

В. Х. Хавинсон^{1, 2}, Б. И. Кузник^{3, 4}, Г. А. Рыжак², Н. С. Линькова^{2, 5},
Л. С. Козина¹, Т. С. Салль²

«БЕЛОК СТАРОСТИ» *CCL11*, «БЕЛОК МОЛОДОСТИ» *GDF11* И ИХ РОЛЬ В ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: miauu@yandex.ru; ³ Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39А; ⁴ Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038 Чита, ул. Коханского, 13; ⁵ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

В обзоре приведены новейшие данные литературы о структуре и функциях «белка старости» — *CCL11* и «белка молодости» — *GDF11*. Показано, что хемокин *CCL11* при введении молодым животным приводит к дегенеративным изменениям в ЦНС, нарушает течение когнитивных функций, препятствует регенерации тканей. Содержание *CCL11* резко возрастает при шизофрении, болезни Альцгеймера, нейровоспалительных расстройствах, церебральной малярии, наркомании, а также при атеросклерозе, пародонтозе, макулодистрофии, онкологических и других заболеваниях. В противоположность *CCL11*, дифференцировочный фактор роста 11 (*GDF11*) при введении старым мышам ликвидирует возрастную гипертрофию сердца, повышает мышечный тонус, препятствует дегенеративным изменениям в ЦНС, улучшает течение когнитивных функций и усиливает регенерацию тканей. Его концентрация уменьшается при сердечно-сосудистой патологии, остеопорозе и других «заболеваниях пожилого возраста». В то же время, чем выше в крови уровень *GDF11*, тем легче протекают инфаркты миокарда, инсульты и другие возрастные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гетерогенный парабиоз, «белки молодости и старости» *CCL11* и *GDF11*, когнитивные функции, возрастные заболевания

В 2011 г. в журнале «Nature» были опубликованы результаты работы, выполненной коллективом сотрудников Школы медицины Стэнфордского университета (Stanford University School of Medicine) под руководством Т. Wyss-Coray, в которой сообщалось, что в крови старых мышей находятся вещества, ускоряющие процессы старения. Применяв метод гетерогенного парабиоза (создание общего кровообращения у старых и молодых мышей), авторы работы показали, что кровь старых особей вызывает в разных ЦНС молодых животных дегенерацию нейронов. Было установлено, что одним из таких соединений является хемокин

CCL11 (эотаксин-1), состоящий из 74 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 7,4 кДа. Под его воздействием у молодых животных в зубчатой извилине снижалось число нейронов и нарушались когнитивные функции. Проведя исследования на людях 20–90 лет, авторы статьи обнаружили, что по мере старения концентрация хемокина *CCL11* в крови и спинномозговой жидкости значительно возрастает [48].

В дальнейшем было установлено, что у людей 40–80 лет по сравнению с молодыми людьми содержание *CCL11*, интерферона- γ (*IFN\gamma*), хемотаксических белков (*MIG*, *IP-10*) и рецептора *TNF-\alpha* в крови увеличивается. Одновременно в старшей возрастной группе было отмечено значительное снижение основного регулятора роста и дифференцировки эндотелия — *EGF* (epidermal growth factor) и его рецептора (*REGF*). На основании полученных данных было высказано предположение, что посредником в развитии дисфункции нервных клеток у молодых животных, которым вводили *CCL11*, и у старых людей является трансформирующий фактор роста β (*TGF-\beta*), уровень которого снижается при старении [31].

Вскоре после открытия *CCL11*, группа американских ученых [29], применив метод гетерогенного парабиоза, обнаружила, что под воздействием крови молодых мышей у старых особей, страдающих кардиальной гипертрофией, полностью ликвидируются симптомы заболевания. При этом было отмечено уменьшение размеров кардиомиоцитов и увеличение их поперечной исчерченности. В крови молодых мышей был выявлен дифференцировочный фактор роста-11 (growth differentiation factor-11, *GDF11*), относящийся к суперсемейству трансформирующего фактора роста β (transforming

growth factor- β — *TGF- β*), содержание которого с возрастом уменьшается.

В настоящее время получен рекомбинантный *GDF11* (*rGDF11*) с молекулярной массой 25 кДа, действие которого напоминает эффекты, выявленные при переливании крови или плазмы от молодых мышей старым. В частности, при введении старым мышам *rGDF11* проявлялся выраженный геропротекторный эффект, а также усиливалась сократительная способность сердца и скелетной мускулатуры. После введения *rGDF11* старым мышам у них повышалась выносливость при физической нагрузке, они легче переносили большие дозы лактата и заражение вирусом гриппа [43].

GDF11 более чем на 94 % содержит структуры, характерные для миостатина (*GDF8*), что во многом определяет сходство их функций; в то же время, *GDF11* обладает свойствами, нехарактерными для миостатина. Вместе с тем, в кристаллической структуре *GDF11* сохранены все особенности, присущие факторам семейства *TGF- β* [35].

***CCL11*, когнитивные функции, нейрогенные расстройства и возрастные заболевания**

Установлено, что концентрация белка *CCL11* повышается в крови и цереброспинальной жидкости у больных шизофренией [18] и болезнью Альцгеймера [24, 26]. Более того, чем выше было содержание *CCL11* в крови, тем раньше проявлялись у лиц, предрасположенных к болезни Альцгеймера, первые признаки данной патологии [26]. Оказалось, что *CCL11* не только нарушает функции гиппокампа и способствует ухудшению кратковременной и долговременной памяти, но и способствует развитию депрессии у пожилых людей [46].

В работе В. Parajuli и соавт. (2015) показано, что концентрация *CCL11* возрастает в плазме и спинномозговой жидкости (*CSF*) у больных с нейровоспалительными расстройствами, включая рассеянный склероз, благодаря чему подавляется нейрогенез и ухудшается память. Оказалось, что активированные астроциты секретируют *CCL11*, тогда как микроглия экспрессирует, преимущественно, *CCL11*-рецепторы. При этом *CCL11* способствует миграции и активации клеток микроглии, в результате чего усиливается синтез и выделение реактивно-оксигенной субстанции — никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы-1 (*NOX-1*), обладающей цитотоксическим свойством. Приведенные данные свидетельствуют о

том, что *CCL11*, освобождая из стимулированных астроцитов триггеры оксидативного стресса, приводит к активации в микроглии белка *NOX-1* и стимулирует глутамат-опосредованную нейротоксичность, играющую важную роль в патогенезе различных неврологических расстройств [36]. Анализ представленных данных привел к идее использования терапевтических средств, направленных на нейтрализацию деятельности *CCL11*, для предотвращения психических расстройств у людей пожилого и старческого возраста [46].

Известно, что каннабис, будучи наиболее широко используемым рекреационным наркотиком, одновременно может являться одним из факторов, способствующих развитию шизофрении. Установлено, что употребление каннабиса увеличивает содержание *CCL11* в плазме; однако, если его прием прекращается, то уровень *CCL11* возвращается к норме [18].

Когнитивные дисфункции являются ведущим признаком церебральной малярии. Существует гипотеза, что нейрогенез у взрослых играет существенную роль в обучении и памяти, и эти процессы способны регулироваться иммунной системой. Не исключено, что ухудшение памяти, сопровождающее церебральные дисфункции во время острой фазы церебральной малярии, обусловлено нарушениями в нейрогенезе гиппокампа и опосредовано дисрегулирующим действием иммунного ответа. В опытах, проведенных A.S. de Miranda и соавт. (2015), мыши *C57Bl/6* были заражены *Plasmodium berghei ANKA* (*PbA*). У *PbA*-инфицированных мышей на 5-й день после заражения было отмечено ухудшение долгосрочной памяти. Одновременно происходит апоптоз клеток, иммунопозитивных к дублекортину (*DCX*), в зубчатой извилине у мышей с церебральной малярией. Параллельно с апоптозом нейронов в зубчатой извилине, в гиппокампе и лобной коре повышался уровень провоспалительных цитокинов — *IL-6*, *TNF- α* , *IFN γ* , а также возрастала концентрация *CCL11*. Проведенные эксперименты позволили выявить потенциальных посредников ухудшения памяти при наличии церебральной малярии, среди которых важную роль играет *CCL11* [32]. Содержание *CCL11* у пациентов с болезнью Паркинсона существенно не меняется [42].

Известно, что система иммунитета оказывает существенное влияние на функции мозга. Однако в пределах здоровой паренхимы ЦНС практически не происходит взаимодействия нейронов и глиальных клеток, с одной стороны, и *T*-лимфоцитов —

с другой. Оказалось, что эпителиальные слои сосудистого сплетения в мозге заполняются $CD4^+$ лимфоцитами (T -хелперами 2-го типа— $Th2$), способными взаимодействовать с T -клеточными рецепторами, являющимися антигенами ЦНС. С возрастом цитокиновый баланс в ЦНС смещается в пользу веществ, продуцируемых $Th2$. Если в сосудистое сплетение хориоидеи у старых мышей, у которых отмечается снижение $IFN\gamma$, вводить $IL-4$, производимый $Th2$, то эпителий сосудистого сплетения начинает усиленно синтезировать $CCL11$, что приводит к когнитивной дисфункции. Частичное восстановление когнитивных способностей у старых мышей происходит при ликвидации лимфопении, сопровождаемой распространением T -клеток памяти, что одновременно коррелирует с восстановлением коэффициента $IL-4/INF\gamma$ в сосудистом сплетении и модуляцией экспрессии генов, обеспечивающих пластичность гиппокампа. Следовательно, содержание $CCL11$ в эпителии сосудистого сплетения зависит от активности периферической иммунной системы, приводящей к негативными эффектам в головном мозге при его старении [11].

На уровень синтеза $CCL1$ в головном мозге оказывает влияние физическая нагрузка. Е. Lezi и соавт. (2014) исследовали, как влияют физические упражнения у взрослых мышей на функции мозга, течение воспалительных реакций и нейрогенез. После 8 нед упражнений на беговой дорожке, приводящих к увеличению концентрации лактата выше пороговых величин, у старых мышей линии $C57BL/6$ в гиппокампе усиливалась экспрессия гена фактора роста эндотелия сосудов (*Vascular endothelial growth factor* — $VEGF-A$). При этом экспрессия гена и концентрация белка DCX в головном мозгу, а также содержание мозгового нейротрофического фактора ($BDNF$, *brain-derived neurotrophic factor*) и $TNF-\alpha$ в плазме мышей остались неизменными. У мышей контрольной группы и у экспериментальных животных, подвергнутых физической нагрузке на беговой дорожке на протяжении 8 нед, в крови повышалась концентрация $CCL11$. Одновременно у таких животных наблюдали отрицательную корреляцию между уровнем $CCL11$ в плазме и экспрессией гена DCX в гиппокампе. Физическая нагрузка ослабляла эту корреляцию. Полученные данные указывают, что чем больше после физической нагрузки возрастает концентрация лактата, тем сильнее у старых мышей экспрессируется ген $VEGF-A$, что сопровождается поддержкой нейрогенеза. Эти данные

указывают на связь системного воспаления с концентрацией $CCL11$ и свидетельствуют о том, что последний подавляет нейрогенез гиппокампа. В то же время, физическая нагрузка, приводящая к повышению уровня лактата выше пороговой величины, стимулирует функции мозга при его старении и нивелирует отрицательное влияние $CCL11$ на нейрогенез [28]. В тканях глаза $CCL11$ принимает участие в разрастании макулы, способствуя развитию возрастной макулярной дегенерации. Этот процесс осуществляется при участии рецептора $CCR3$ и сопровождается усилением ангиогенеза [45].

В исследовании R. P. Salcedo и соавт. (2001) показано, что $CCL1$ имеет отношение к развитию и реконструкции кровеносных сосудов. Под его воздействием индуцируется хемотаксис эндотелия микрососудов. Эта реакция осуществляется при непосредственном участии рецептора $CCR3$ и не зависит от эозинофильной инфильтрации [41]. В то же время, у человека в клетках гладких мышц ($SMCs$) атеромы выявлена гиперэкспрессия белка $CCL11$, тогда как в здоровых сосудах людей эта реакция слабо выражена. Экспрессия мРНК $CCL11$ возрастает в $SMCs$ в аллотрансплантатах аорты крыс, подвергнутых длительной ишемии. На основании полученных данных высказано предположение, что $CCL11$ принимает участие в развитии атеросклероза [10, 14].

Хемокин $CCL11$ является фактором хемотаксиса эозинофилов. При воспалении дыхательных путей, лимфоме Ходжкина, метаболическом синдроме и ИБС, экспрессия $CCL11$ возрастает. Увеличение уровня $CCL11$ также ассоциируется с патологией ЖКТ. Хотя до сих пор неизвестна этиология воспалительных заболеваний кишечника, $CCL11$ может играть ключевую роль в развитии воспаления слизистой оболочки органов ЖКТ [50].

Одним из наиболее частых заболеваний ротовой полости у людей пожилого возраста является патология пародонта. Y. Hosokawa и соавт. (2016) провели исследования для выяснения, как воздействует $IL-4$ на концентрацию $CCL11$, являющимся хемокином для $Th2$ в клетках периодонтальной связки человека. Оказалось, что $IL-4$ при заболеваниях пародонта усиливает миграцию $Th2$ и увеличивает синтез $CCL11$ в периодонтальной связке [23].

Установлено, что $CCL11$ (эотаксин-1), $CCL24$ (эотаксин-2) и $CCL26$ (эотаксин-3) участвуют в дифференцировке и миграции эозинофилов

из костного мозга в ткани. Экспрессия *CCL11* и *CCL24* в ЖКТ у здоровых людей оказалась выше, чем в других тканях, и возрастала при воспалительных заболеваниях и аллергических реакциях, при которых эозинофилы функционируют как эффекторные клетки. Вместе с тем, при аденокарциноме прямой кишки и раке простаты содержание эозинофилов в тканях уменьшается, тогда как концентрация *CCL11* повышается. Более того, увеличение в плазме крови уровня *CCL11* и *CCL24* рассматривают в качестве онкомаркеров [7, 16].

К. Johner и соавт. (2005) показали, что при карциноме почки не только повышается содержание *CCL11* в крови, но и резко возрастает экспрессия его рецептора *CCR3*. Присутствие *CCR3* в образцах опухолей коррелировало со степенью их злокачественности. Полученные данные позволили сделать заключение, что *CCL11* может способствовать пролиферации *CCR3*⁺ карциномы почки [22].

Концентрация *CCL11* в крови у больных раком яичников была ниже по сравнению с ней же у здоровых женщин. У пациенток с ранней стадией заболевания содержание *CCL11* было снижено по сравнению с терминальной. В то же время, уровень *CCL11* в плазме не коррелировал с гистологическим анализом злокачественности опухоли яичников. Вместе с тем, чем ниже содержание *CCL11* в крови в послеоперационном периоде, тем лучше прогноз безрецидивного выживания больных на протяжении последующих трех лет [27]. Уровень *CCL11* в плазме у женщин в постменопаузе, страдающих раком молочной железы, легких, толстой кишки, поджелудочной железы, по сравнению с уровнем у здоровых людей и больных раком яичников и эндометрия был повышен. По мнению V. Levina и соавт. (2009), эти данные объясняются тем, что *CCL11* играет важную роль в развитии онкологических заболеваний репродуктивной системы женщин.

В опытах *in vitro* показано, что карцинома яичников не только экспрессирует хемокиновые рецепторы *CCR2*, *CCR3* и *CCR5*, но и связывает *CCL11*. Стимулирующее действие *CCL11* на рост опухолей яичника, вероятно, связано с активацией внеклеточной регулируемой киназы 1/2, *MAK1*, *STAT3*, а также с увеличением продукции *IL-8*, *VEGF*, *FGF*, *PDGF-BB*. Этому процессу может способствовать адгезия опухолевых клеток к эндотелию (маркер *ICAM*) и ангиогенез (маркер *VEGF*). Ингибирование сигнализации *CCL11* комбинацией нейтрализующих антител к лиганду

и его рецепторам значительно повышает чувствительность клеток карциномы яичников к противоопухолевому препарату цисплатину [27].

Согласно данным Н. Cho и соавт. (2016), иммуногистохимическое окрашивание на *CCL11* в железистых клетках при дисплазии оказалось значительным. Сочетание иммунопозитивных и иммуноотрицательных к *CCL11* участков окрашивания было отмечено в случаях дисплазии с признаками малигнизации. Стромальные *CCL11*⁺ клетки часто встречали при аденокарциноме. Экспрессия *CCL11* возрастала с прогрессированием опухоли [15].

Известно, что неходжкинская лимфома является частым осложнением синдрома Шегрена. Оказалось, что у пациентов с неходжкинской лимфомой, по сравнению с больными с синдромом Шегрена без лимфомы, уровень *CCL11* был повышен. Кроме того, экспрессия *CCL11* положительно коррелировала с титром ревматоидного фактора и содержанием $\beta 2$ -микроглобулина. Полученные данные свидетельствуют о связи между экспрессией *CCL11* и развитием неходжкинской лимфомы [33].

У мышей с генетическим нарушением сигнального пути ингибитора бета-субъединицы ингибитора киназы ядерного фактора каппа-бета (*Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase Subunit Beta*, *IKK β*) наблюдали более быстрый рост меланомы кожи и опухоли легких. В модели аллотрансплантата *BRAF(V600E/PTEN(-/-))* отсутствие *IKK β* в макрофагах привело к уменьшению миграции миелоидных клеток в опухоли, снижению экспрессии молекул *MHC* класса II и усилению продукции хемокина *CCL11*, что негативно отразилось на созревании дендритных клеток. Увеличение концентрации *CCL11* в плазме и тканях опосредованно подавляло дифференцировку дендритных клеток в микроокружении опухоли, усиливало активность *T*-хелперов и подавляло влияние *CD8*⁺ цитотоксических *T*-лимфоцитов на лизис клеток опухоли. В то же время, у мышей с нормальным сигнальным путем *NF- κ B*-регулируемая киназа *IKK β* противоопухолевый иммунитет был повышен и наблюдали уменьшение роста меланомы [51].

Известно, что основным белком системы гемостаза, способным переводить фибриноген в фибрин, является фактор IIa (тромбин). Кроме того, тромбин влияет на состояние врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2, 3]. Установлено, что воздействие тромбина на гладкомышечные клетки аорты человека сопровождается усилением транс-

крипции гена *CCL11* и увеличением секреции белка *CCL11*. Воздействие на гладкомышечные клетки аорты человека тромбина или ингибитора киназы протеина С (*GF109230X*), а также ингибитора киназы *Raf-1* (*GW5074*) тормозит фосфорилирование *ERK1/2*. Фосфорилирование *Akt* и экспрессия *CCL11*, вызванные тромбином, снижались под действием токсина коклюша, ингибитора рецепторов G-белков и специфического ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (*PI3K*). Кроме того, индуцированный тромбином синтез *CCL11* значительно ослаблял фармакологическое ингибирование *Akt* и *MEK*, фосфорилирующих *ERK1/2*. Таким образом, вызванное тромбином усиление экспрессии *CCL11* в гладкомышечных клетках аорты человека осуществляется через *PKC/Raf-1/ERK1/2* и рецепторы/*PI3K/Akt* [21].

Известно, что тромбин не только принимает участие в гемостазе, но и способствует ревазуляризации сосудов. На основании приведенных данных, можно заключить, что ангиотропное действие тромбина обусловлено непосредственным влиянием *CCL11*, осуществляющим функции ремоделирования сосудов через разные сигнальные пути [21].

В противоположность тромбину, тромбомодулин, являясь активатором антикоагулянта протеина С, способствует ингибированию *CCL11*. Установлено, что эозинофилы, базофилы и тучные клетки участвуют в патогенезе бронхиальной астмы. Активация этих клеток приводит к освобождению провоспалительных медиаторов в дыхательные пути астматических больных. В то же время, ингаляции тромбомодулина подавляют аллергические реакции и способствуют ликвидации приступов бронхиальной астмы. Оказалось, что тромбомодулин может ингибировать *CCL11*-индуцированный хемотаксис, активацию и дегрануляцию эозинофилов и тучных клеток. Следовательно, тромбомодулин, ингибируя деятельность *CCL11*, способен модулировать аллергические реакции, подавляя стимуляцию эозинофилов и тучных клеток [40].

Приведенный обзор свидетельствует о том, что хемокин *CCL11* является не только фактором, способствующим процессу старения и нарушению когнитивных функций. Белок *CCL11* может являться индуктором тяжелых патологических состояний, в том числе возрастных заболеваний. Наличие тесной связи между функциональной активностью тромбина, тромбомодулина и *CCL11* позволяет предположить, что эотаксин может активировать тромбообразование, являющееся одной

из основных причин, приводящих к инвалидизации и летальным исходам у людей пожилого и старческого возраста [5, 6].

GDF11, геропротекторные свойства, когнитивные функции и возрастные заболевания

При гетерогенном парабиозе у старых животных снижалась выраженность гипертрофии сердечной мышцы и повышался мышечный тонус [29]. В зубчатой извилине (*dentate gyrus — DG*) у старых мышей в условиях гетерогенного парабиоза повышалась экспрессия генов *Egr1* и *cFos*, увеличивалось количество фосфорилированной формы белка *CREB* (*cAMP response element-binding protein*) в нейронах, что указывает на улучшение синаптической пластичности в гиппокампе у старых животных. Кроме того, в *DG* возрастало число дендритных шипиков, рост которых характерен при обучении животных и ассоциирован с развитием памяти. В зоне мозга, ответственной за долговременную память (гиппокампе), также было отмечено образование новых связей между нейронами [4].

Внутривенное введение старым мышам 100 мкл крови молодых животных привело к ускорению обучения и улучшению памяти: значительно уменьшалось число ошибок при нахождении в водном лабиринте, снижалось чувство страха, что свидетельствует об омоложении когнитивных функций. Приведенные данные свидетельствуют о том, что введение крови молодых крыс замедляет возрастное снижение функций гиппокампа на молекулярном, структурном, функциональном и когнитивном уровне [9, 49]. Аналогичными свойствами обладает и рекомбинантный «белок молодости» *GDF11*, введение которого старым мышам приводит к снижению выраженности гипертрофии сердечной мышцы, усиливает сократительную функцию скелетной мускулатуры, улучшает когнитивные функции [9, 13].

L. Katsimpardi и соавт. (2014) проводили исследование на нейрональных стволовых клетках (*NSC*) из субвентрикулярной зоны и обнаружили, что при гетерохронном парабиозе усиливается пролиферация *Sox2⁺ NSC* у старых мышей. При этом в субвентрикулярной зоне *NSC* дифференцируются в нейробласты, мигрирующие к обонятельной луковице, в которой у старых мышей почти в 2 раза увеличивается число нейронов. Одновременно у старых животных в ЦНС воз-

растает число кровеносных сосудов, количество которых с возрастом значительно снижается. Эксперименты *in vitro* на эндотелии капилляров головного мозга позволяют предположить, что этот эффект обусловлен *rGDF11*-индуцированной активацией сигнального пути *TGF-β* через усиление *SMAD*-фосфорилирования. Введение старым мышам белка *rGDF11* способствует повышению числа *Sox2⁺* клеток, хотя этот эффект менее выражен, чем при гетерогенном парабиозе. Следовательно, дегенеративные изменения в мышцах и ЦНС при использовании в эксперименте *GDF11* могут быть обратимыми [25]. Не исключено, что в будущем лечение болезни Альцгеймера могло бы представлять собой комбинацию терапевтических воздействий, направленных на использование антител против *Aβ*-амилоидного пептида и усиление экспрессии гена, кодирующего белок *GDF11* [4].

В исследованиях на эмбрионах мышей фенотипа *GDF11* (-/-) установлено, что при нарушении синтеза «белка молодости» дифференцировка нейронов в спинном мозге на стадии клеток-предшественников осуществляется медленнее, чем в норме [4]. Одновременно в мозгу *GDF11* (-/-) у мышей нарушается дифференцировка глиальных клеток. Пролиферация нейронов у таких мышей усиливается в период пика экспрессии *GDF11*. Аналогичные изменения в свойствах предшественников нейронов могут быть вызваны *in vitro* внесением *GDF11* в культуру клеток. Обнаруженные свойства *GDF11* в клетках-предшественниках нейронов связаны с его способностью индуцировать экспрессию белков *p57* (*Kip2*) и *p27* (*Kip1*) [4].

Установлено, что у женщин с дисменореей значительно снижается концентрация *GDF11* в крови [30].

GDF11 является регулятором костного гомеостаза. У старых мышей, особенно при наличии остеопороза, снижается содержание *GDF11* в плазме крови. Введение *rGDF11* усиливает остеобластогенез и тормозит адипогенез мезенхимальных клеток костного мозга. Одновременно *rGDF11* ингибирует активность пероксисом через стимуляцию рецептора *PPARγ*. Полученные результаты говорят о том, что возрастное снижение плотности костной ткани может быть уменьшено при длительным введением *rGDF11* [52].

Альтернативный транскрипт гена *GDF11* был назван *GDF-11ΔEx1*, так как он не содержал экзон 1 в каноническом *GDF-11*. Транскрипт *GDF-11ΔEx1* экспрессируется в скелетных мышцах, сердце, мозге, почках, кишечнике и печени; его

экспрессия возрастает в период ускоренного роста мышц, а затем снижается [20].

А. R. Mendelsohn и J. W. Larrick (2014) указывают, что увеличение с возрастом экспрессии *CCL11* коррелирует со снижением функций мозга. С другой стороны, у людей пожилого и старческого возраста снижается экспрессия «белка молодости» *GDF11*. Введение животным *GDF11* в значительной степени восстанавливает нейрогенез и функции мозга, улучшает деятельность эндотелия и гемодинамику. В то же время, установлено, что действие «белков молодости и старости» может осуществляться через интерфероны (*IFN*), имеющие непосредственное отношение к течению когнитивных функций. Так, уменьшение уровня *IFNβ* и увеличение концентрации *IFNα*, воздействующих на эндотелий сосудов, приводит к усилению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что негативно сказывается на функциях головного мозга при старении. При снижении концентрации *IFNβ* наблюдают нарушение когнитивной функции. *IFNα* способствует проникновению *CCL11* через гематоэнцефалический барьер и его поступлению в спинномозговую жидкость. В то же время, кровь от молодых животных, переливаемая старым, не восстанавливает содержание *IFNα*. Однако введение антител к рецепторам *IFN-α/β* в спинномозговую жидкость препятствует действию *IFN* и снижает эффекты *CCL11*, частично восстанавливая нейрогенез и когнитивные функции. Эти результаты показывают, что *IFNα* играет важную роль в повреждении нейронов под действием *CCL11* при старении мозга. Приведенные факты свидетельствуют о том, что проявления старения являются потенциально обратимыми для многих тканей и органов, включая мозг [31].

Важные данные получены G. Finkenzeller и соавт. (2015): *rGDF11* в результате активации пути *Smad2/Smad3* улучшает васкулогенез, что обусловлено воздействием на прогениторные эндотелиальные клетки. По мнению авторов, так как *rGDF11* активирует выделенные из крови взрослых людей эндотелиальные клетки-предшественники, это можно использовать с терапевтической целью для усиления васкулогенеза [19].

GDF11 — геропротектор, кардиопротектор или инициатор раковых заболеваний?

Белку *GDF11* присущи не только геропротекторные функции. Т. Юкое и соавт. (2007), обследовав 130 больных с колоректальным раком,

показали, что экспрессия мРНК *GDF11* в тканях опухоли была значительно выше, чем в прилежащих здоровых тканях. Все больные были разделены на две группы — с высокой и относительно низкой экспрессией *GDF11*. У пациентов с высокой экспрессией *GDF11* значительно чаще наблюдали метастазы в лимфатические узлы и отмечали более высокую смертность. Полученные результаты, по мнению авторов, показывают, что определение *GDF11* в тканях опухоли может быть диагностическим и прогностическим биомаркером у больных раком прямой кишки [47]. Других работ, указывающих на роль *GDF11* в возникновении онкологических заболеваний, нам обнаружить не удалось.

Казалось бы, геропротекторное действие *GDF11* не может вызывать сомнений. Однако в июле 2015 г. в журнале «Cell Metabolism» появилась статья М. А. Egerman и соавт. [17], в которой ставились под сомнение сведения, полученные F. S. Loffredo и соавт. [29]. При этом авторы исходили из следующих соображений. Известно, что *GDF11* подобен миостатину — белку, действие которого направлено на предотвращение дифференцировки предшественников миоцитов. Проверив реактивы, которые были использованы для определения уровня *GDF11*, М. А. Egerman и соавт. пришли к выводу, что они не обладали специфичностью и не могли отличить *GDF11* от миостатина. Используя специфические реактивы, исследователи показали, что содержание *GDF11*, как и миостатина, у людей и крыс с возрастом увеличивается. Более того, согласно исследованиям авторов, *GDF11* способен затормаживать регенерацию мышц, и его действие во многом зависит от применяемой дозы.

Вскоре после выхода работы [17] в другой статье S. C. Smith и соавт. (2015) написали, что в опытах, проведенных на старых мышах *C57BL/6*, не выявлено действия рекомбинантного *GDF11* (*rGDF11*) на массу сердца и тела животных. Соотношение этих показателей у старых мышей не отличались от 8- или 12-недельных животных [44]. Между тем, не исключено, что отрицательные результаты, полученные авторами, объясняются неадекватно подобранной дозой препарата.

Еще более категоричны в выводах В. D. Rodgers, J. A. Eldridge, показавшие, что содержание *GDF11* в крови по сравнению с миостатином очень мало и что он не может играть существенную роль в регуляции физиологических функций [38].

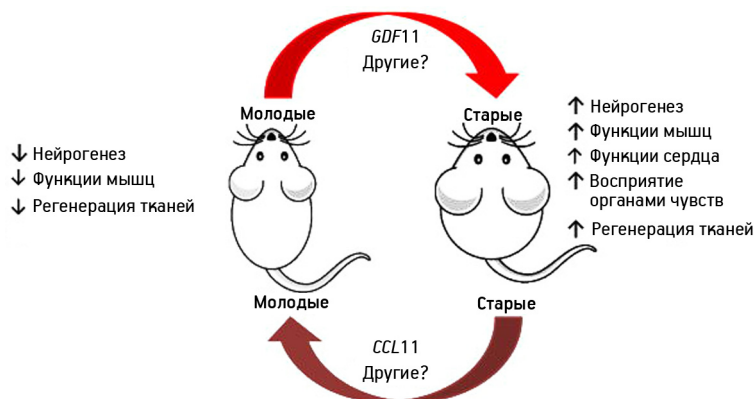
S. T. Ahn и соавт. (2016) определяли содержание *GDF11* у собак на разных этапах сердечной не-

достаточности, развившейся в результате стеноза митрального клапана. При этом авторы пришли к неожиданному выводу, что у собак концентрация *GDF11* не коррелирует с массой тела, эхокардиографическими показателями и тяжестью сердечной недостаточности вследствие поражения митрального клапана. Следует, однако, отметить, что авторы обнаружили значительные различия в содержании *GDF11* в крови у собак на разных стадиях развития заболевания [8].

Вместе с тем, появились статьи, ставящие под сомнение приведенные выше результаты исследований. Так, в работе S. Reardon (2015), опубликованной в журнале «Nature», авторы указывают, что существуют различные формы белка *GDF11*. Более того, в экспериментах группы М. А. Egerman (2015) использованы большие дозы *GDF11*, повреждающие мышцы, что могло повлиять на результат исследования [39].

В ряде работ, опубликованных в 2016 г., были подтверждены данные о том, что *GDF11* обладает геропротекторными свойствами и улучшает когнитивные функции, а также сердечную деятельность у стареющих особей. В частности, T. Poggioli и соавт. (2016) сообщают, что уровень *GDF11/8* в крови с возрастом снижается у мышей, крыс, лошадей и овец. Полученные же А. Egerman и соавт. (2015) факты объясняются перекрестной реактивностью антител против *GDF11* с иммуноглобулинами, содержание которых с возрастом увеличивается. Установлено, что у старых мышей, крыс и человека значительно снижена экспрессия гена *GDF11*. Введение *GDF11* мышам в дозе 1 мг/кг через 1 ч активирует в миокарде сигнальные пути *SMAD2* и *SMAD3*. В конечном итоге, введение *rGDF11* в течение 9 дней приводит к уменьшению размеров миокардиоцитов (сокращение площади сечения), снижению массы сердца и улучшению его сократительной функции у молодых и старых мышей. В ликвидации гипертрофии сердца, по мнению авторов, также может играть роль усиление интенсивности жирового обмена [37].

Y. Zhou и соавт. (2016) указывают, что содержание *GDF11* в циркулирующей крови с возрастом снижается и его истощение ассоциируется с гипертрофией сердца и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У мышей линии *C57BL/6J* (*B6*) обнаружена более высокая концентрация *GDF11*, чем у мышей *BALB*, и эти различия сохраняются на протяжении всей жизни. Кроме того, авторами выявлена отчетливая взаимосвязь возраста и генотипа, определяющего



Противоположные сдвиги, возникающие у старых и молодых мышей при гетерогенном парабиозе [12]

содержание *GDF11*. Установлено, что фенотипические различия в уровнях *GDF11* на 74,52 % объясняются генотипом. Интересны сведения о том, что, определяя уровень *GDF11*, можно предсказать примерный срок продолжительности жизни [53].

К. А. Olson и соавт. (2015) исследовали на протяжении 8–9 лет содержание *GDF11/8* в плазме у 928 пациентов со стабильной ИБС. За этот период у 450 (48,5 %) больных развились инфаркты миокарда, инсульты, в том числе с летальным исходом. Чем выше было содержание в крови *GDF11*, тем более благоприятен прогноз заболевания. Гипертрофия ЛЖ выявлена у 368 пациентов (39,7 %). Чем выше была концентрация в крови *GDF11/8*, тем реже встречалось это осложнение. На основании приведенных данных был сделан вывод, что *GDF11/8* обладает выраженными геропротекторными свойствами [34].

На наш взгляд, приведенных фактов вполне достаточно для того, чтобы сделать вывод: *GDF11* и его аналог *GDF8* обладают кардиопротекторными свойствами и являются геропротекторами.

А. Bitto, М. Kaerberlein (2014), обобщив данные литературы, предлагают следующую схему, отражающую основные сдвиги в организме мышей при гетерогенном парабиозе, возникающем под воздействием *GDF11* и *CCL11* [12], рисунок.

Как видно из данных рисунка, под воздействием *CCL11* у молодых мышей нарушаются нейрогенез, функция мышц и регенерация тканей. У старых мышей под влиянием *GDF11* улучшаются течение нервных процессов, функция мышц, деятельность сердца, сенсорные функции и регенерация тканей (см. рисунок).

Заключение

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что при гетерогенном парабиозе кровь старых мышей, поступая к молодым животным, вызывает у них комплекс дегенеративных изменений в ЦНС, особенно резко выраженных в зубчатой извилине гиппокампа, в связи с чем чем нарушаются когнитивные функции, страдает кратковременная и долговременная память. Аналогичными свойствами обладает белок *CCL11*. Содержание *CCL11* в крови и спинномозговой жидкости по мере старения постепенно возрастает. Концентрация *CCL11* в плазме крови повышена у больных с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими и нейровоспалительными заболеваниями, церебральной малярией, наркоманией, бронхиальной астмой, болезнью Альцгеймера, пародонтитом, макулярной дегенерацией сетчатки и другими заболеваниями пожилого и старческого возраста. При физической нагрузке отрицательное действие белка *CCL11* на ЦНС в значительной мере ослабевает.

Установлено, что существует тесная связь между состоянием системы гемостаза и экспрессией *CCL11*. В частности, под воздействием тромбина, способствующего возникновению тромбоэмболических осложнений, преимущественно у людей пожилого и старческого возраста, в гладкомышечных клетках аорты человека усиливается экспрессия гена *CCL11*, а в крови увеличивается содержание этого белка. Противоположным влиянием на уровень белка и экспрессию гена *CCL11* обладает тромбомодулин, являющийся активатором антикоагулянта — протеина С.

Противоположное действие на течение физиологических функций оказывает «молодая» кровь и содержащийся в ней фактор роста *GDF11*. Под его влиянием у старых мышей ликвидируется возраст-

ная гипертрофия сердца, усиливается тонус мышц, предотвращается развитие дегенеративных изменений в ЦНС, улучшаются когнитивные функции. С возрастом содержание *GDF11* в крови мышей, крыс, овец, лошадей и человека снижается. Чем выше уровень *GDF11*, тем реже возникают и тем легче протекают заболевания сердечно-сосудистой системы. Приведенные факты позволили высказать предположение о том, что блокада *CCL11* и введение *GDF11* старым животным могут оказывать омолаживающее действие, ликвидируя в значительной степени дегенеративные изменения в ЦНС и способствуя улучшению функций сердца.

Литература

1. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в условиях нормы и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
2. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989.
3. Малезик Л.П., Альфонсов В.В., Кузник Б.И. Биологические эффекты тромбина // Физиол. журн. СССР. 1984. № 1. С. 16–22.
4. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Геропротекторные свойства белка *GDF11* // Успехи соврем. биол. 2015. Т. 135. № 4. С. 170–179.
5. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. арх. 2008. № 8. С. 11–16.
6. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране // Кардиол. вестн. 2009. № 1. С. 5–10.
7. Agarwal M., He C., Siddiqui J. et al. CCL11 (eotaxin-1): a new diagnostic serum marker for prostate cancer // Prostate. 2013. Vol. 73. P. 573–581.
8. Ahn S.T., Suh S.I., Moon H., Hyun C. Evaluation of growth differentiation factor 11 (*GDF11*) levels in dogs with chronic mitral valve insufficiency // Canad. J. Vet. Res. 2016. Vol. 80. P. 90–92.
9. Andersen R.E., Lim D.A. An ingredient for the elixir of youth // Cell Res. 2014. Vol. 24. P. 1381–1382.
10. Aukrust P., Halvorsen B., Yndestad A. et al. Chemokines and cardiovascular risk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. Vol. 28. P. 1909–1919.
11. Baruch K., Ron-Harel N., Gal H. et al. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. P. 2264–2269.
12. Bitto A., Kaerberlein M. Rejuvenation: it's in our blood // Cell Metab. 2014. Vol. 20. P. 2–4.
13. Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T. Blood-borne revitalization of the aged brain // J. A. M. A. Neurol. 2015. Vol. 72. P. 1191–1194.
14. Chen J., Akyürek L.M., Fellström B. et al. Eotaxin and capping protein in experimental vasculopathy // Amer. J. Pathol. 1998. Vol. 153. P. 81–90.
15. Cho H., Lim S.J., Won K.Y. et al. Eosinophils in colorectal neoplasms associated with expression of *CCL11* and *CCL24* // J. Pathol. Transl. Med. 2016. Vol. 50. № 1. P. 45–51.
16. Cui G., Shi Y., Cui J. et al. Immune microenvironmental shift along human colorectal adenoma-carcinoma sequence: is it relevant to tumor development, biomarkers and biotherapeutic targets? // Scand. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 47. P. 367–377.
17. Egerman M.A., Cadena S.M., Gilbert Jason A. et al. *GDF11* Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration // Cell Metab. 2015. Vol. 22. P. 164–174.
18. Fernandez-Egea E., Scoriels L., Theegala S. et al. Cannabis use is associated with increased *CCL11* plasma levels in young healthy volunteers // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 2013. Vol. 46. P. 25–28.
19. Finkenzeller G., Stark G.B., Strassburg S. Growth differentiation factor 11 supports migration and sprouting of endothelial progenitor cells // J. Surg. Res. 2015. Vol. 198. № 1. P. 50–56.
20. Jeanplong F., Falconer S.J., Oldham J.M. et al. Identification and expression of a novel transcript of the growth and differentiation factor-11 gene // Molec. Cell Biochem. 2014. Vol. 390. P. 9–18.
21. Jeong J.Y., Son Y., Kim B.Y. et al. Multiple signaling pathways contribute to the thrombin-induced secretory phenotype in vascular smooth muscle cells // Korean J. Physiol. Pharmacol. 2015. Vol. 19. № 6. P. 549–555.
22. Johrer K., Zelle-Rieser C., Perathoner A. et al. Up-regulation of functional chemokine receptor *CCR3* in human renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 2459–2465.
23. Hosokawa Y., Hosokawa I., Shindo S. et al. IL-4 Modulates *CCL11* and *CCL20* Productions from IL-1 β -Stimulated Human Periodontal Ligament Cells // Cell Physiol. Biochem. 2016. Vol. 38. № 1. P. 153–159.
24. Guerreiro R., Bras J. The age factor in Alzheimer's disease // Genome Med. 2015. Vol. 7. № 1. P. 106.
25. Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A. et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors // Science. (New York). 2014. Vol. 344. № 6184. P. 630–634.
26. Lalli M.A., Bettcher B.M., Arcila M.L. Whole-genome sequencing suggests a chemokine gene cluster that modifies age at onset in familial Alzheimer's disease // Molec. Psychiat. 2015. Vol. 20. № 11. P. 1294–1300.
27. Levina V., Nolen B.M., Marrangoni A.M. et al. Role of *CCL11/eotaxin-1* signaling in ovarian cancer // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. P. 2647–2656.
28. Lezi E., Burns J.M., Swerdlow R.H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation // Neurobiol. Aging. 2014. Vol. 35. № 11. P. 2574–2583.
29. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy // Cell. 2013. Vol. 153. № 4. P. 828–839.
30. Ma H., Hong M., Duan J. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study // PloS One. 2013. Vol. 8. № 2. P. e55200.
31. Mendelsohn A.R., Larrick J.W. Systemic factors mediate reversible age-associated brain dysfunction // Rejuvenat. Res. 2014. Vol. 17. № 6. P. 525–528.
32. De Miranda A.S., Brant F., Campos A.C. Evidence for the contribution of adult neurogenesis and hippocampal cell death in experimental cerebral malaria cognitive outcome // Neuroscience. 2015. Vol. 284. P. 920–933.
33. Nocturne G., Seror R., Fogel O. et al. *CXCL13* and *CCL11* serum levels and lymphoma and disease activity in primary sjögren's syndrome // Arthr. and Rheum. 2015. Vol. 67. № 12. P. 3226–3233.
34. Olson K.A., Beatty A.L., Heidecker B. et al. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-ageing factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts // Europ. Heart J. 2015. Vol. 36. № 48. P. 3426–3434.
35. Padyana A.K., Vaidialingam B., Hayes D.B. Crystal structure of human *GDF11* // Acta Crystallogr. F. Struct. Biol. Commun. 2016. Vol. 72. P. 160–164.

36. Parajuli B., Horiuchi H., Mizuno T. CCL11 enhances excitotoxic neuronal death by producing reactive oxygen species in microglia // *Glia*. 2015. Vol. 63. № 12. P. 2274–2284.
37. Poggioli T., Vujic A., Yang P. Circulating growth differentiation factor 11/8 levels decline with age // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. № 1. P. 29–37.
38. Rodgers B.D., Eldridge J.A. Reduced circulating GDF11 is unlikely responsible for age-dependent changes in mouse heart, muscle, and brain // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156. № 11. P. 3885–3888.
39. Reardon S. «Young blood» anti-ageing mechanism called into question // *Nature*. 2015. Vol. 536. P. E6–E9.
40. Roelen Z., Toda M., D'Alessandro-Gabazza C.N. Thrombomodulin inhibits the activation of eosinophils and mast cells // *Cell Immunol.* 2015. Vol. 293. № 1. P. 34–40.
41. Salcedo R., Young H.A., Ponce M.L. et al. Eotaxin (CCL11) induces in vivo angiogenic responses by human CCR3+ endothelial cells // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. № 12. P. 7571–7578.
42. Scalzo P., de Miranda A.S., Guerra Amaral D.C. et al. Serum levels of chemokines in Parkinson's disease // *Neuro-immunomodulation*. 2011. Vol. 18. № 4. P. 240–244.
43. Sinha M., Jang Y.C., Oh J. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle // *Science*. (New York). 2014. Vol. 344. № 6184. P. 649–652.
44. Smith S.C., Zhang X., Zhang X. et al. GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy // *Circ. Res.* 2015. Vol. 117. № 11. P. 926–932.
45. Solari R., Pease J.E., Begg M. Chemokine receptors as therapeutic targets: why aren't there more drugs? // *Europ. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 746. P. 363–367.
46. Stuart M.J., Singhal G., Baune B.T. Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders // *Front Cell Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 357.
47. Yokoe T., Ohmachi T., Inoue H. et al. Clinical significance of growth differentiation factor 11 in colorectal cancer // *Int. J. Oncol.* 2007. Vol. 31. № 5. P. 1097–1101.
48. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function // *Nature*. 2011. Vol. 477. P. 90–94.
49. Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J. et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice // *Nature Med.* 2014. Vol. 20. № 6. P. 659–663.
50. Williams T.J. Eotaxin-1 (CCL11) // *Front Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 84.
51. Yang J., Hawkins O.E., Barham W. et al. myeloid ikk β promotes antitumor immunity by modulating CCL11 and the innate immune response // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. № 24. P. 7274–7284.
52. Zhang Y., Shao J., Wang Z. et al. Growth differentiation factor 11 is a protective factor for osteoblastogenesis by targeting PPAR γ // *Gene*. 2015. Vol. 557. № 2. P. 209–214.
53. Zhou Y., Jiang Z., Harris E.C. et al. Circulating Concentrations of Growth Differentiation Factor 11 Are Heritable and Correlate With Life Span // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med.* 2016. P. 308–318.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 722–731

V. Kh. Khavinson^{1,2}, B. I. Kuznik^{3,4}, G. A. Ryzhak², N. S. Linkova^{2,5}, L. S. Kozina¹, T. S. Sall²

«PROTEIN OF SENILITY» CCL11, «PROTEIN OF JUVENILITY» GDF11
AND THEIR ROLE IN AGE-RELATED PATHOLOGY

¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg 199034; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: miayy@yandex.ru;

³ Chita State Medical Academy, 39A, ul. Gor'kogo, Chita 672000; ⁴ Innovation Clinic «Health Academy», 13, ul. Kokhanskogo, Chita 672038; ⁵ Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29, ul. Polytehnicheskaya, St. Petersburg 195251

The paper presents the latest literature data on the structure and functions of «protein of juvenility» — CCL11 and «protein of senility» — GDF11. Chemokine CCL11 injected to young animals has been shown to lead to degenerative changes in the central nervous system (CNS), disturb cognitive functions and impede tissue regeneration. CCL11 concentration increases dramatically in schizophrenia, Alzheimer's disease, neuro-inflammatory disorders, cerebral malaria, drug addiction, as well as in atherosclerosis, periodontal disease, macular degeneration, cancer and other pathologies. In contrast to CCL11, differentiation growth factor 11 (GDF11), being administered to old mice, eliminates age-associated hypertrophy of the heart, improves muscle tone and prevents degenerative changes in the CNS, improves cognitive functions and enhances tissue regeneration. Its concentration decreases in cardiovascular disease, osteoporosis, and other «diseases of old age». At the same time, the higher the GDF11 level in the blood, the milder myocardial infarction, stroke and other age-related diseases of the cardiovascular system.

Key words: heterogeneous parabiosis, «proteins of juvenility and senility» CCL11 and GDF11, cognitive functions, age-associated diseases