных мышей-самцов может способствовать или быть фенотипическим маркером болезни сердца. Отсутствие серьезной сердечной дисфункции у старых самок мышей предполагает половой диморфизм в фенотипе.

Следует заметить, что степень экспрессии *GDF15* увеличивалась в ишемизированной области после наложения лигатуры на коронарные

артерии, а также в результате резкого повышения давления или временной остановки сердца и оставалась в миокарде на высоком уровне после прекращения эксперимента на протяжении нескольких дней [26].

К сожалению, биологические процессы, лежащие в основе отношений между *GDF15* и сердечно-сосудистыми заболеваниями до сих пор остаются невыясненными. Действительно, хотя *GDF15* не экспрессируется в здоровых кардиомиоцитах, его синтез индуцируют различные раздражители (например, оксидативный стресс, провоспалительные цитокины) в сердце мышей и больных после инфаркта миокарда [69]. *GDF15* усилено синтезируется макрофагами при атеросклеротических поражениях. Показано, что *GDF15* защищает аполипопротеин-Е-дефицитных мышей от развития атеросклероза [32]. Vonaterra и соавторы (2012) считают, что *GDF15* тормозит прогрессирование атеросклероза, регулируя действие *IL-6* в воспалительной реакции [4].

Таким образом *GDF15* может оказывать различный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, *GDF15* защищает кардиомиоциты от апоптоза и таким образом способствует работе сердца в условиях ишемии/реперфузии [34]. В тоже время его роль в ремоделировании сердечной ишемии оказалась двойной: он может обладать антигипертрофическим эффектом при посредничестве Smad2/3 пути или прогипертрофическим – при активации Smad1 пути [10].

### ***GDF15* И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*GDF15* входит в когорту, состоящую из 20 биомаркеров, характеризующих злокачественность фенотипа самых опухолей. В то же время, как и другие члены суперсемейства *TGF-β*, *GDF15* в зависимости от межклеточных взаимодействий, стадии заболевания и микроокружения он может оказывать на рост злокачественной опухоли разнонаправленный эффект: ингибирование канцерогенеза на ранних стадиях развития опухоли и разрастание опухоли на поздних этапах заболевания [21]. *GDF15* способен вызвать плеiotропный эффект в развитии рака, модулируя пролиферацию раковых клеток и оказывая хемопротективный эффект, воздействуя на ангиогенез, процессы метастазирования и иммуномодуляции, изменяя действие микроокружения на рост и развитие опухоли [10].

Следует особо подчеркнуть, что содержание *GDF15* как до, так и во время химиотерапии, явля-

ется предиктором для прогноза выживания больных раком желудка или легкого. Было изучено взаимоотношение между содержанием *GDF15* и развитием анорексии у больных раком желудка во время приема химиотерапевтических препаратов. При этом установлены следующие факты. Если концентрация *GDF15* перед сеансами химиотерапии у больных была относительно высока ( $>1120$  пг/мл) то продолжительность их жизни оказалась значительно короче, чем у пациентов с более низким ( $<1120$  пг/мл) содержанием этого белка. Если у пациентов после приема курса химиотерапии при исходной концентрации *GDF15*  $>1120$  пг/мл она продолжала нарастать, то продолжительность их жизни была меньше по сравнению с теми, у которых она до приема химиотерапии была  $<1120$  пг/мл. У этих больных также быстрее наступало развитие анорексии. Если среди пациентов, у которых до химиотерапии содержание в сыворотке *GDF15* было  $\leq 1120$  пг/мл, но затем его уровень возрастал, то продолжительность жизни у них была значительно меньше по сравнению с теми, у которых не отмечалось увеличение концентрации указанного белка.

На основании проведенных наблюдений авторы приходят к выводу, что высокие концентрации *GDF15* в сыворотке крови у больных раком желудка приводят к потере веса путем уменьшения аппетита. Более того, концентрация *GDF15* как до приема, так и после прекращения химиотерапевтических процедур у онкологических больных может быть потенциальным прогностическим биомаркером продолжительности жизни [46].

Известно, что продукты гена, изменившиеся во время прогрессии рака, могут внести свой вклад в выживание раковых клеток и тем самым повысить их устойчивость к текущей терапии. В этой связи гиперэкспрессия *MIC-1* в некоторых типах клеток рака, например, легких, толстой кишке, предстательной и молочной железе подавляла цитопротекторное действие и увеличивало сопротивление для различных химиотерапевтических препаратов [53].

Экспрессия и секреция *GDF15* усиливаются во многих малигнизированных тканях, в том числе и в клеточных линиях рака: особенно предстательной железы, прямой кишки, желудка и поджелудочной железы, в плоскоклеточной карциноме, меланоме и глиомах. С другой стороны, *GDF15* не был обнаружен в гемобластах. Более того, уровень мРНК цитокина *GDF15* и секретируемая концентрация белка были в 4 раза выше в мезенхимальных стволовых клетках (*MSCs*) у пациентов с миеломой, чем в нормальных *MSCs*. Однако

по сравнению с синтезом *GDF15* в солитарных опухолях, его продукция в малигнизированных клетках миеломы была значительно ниже [10, 12].

Установлено, что отличительной чертой рака простаты человека является развитие костных метастазов. Метастатический рост костей поддерживается фактором, секретируемым клетками простаты, который активирует сигнальные пути в микроокружении опухоли, способствуя её росту. Для понимания сигнальных путей и разработки потенциальных возможностей терапии костных метастазов Lee и соавторы (2014) исследовали секретируемые пациентом производные ксенотрансплантата *MDA-PCa-118b* (*PCa-118b*), генерируемые пораженными остеобластами и индуцирующими рост остеобластических опухолей при их имплантации мышам в область бедра или подкожно. Для изучения сигнальных молекул при раке простаты в изолированных *PCa-118b* опухолевых клетках были изучены 26 секреторных белков, в том числе *TGF $\beta$ 2*, *GDF15*, *FGF3*, *FGF19*, *CXCL1*, галектин,  $\beta$ 2-микроглобулин и др. Оказалось, что *TGF $\beta$ 2*, *GDF-15*, *FGF-3*, *FGF-19* и *CXCL1* освобождались из клеток *PCa-118b*. В то же время *TGF $\beta$ 2*, *GDF15*, *FGF3* и *FGF19* функционировали как аутокринные и паракринные факторы на опухолевых, стромальных, эндотелиальных клетках и остеобластах. В отличие от указанных соединений, *CXCL1* функционировал как паракринный фактор через рецепторы *CXCR2*, экспрессируемый на эндотелиальных клетках и остеобластах. Таким образом, представленные исследования раскрыли сложные механизмы образования метастазов кости при раке простаты с паракринными и аутокринными сигнальными функциями, осуществляемыми в результате действия посредников и перекрестных взаимодействий между несколькими типами клеток в пределах микроокружения опухоли [43].

Клеточные линии рака простаты *DU-145* и *PC3*, характеризующиеся гиперэкспрессией *GDF15* или подвергнутые воздействию экзогенного рекомбинантного *GDF15*, нейтрализуют действие Доцетаксила и Митоксантрона [29]. Кроме того, *GDF15* препятствует влиянию Мелфалана, Бортезомиба и Леналидомида на клетки миеломы линии *MOLP-6* и множественной миеломы-1 [11].

Определение концентрации *MIC-1/GDF15* в сыворотке крови у больных раком простаты является не только дополнительным диагностическим, но и прогностическим методом, благодаря чему можно уменьшить число диагностических биопсий и хирургических вмешательств, а также



предсказать возможность возникновения костных метастазов. В то же время совместное определение уровня сывороточного *MIC-1/GDF15* и ракового антигена 19-9 может повысить точность диагностики аденокарциномы протока поджелудочной железы [40]. Уровень *MIC-1/GDF15* в спинномозговой жидкости больных с внутримозговыми опухолями (глиобластомы) по сравнению с образцами, полученными от пациентов с не опухолевыми заболеваниями, был повышен. Усиление экспрессии *MIC-1/GDF15* коррелировало с укорочением продолжительности жизни пациентов с различными онкологическими заболеваниями [58].

Показано, что повышение экспрессии *GDF15* в клетках меланомы ассоциируется с глубиной поражения кожи, а также наличием сокращения сроков возникновения и числом метастазов. Концентрация *GDF15* в плазме крови повышена у больных с системной склеродермией и коррелирует со степенью склероза кожи и интенсивностью легочного фиброза. Авторы работы считают, что *GDF15* может быть потенциальной мишенью для терапии доброкачественных заболеваний, сопровождаемых фиброзом, а также злокачественных поражений кожи [64].

Следует отметить, что *GDF15* является маркером эндотелиальной дисфункции, развивающейся при онкологических заболеваниях, в том числе у больных раком яичка [1].

Приведенный, перечень работ по определению уровня *GDF15* в крови и спинномозговой жидкости больных с онкологическими заболеваниями свидетельствует о том, что этот цитокин не только является маркером для более ранней и точной диагностики, а также прогноза развития опухолей, но и для решения вопросов о применении терапевтических и хирургических способов лечения раковых больных [53].

К сожалению, до сих пор нет единого взгляда, позволяющего объяснить проонкогенное действие *GDF15*. Известно, что *GDF15* может вызывать активацию протеинкиназы *Akt* и связанного с ней внеклеточного пути сигнала киназы *ERK*, которые, как известно, способствуют пролиферации клеток при раке груди и желудка [39]. Не исключено, что *GDF15* способствует активации группы рецепторов *ErbB*, стимулирующих рост протеинкиназы *Src* в клетках рака молочной железы [52]. При множественной миеломе *GDF15* в пораженных клетках связан с механизмом активации *Akt*-зависимых, но независимых от *ERK1/2* и *Src* путей [11]. Имеются сведения о том, что *GDF15* участвует в активации *Smad* пути и может

действовать на пролиферацию раковых клеток через рецептор суперсемейства *TGF-β* [72].

Проонкогенное действие *GDF15* может осуществляться через усиление ангиогенеза. В частности, нокдаун экспрессии *GDF15* путем воздействия на РНК в мышинной модели ксенотрансплантата приводит к уменьшению меланомы клеточных линий *D04*, *A2058* и *C32* [6]. Оказалось, что ингибирование экспрессии *GDF15* тормозит развитие сосудистой сети в меланоме [30].

*GDF15* способствует злокачественному прогрессированию различных видов рака, поощряя способность опухолевых клеток к метастазированию. Гиперэкспрессия *GDF15* или стимуляция клеток путем введения экзогенного рекомбинантного *GDF15* повышает инвазивность клеток рака желудка *CHC-216* в присутствии урокиназы или активатора плазминогена, способствующих деградации внеклеточного матрикса [42]. В линии клеток рака простаты *DU-145*, *GDF15* снижает адгезию клеток, экспрессирующих *RhoE* и катенин  $\delta 1$ , играющие важную роль в десиминации опухоли [45]. Установлено, что *GDF15* увеличивает подвижность клеток рака простаты *PC-3* через реорганизацию актина путем фокальной адгезии *RAS*-киназы через гомологичный сигнальный путь (*FAK-RhoA*) [57].

*GDF15* в опытах *in vitro* оказывает стимулирующее влияние на дифференцировку остеобластов и остеокластов [65]. При множественной миеломе активация костной резорбции и торможение формирования костей приводят к их литическим поражениям. Не исключено, что *GDF15* может обеспечивать связь между гипоксией и литическим повреждением костей при множественной миеломе. Действительно, плазменная концентрация *GDF15* у больных с литическим поражением костей была повышена [11].

Вместе с тем, в литературе имеются сведения о противоонкогенном действии *GDF15*. Так, по данным Li и соавторов (2000) экспрессия *GDF15* в некоторых клеточных линиях рака сопровождается арестом роста клеток и их апоптозом, что свидетельствует о том, что этот белок может иметь противоопухолевое действие. Так, *GDF15* ингибирует рост клеток рака молочной железы человека – *MCF-7* [44]. Кроме того, трансгенные мыши, экспрессирующие человеческий *GDF15*, были устойчивы к развитию генетически и химически индуцированных опухолей кишечника [3]. *GDF15* является фактором регрессии крупных опухолей, в том числе колоректального рака, так как он супрессирует *Act/GSK-3β*, способствуя

апоптозу пораженных опухолевым процессом клеток. Установлено, что это действие опосредовано ингибированием пути *NF- $\kappa$ B*. Кроме того, *GDF15* стимулирует ингибиторы циклооксигеназы, подавляя синтез простагландина  $E_2$ , усиливающего развитие колоректального рака [73].

Для решения вопроса о том, какую роль играет *MIC-1/GDF15* в развитии и метастазировании рака простаты, использовали *TRAMP* мышей, склонных к данному виду рака и дефицитными по *MIC-1/GDF15* (*TRAMP $MIC-1$ <sup>-/-</sup>*). В среднем *TRAMP $MIC-1$ <sup>-/-</sup>* мыши погибали на 5 недель раньше и имели большие по размерам опухоли предстательной железы по сравнению с *TRAMP*-мышами дикого типа (*TRAMP $MIC-1$ <sup>+/+</sup>*). Кроме того, в момент смерти выявились статистически значимые различия между числом мышей *TRAMP $MIC-1$ <sup>+/+</sup>* и *TRAMP $MIC-1$ <sup>-/-</sup>* с метастазами. На основании проведенных исследований авторы приходят к выводу, что нокаут гена *MIC-1/GDF15* приводит к увеличению опухолевого роста и числа метастазов, а также снижению выживания животных. Следовательно, *MIC-1/GDF15* принадлежит защитная роль на начальных этапах развития опухоли. Одной из основных причин противоопухолевого действия *GDF15* после повреждения ДНК принадлежит активация *p53* каскада генов, индуцирующих апоптоз [31].

Известно, что *DEC1* (Deleted in esophageal cancer 1) принадлежит к подсемейству основных факторов транскрипции *bHLH* и является регулятором циркадного ритма. *DEC1* определяется как маркер старения, так как имеет отношение к развитию предраковых опухолей. В то же время *DEC1* является мишенью семейства *p53*, а также опосредует арест клеточного цикла в стадии *G1* и ДНК-индуцированных повреждений клеток. Эктопическая экспрессия *DEC1* подавляет, тогда как нокадаун *DEC1* повышает ДНК-индуцированное повреждение, ведущее к апоптозу. Также доказано, что *DEC1* подавляет способность *p53* индуцировать действие *MIC-1*, но не другие проапоптотические факторы. Не исключено, что *DEC1*, в противоположность белкам индукторам апоптоза, регулирующим *MIC-1*, контролирует выживание клеток. Кроме того, *DEC1* подавляет ДНК-индуцированное повреждение клеточной гибели, смягчая *p53*-индукцию *MIC-1*. Следовательно, в ответ на повреждение ДНК активируется *p53* и активирует *DEC1*, который в свою очередь модулирует способность *p53* регулировать проапоптотические реакции *MIC-1*. Таким образом, *DEC1-p53-MIC-1* представляет собой уникальный механизм обратной связи для управления выживанием клеток [54].

Вероятно, определенную роль в антионкогенном действии *GDF15* играет его способность проявлять иммуномодулирующее действие. Так, увеличение концентрации *GDF15* в сыворотке крови при раке толстой кишки приводит к инфильтрации лимфоцитов и уменьшению размеров опухоли. Следовательно, *GDF15* может быть стимулятором противоопухолевого иммунного ответа за счет увеличения инфильтрирующих опухоль лейкоцитов [8].

В исследовании Roth и соавторов (2010) при злокачественной глиоме вводили *GDF15*-дефицитным сингенным мышам недостающий цитокин непосредственно в опухоль. При этом выявлено уменьшение размеров глиомы. Полученные данные авторы объяснили тем, что *GDF15* повышает восприимчивость клеток глиомы сингенных мышей к *NK*-лимфоцитам. Это свойство обеспечивает сокращение в естественных условиях размера опухоли и увеличение Т-клеточной инфильтрации глиомы [55].

Mimeault, Vatra (2010), указывают, что экспрессия *MIC-1* возрастает в раковых клетках, а его концентрация увеличивается в сыворотке крови при онкологических заболеваниях ЦНС, меланоме, раке легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, прямой кишки, простаты, эпителиальном раке груди и других его локализациях. При наличии внутричерепных опухолей содержание *MIC-1* повышается в спинномозговой жидкости. Авторы указывают, что во всех случаях имеется прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем *MIC-1* и прогнозом онкологических заболеваний. Более того, *MIC-1* может способствовать распространению, миграции, метастазированию опухолевых клеток и даже создавать препятствия при терапии рака, а также, будучи центральным регулятором аппетита, способствовать анорексии и потере веса на поздних стадиях заболевания. В то же время *MIC-1* способен на ранних стадиях препятствовать развитию рака, выступая в качестве белка супрессора опухоли, ингибируя её рост и стимулируя апоптоз раковых клеток [47].

#### **ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ *MIC-1/GDF15***

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии установлено, что пептиды *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, *Ala-Glu-Asp-Gly* эпигенетически регулируют содержание цитокинов, а также белков “молодости” (*GDF11*) и “старости”

**Таблица 1.** Возможные сайты связывания для пептидов *Lys-Glu*, *Glu-Asp-Arg*, *Ala-Glu-Asp-Gly* в промоторных участках гена *MIC-1/GDF15*

Регуляторный участок гена в диапазоне от –499 до 100 п.н. (кДНК 5'→3')	Ген <i>MIC-1/GDF15</i>
<p>CACCTCTCCAGTGAGAGTCTCAGTCCTTTTTTTTCCTGGTGAGGAAACAGGCATG<u>GCA- GAAGGCATGACACATCAAGGTTGCCCTTCCTGGTCCATCTAGCCCCTTCTCCTCT- GCTTCCTTTGTTTTTACCATCTTTAGCCTTTGACCCCAACCAAAAAGAGAAGAGAG- GAAATCCCATGGGCATAGACAGCCACCTCTAAACTCTTGTCTGGAATTTTTACATAG- ТААСААТГТСТTTTTTCTCCAAAAAGACTCCCAGGCTGGAATGGTGTCTCATATC- GAGGAAGAGGATACTGAGGCCAGAAATGTGCCCTAGCTTTACTAGGAGCGCCCCCA- CCTAAAGATCCTCCCCCTAAATACACCCCCAGACCCCGCCCAGCTGTGGTCATTG- GAGTGTTTACTCTGCAGGGAGGGGGAGGAGGGCGGGACTGAGCAGGCGGAGACG- GACAAAGTCCGGGGACTATAAAGGCCGGTCCGGCAGCATCTGGTCAGTCCCAGCTCA- GAGCCGCAACCTGCACAGCCATGCCCGGGCAAGAACTCAGGACGGTGAATGGCTCTCA- GATGCTCCTGGTGTGCTGGTGCTCTCGTGG</u></p>	<i>Homo sapiens</i>
<p>TCCAACCTGAGACTTAAATTTGGGGGAAAACGGTCAGAGATGAACATAATCCCAGAAC- CCCCTCTCACCGGCCAGGTGGCCACCATGCTGTGCCTCCTCACAGAGTGCAGATACCT- CAAAA<u>CTGCCACAGCTGCGATCCCAAGGGCGGTGCCACCTCTCTCCACATTGATCTT- TAAGAGTCAACCCCGTAGGCAAAGGGTCTGGAGCAAACAGGTAGTTCTGGGCAGT- GCATCAGGGGTGGGGCTTGGATCTGAGGAGGAGTGGTCTGGAATCAGTTTGGGGAG- GGTTCTGGGGGTGCATCCTGGTCTTGGACAAAGGAGATGGCGGGTGAAGACTTACCAT- GCACCTACCTTGTCTTACAGGGGGACATGGAGTAACCCTAGTCAGTCATTAACCTG- GAGTGACCCACAGGTCAGAGGCCACCCAGCAGTATGTAATACTGGGAGGGACCCCA- GCAGGAGCCCTTGATGACACCTGGTGGCCCTCCTTGCTCACTCCTGTCTTCCCCAGAG- GCCCTAACTACAGCCACTACCTTTTCAGGGCCCAGGCTGACCGTGGATGGGGCTCTG- GCACCTTCATCCTCCTCCTCCATC</u></p>	<i>Mus musculus</i> (mouse)
<p>GAAGCGACAACCTGTTTCGTACAGGGTTTTGAAGGATTGGTAGGAGTCCCACAGAG- GACACCGAAGAGGTGCAGTCCCTGATTTGTCTTATGTCCCAGCCATTTGGGCACG- GCTGTAATGTCTACTCCTGGGACACTGAGGCATAGGGGTGACTTGCCTGAACTTGC- CTTTTCTAGGTTTTCTTGGCTTACCTTTGATGGGGGTGGAGGGAGGAGGGAGGAGA- GAGGAGGAAAGAGAGAGGGAGAGAGTCTGGTCCCAAGAGGAAGGAAGAAGCCACT- TGAACCTCAGTCTGGACTCCATCACATGTTCTGTGGGGACGATCAGCCCTCACTCAGGTC- CCAGCCCGGGCGGTTTTCCCTCCCTCCACCCCTCCCCCTGCAGGAGCCCTGGGATTTCCCGC- CCGAATTAGCCTGGTCACCCGAGTTGGCATCGCACACGGGGCGGAGCGGACAGAGTC- CAGTGGGTATAAAGGCAGCTGCAGAGGGCTTAACTCAAAGACACACTCAGGACA- CAAGCGACATGGCCCCGCGCTCCAGGCCAGCCTCCAGGCGGCTCTCAACTGAG- GTTCTGCTGTTCTGCTGCTGTTGCTG</p>	

*Примечание:* курсивом с нижним подчеркиванием выделены сайты связывания для пептида *Lys-Glu*, жирным курсивом с нижним подчеркиванием – для пептида *Lys-Glu-Asp*, жирным шрифтом – для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*.

(*CCL11*, *GMBH-1*) [2, 35–38, 41, 63]. Вероятно, эти короткие пептиды содержат сайты связывания в промоторных зонах гена “предиктора смерти” *MIC-1/GDF15*, имеющего непосредственное отношение к различным заболеваниям у лиц пожилого и старческого возраста.

Для изучения сайтов связывания пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, *Ala-Glu-Asp-Gly* были использованы данные нуклеотидной последовательности промоторной зоны гена *MIC-1/GDF15*, которые были найдены с использованием поисковой системы Eukaryotic Promoter Database [15]. Полученные данные приведены в таблице.

Как видно из представленных данных в промоторе гена *MIC-1/GDF15* *H. sapiens* находится 10 сайтов связывания для пептида *Lys-Glu*, представленные последовательностями *GCAG* и *CGTC*, 2 сайтами – для *Lys-Glu-Asp* в виде последовательности *GGACGG* и *CCTGCC* и 4 для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*, представленных последовательностями *CTTTA* и *GAAAT*. Следует обратить внимание на то, что имеется общий сайт связывания (*GCAG*) для пептидов *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp*. В этом нет ничего удивительного, так как по своему строению они отличаются всего лишь на одну аминокислоту.

В 1 промоторе гена *MIC-1/GDF15 M. musculus* находится 6 сайтов связывания для пептида *Lys-Glu*, представленные последовательностями *GCAG* и *CGTC* и 1 для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*, представленных последовательностями *CTTTA* и *GAAAT*.

Во 2 промоторе гена *MIC-1/GDF15 M. musculus* находится 9 сайтов связывания для пептида *Lys-Glu*, представленные последовательностями *GCAG* и *CGTC* и 1 для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*, представленных последовательностями *CTTTA* и *GAAAT*.

Нашими прежними работами установлено, что короткие пептиды *Ala-Glu-Asp-Gly*, *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp* облают геропротекторным действием. Не исключено, что отчасти это влияние может быть обусловлено эпигенетической регуляцией, осуществляемой через ген *MIC-1/GDF15* и приводящей к снижению концентрации белка “предиктора смерти”. Этим же действием может быть объяснено положительное влияние указанных пептидов при заболеваниях центральной и сердечно-сосудистой систем, а также при наличии злокачественных образований [2, 35–38, 41, 63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами данные литературы свидетельствуют о чрезвычайно важной роли, которую играет цитокин *MIC-1/GDF15* в условиях нормы и патологии. От его концентрации зависит течение многих физиологических процессов. В частности, в ЦНС в процессе раннего онтогенеза *MIC-1/GDF15* может оказывать влияние на развитие нейронов и глиальных клеток. Предполагается, что при его участии осуществляется регулирование мезенхимально-эпителиальных взаимодействий. Цитокин *MIC-1/GDF15* принимает непосредственное участие в поддержании гомеостаза ткани, способствует процессам репарации интенсивных травм, управляя поведением клеток, а также модулирует адаптивную реакцию клеточного стресса при воспалении. Кроме того, *MIC-1/GDF15* является центральным регулятором аппетита.

В то же время при многих патологических состояниях, в том числе при различных заболеваниях ЦНС, сердечно-сосудистой системы, дыхательного аппарата, тромбозах и др., гиперэкспрессия *MIC-1/GDF15* играет решающую роль в возникновении тяжелых осложнений и летальных исходов. При онкологических заболеваниях на начальных этапах *MIC-1/GDF15* может препятствовать развитию опухолевого процес-

са. Однако по мере разрастания опухоли *MIC-1/GDF15* способствует пролиферации и метастазированию раковых клеток. Увеличение концентрации *MIC-1/GDF15* приводят к нарушениям функции ЦНС. В частности, существует тесная взаимосвязь между уровнем *MIC-1/GDF15* и нарушением когнитивных функций у людей пожилого и старческого возраста.

Высокая корреляция между уровнем *MIC-1/GDF15*, осложнениями и летальными исходами, независимо от причин их вызвавших, позволили ряду исследователей [10–12, 17–18, 68] назвать этот цитокин “предиктором смерти”.

Поиск веществ, способных нормализовать функции *MIC-1/GDF15*, может привести к более благоприятному исходу многих заболеваний, а также к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни. В частности, на эту роль могут претендовать пептиды *Lys-Glu*, *Glu-Asp-Arg* и *Ala-Glu-Asp-Gly*, к которым имеются сайты связывания в промоторе гена *MIC-1/GDF15*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Altena R., Fehrmann R.S., Boer H. et al.* Growth Differentiation Factor 15 (*GDF-15*) Plasma Levels Increase during Bleomycin- and Cisplatin-Based Treatment of Testicular Cancer Patients and Relate to Endothelial Damage // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 1. P. 1–15.
2. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh.* Peptide bioregulation of aging: results and prospects // *Biogerontology*. 2010. № 11. P. 139–149.
3. *Baek S.J., Okazaki R., Lee S.H. et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 over expression in transgenic mice suppresses intestinal neoplasia // *Gastroenterology*. 2006. V. 131. P. 1553–1560.
4. *Bonaterrea G.A., Zugel S., Thogersen J. et al.* Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury // *J Am Heart Assoc*. 2012. V. 1. № 6. P. 1–14.
5. *Bootcov M.R., Bauskin A.R., Valenzuela S.M. et al.* *MIC-1*, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the *TGF-β* superfamily // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997. V. 94. P. 11514–11519.
6. *Boyle G.M., Pedley J., Martyn A.C. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 is overexpressed in malignant melanoma and is associated with tumorigenicity // *J. Invest Dermatol*. 2009. V. 129. P. 383–391.
7. *Brown D.A., Breit S.N., Buring J. et al.* Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: A nested case-control study // *Lancet*. 2002. V. 359. P. 2159–2163.

8. *Brown D.A., Ward R.L., Buckhaults P. et al.* MIC-1 serum level and genotype: associations with progress and prognosis of colorectal carcinoma // *Clin Cancer Res.* 2003. V. 9. P. 2642–2650.
9. *Carrillo-García C., Prochnow S., Simeonova I.K. et al.* Growth/differentiation factor 15 promotes *EGFR* signalling, and regulates proliferation and migration in the hippocampus of neonatal and young adult mice // *Development.* 2014 V. 141. № 4. P. 773–783.
10. *Corre J., Hebraud B., Bourin P.* Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role // *Stem Cells Transl Med.* 2013. V. 12. P. 946–952.
11. *Corre J., Labat E., Espagnol N. et al.* Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor *GDF15* secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma // *Cancer Res.* 2012. V. 72. P. 1395–1406.
12. *Corre J., Mahtouk K., Attal M. et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma // *Leukemia.* 2007. V. 21. № 5. P. 1079–1088.
13. *Daniels L.B., Clopton P., Laughlin G.A. et al.* Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study // *Circulation.* 2011. V. 123. P. 2101–2110.
14. *Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Hernandez-Baldomero I.F. et al.* Change in growth differentiation factor 15, but not C-reactive protein, independently predicts major cardiac events in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome // *Mediators Inflamm.* 2014. V. 2014. P. 1–5.
15. *Dreos R., Ambrosini G., Cavin P. et al.* EPD and EPDnew, high-quality promoter resources in the next-generation sequencing era // *Nucleic acids research.* 2013. V. 41. P. 157–164.
16. *Duran L., Kayhan S., Guzel A. et al.* The prognostic values of GDF-15 in comparison with NT-proBNP in patients with normotensive acute pulmonary embolism // *Clin Lab.* 2014. V. 60. № 8. P. 1365–1371.
17. *Eggers K.M., Kempf T., Allhoff T. et al.* Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain // *Eur Heart J.* 2008. V. 29. P. 2327–2335.
18. *Eggers K.M., Kempf T., Wallentin L. et al.* Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals // *Clin Chem.* 2013. V. 59. № 7. P. 1091–1098.
19. *Eling T.E., Baek S.J., Shim M. et al.* NSAID activated gene (*NAG-1*), a modulator of tumorigenesis // *J. Biochem. Mol. Biol.* 2006. V. 39. P. 649–655.
20. *Fairlie W.D., Zhang H., Brown P.K. et al.* Expression of a *TGF*-beta superfamily protein, macrophage inhibitory cytokine-1, in the yeast *Pichia pastoris* // *Gene.* 2000. V. 254. P. 67–76.
21. *Foley P.W., Stegemann B., Ng K. et al.* Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy // *Eur Heart J.* 2009. V. 30. P. 2749–2757.
22. *Fuchs T., Trollor J.N., Crawford J. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 is associated with cognitive impairment and predicts cognitive decline – the Sydney Memory and Aging Study // *Aging Cell.* 2013. V. 12. № 5. P. 882–889.
23. *Fuernau G., Poenisch C., Eitel I. et al.* Growth-differentiation factor 15 and osteoprotegerin in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial // *Eur. J. Heart. Fail.* 2014. V. 16. № 8. P. 880–887.
24. *Gaggin H.K., Januzzi J.L. Jr.* Biomarkers and diagnostics in heart failure // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1832. № 12. P. 2442–2450.
25. *Gopal D.M., Larson M.G., Januzzi J.L. et al.* Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community // *Clin. Chem.* 2014. V. 60. № 11. P. 1402–1408.
26. *Harding P., Yang X.P., Yang J. et al.* Gene expression profiling of dilated cardiomyopathy in older male EP4 knockout mice // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2010. V. 298. № 2. P. H623-H632.
27. *Hromas R., Hufford M., Sutton J. et al.* PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein // *Biochim Biophys Acta.* 1997. V. 1354. P. 40–44.
28. *Hsiao E.C., Koniaris L.G., Zimmers-Koniaris T. et al.* Characterization of Growth-Differentiation Factor 15, a Transforming Growth Factor  $\beta$  Superfamily Member Induced following Liver Injury // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. № 10. P. 3742–3751.
29. *Huang C.Y., Beer T.M., Higano C.S. et al.* Molecular alterations in prostate carcinomas that associate with in vivo exposure to chemotherapy: identification of a cytoprotective mechanism involving growth differentiation factor 15 // *Clin. Cancer Res.* 2007. V. 13. P. 5825–5833.
30. *Huh S.J., Chung C.Y., Sharma A. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 regulates melanoma vascular development // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 176. P. 2948–2957.
31. *Husaini Y., Lockwood G.P., Nguyen T.V. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 (*MIC-1/GDF15*) gene deletion promotes cancer growth in tramp prostate cancer prone mice // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 2. P. 1–12.
32. *Johnen H., Kuffner T., Brown D.A. et al.* Increased expression of the *TGF*-b superfamily cytokine *MIC-1/GDF15* protects ApoE(–/–) mice from the development of atherosclerosis // *Cardiovasc Pathol.* 2012. V. 21. P. 499–505.

33. *Johnen H., Lin S., Kuffner T., Brown D.A. et al.* Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1 // *Nat. Med.* 2007. V. 13. P. 1333–1340.
34. *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. V. 98. № 3. P. 351–360.
35. *Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. et al.* Short Cell-Penetrating Peptides: A Model of Interactions with Gene Promoter Sites // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013. V. 154. N. 3. P. 403–408.
36. *Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F. et al.* Peptide regulation of gene expression and protein synthesis in bronchial epithelium // *Lung.* 2014. V. 192. Iss. 5. P. 781–791.
37. *Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A.* Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Communication 1. Results of experimental studies // *Adv. Gerontol.* 2012. V. 25. № 4. P. 696–708.
38. *Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A.* Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Message 2. Clinical studies results // *Adv. Gerontol.* 2013. V. 26. № 1. P. 20–37.
39. *Kim K.K., Lee J.J., Yang Y. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 activates AKT and ERK-1/2 via the transactivation of ErbB2 in human breast and gastric cancer cells // *Carcinogenesis.* 2008. V. 29. P. 704–712.
40. *Koopmann J., Buckhaults P., Brown D.A. et al.* Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers // *Clin Cancer Res.* 2004. V. 10. № 6. P. 2386–2392.
41. *Kuznik B.I., Linkova N.S., Tarnovskaya S.I. et al.* Cytokines and regulatory peptides: age-related changes, atherosclerosis, and thrombotic diseases // *Adv Gerontol.* 2013. V. 26. № 1. P. 38–51.
42. *Lee D.H., Yang Y., Lee S.J. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 induces the invasiveness of gastric cancer cells by up-regulating the urokinase-type plasminogen activator system // *Cancer Res.* 2003. V. 63. P. 4648–4655.
43. *Lee Y., Gajdosik M.S., Josic D. et al.* Secretome analysis of an osteogenic prostate tumor identifies complex signaling networks mediating cross-talk of cancer and stromal cells within the tumor microenvironment // *Mol. Cell. Proteomics.* 2014. V. 14. № 3. P. 471–483.
44. *Li P.X., Wong J., Ayed A. et al.* Placental transforming growth factor-beta is a downstream mediator of the growth arrest and apoptotic response of tumor cells to DNA damage and p53 overexpression // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 20127–20135.
45. *Liu T., Bauskin A.R., Zaunders J. et al.* Macrophage inhibitory cytokine 1 reduces cell adhesion and induces apoptosis in prostate cancer cells // *Cancer Res.* 2003. V. 63. P. 5034–5040.
46. *Lu Z., Yang L., Yu J. et al.* Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: what is their clinical significance // *PLoS One.* 2014. V. 9. Iss. 2. P. 1–9.
47. *Mimeault M., Batra S.K.* Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer // *J. Cell. Physiol.* 2010. V. 224. № 3. P. 626–635.
48. *Moore A.G., Brown D.A., Fairlie W.D. et al.* The transforming growth factor- $\beta$  superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85. P. 4781–4788.
49. *Nickel N., Kempf T., Tapken H. et al.* Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2008. V. 178. № 5. P. 534–541.
50. *Norozi K., Buchhorn R., Yasin A. et al.* Growth differentiation factor 15: An additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects // *Am. Heart J.* 2011. V. 162. № 1. P. 131–135.
51. *Paralkar V.M., Vail A.L., Grasser W.A. et al.* Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein family // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. № 22. P. 13760–13767.
52. *Park Y.J., Lee H., Lee J.H.* Macrophage inhibitory cytokine-1 transactivates ErbB family receptors via the activation of Src in SK-BR-3 human breast cancer cells // *BMB Rep.* 2010. V. 43. P. 91–96.
53. *Proutski I., Stevenson L., Allen W.L. et al.* Prostate-derived factor – a novel inhibitor of drug-induced cell death in colon cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* 2009. V. 8. P. 2566–2574.
54. *Qian Y., Jung Y.S., Chen X.* Differentiated embryochondrocyte expressed gene 1 regulates p53-dependent cell survival versus cell death through macrophage inhibitory cytokine-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. № 28. P. 11300–11305.
55. *Roth P., Junker M., Tritschler I. et al.* GDF-15 contributes to proliferation and immune escape of malignant gliomas // *Clin Cancer Res.* 2010. V. 16. P. 3851–3859.
56. *Schober A., Bottner M., Strelau J. et al.* Expression of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in the perinatal, adult, and injured rat brain // *J. Comp. Neurol.* 2001. Vol. 439. P. 32–45.
57. *Senapati S., Rachagani S., Chaudhary K. et al.* Overexpression of macrophage inhibitory cytokine-1 induces metastasis of human prostate cancer cells

- through the FAK-RhoA signaling pathway // *Oncogene*. 2010. V. 29. P. 1293–1302.
58. *Shnaper S., Desbaillets I., Brown D.A. et al.* Elevated levels of MIC-1/GDF15 in the cerebrospinal fluid of patients are associated with glioblastoma and worse outcome // *Int. J. Cancer*. 2009. V. 125. № 11. P. 2624–2630.
59. *Strelau J., Bottner M., Lingor P. et al.* GDF15/MIC-1 a novel member of the TGF-beta superfamily // *J. Neural. Transm. Suppl.* 2000. V. 60. P. 273–276.
60. *Strelau J., Strzelczyk A., Rusu P. et al.* Progressive postnatal motoneuron loss in mice lacking GDF-15 // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 13640–13648.
61. *Tsai V.W., Macia L., Johnen H. et al.* TGF-b Superfamily Cytokine MIC-1/GDF15 Is a Physiological Appetite and Body Weight Regulator // *PLoS One*. 2013. V. 8. Iss. 2. P. e55174.
62. *Tsai V.W., Manandhar R., Jorgensen S.B. et al.* The anorectic actions of the TGFβ cytokine MIC-1/GDF15 require an intact brainstem area postrema and nucleus of the solitary tract // *PLoS One*. 2014. V. 9. Iss. 6. P. e100370.
63. *Tut'yan V.A., Khavinson V.Kh., Malinin V.V.* Physiological Role of Short Peptides in Nutrition // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003. V. 135. № 1. P. 1–5.
64. *Unal B., Alan S., Bassorgun C.I. et al.* The divergent roles of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in benign and malignant skin pathologies // *Arch. Dermatol Res.* 2015.
65. *Wakchoure S., Swain T.M., Hentunen T.A. et al.* Expression of macrophage inhibitory cytokine-1 in prostate cancer bone metastases induces osteoclast activation and weight loss // *Prostate*. 2009. V. 69. P. 652–661.
66. *Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al.* Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation*. 2014. V. 130. № 21. P. 1847–1858.
67. *Wang C.Y., Huang A.Q., Zhou M.H. et al.* GDF15 regulates Kv2.1-mediated outward K<sup>+</sup> current through the Akt/mTOR signalling pathway in rat cerebellar granule cells // *Biochem. J.* 2014. V. 460. № 1. P. 35–47.
68. *Wiklund F.E., Bennet A.M., Magnusson P.K. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality // *Aging. Cell*. 2010. V. 9. № 6. P. 1057–1064.
69. *Wollert K.C., Kempf T.* Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update // *Curr. Heart. Fail. Rep.* 2012. V. 9. P. 337–345.
70. *Wollert K.C., Kempf T., Peter T. et al.* Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome // *Circulation*. 2007. V. 115. P. 962–971.
71. *Xanthakis V., Enserro D.M., Murabito J.M. 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. V. 130. № 19. P. 1676–1683.
72. *Xu J., Kimball T.R., Lorenz J.N. et al.* GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation // *Circ. Res.* 2006. V. 98. P. 342–350.
73. *Yamaguchi K., Lee S.H., Eling T.E. et al.* Identification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene (NAG-1) as a novel downstream target of phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3β pathway // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 49617–49623.

Поступила в редакцию  
1.02.2015 г.

## The Role of Cytokines MIC-1/GDF15 in Development of the Old Age Disease

V. Kh. Khavinson<sup>1,2,3</sup>, B. I. Kuznik<sup>5</sup>, N. S. Linkova<sup>1,2,4</sup>, N. V. Kolchina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg

<sup>2</sup>Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

<sup>3</sup>Mechnikov North West State Medical University, St. Petersburg

<sup>4</sup>Peter the Great St. Petersburg State Polytechnical University, St. Petersburg

<sup>5</sup>Chita State Medical Academy, Chita

This review provides information about the structure and basic functions of the cytokine MIC-1/GDF15. MIC-1/GDF15 is normally contained not only in blood, but also expressed on cells of reproductive and nervous system. Its concentration increases in various diseases of the central nervous system, cardiovascular system, thromboembolism, malignant tumors and other pathological conditions, the most common in the elderly. It was demonstrated that the correlation between the level of MIC-1/GDF15 and the severity of the pathological process, disease prognosis, including fatalities, therefore it was named “predictor of death”.

In gene promoter MIC-1/GDF15 was detected geroprotective binding sites for peptides *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, and *Ala-Glu-Asp-Gly*. Probably, these peptides regulate the synthesis of MIC-1/GDF15, whereby its geroprotective effect may be accounted.

**Key words:** MIC-1/GDF15, short peptides, age-related pathology.