

УДК 615.015:616-053.9

ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА GDF11 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СТАРЕНИЕМ

© 2024 г. Д. В. Куркин^{а,б*}, Д. А. Бакулин^{а,б}, Е. И. Морковин^а, А. В. Стрыгин^а,
В. И. Петров^а, А. И. Робертус^б, О. В. Иванова^б, Ю. А. Колосов^б

^аФГБОУ ВО Волгоградский Государственный медицинский университет, Волгоград, 400087 Россия

^бФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова, Москва, 127473 Россия

*e-mail: strannik986@mail.ru

Поступила в редакцию 20.06.2023 г.

После доработки 05.08.2023 г.

Принята к публикации 30.08.2023 г.

В статье представлен обзор литературных источников, посвященных физиологической роли и функциям некоторых белков суперсемейства TGF β , а именно GDF11 и GDF8, а также их места в патогенезе ряда заболеваний, риск которых увеличивается с возрастом. Описано возможное терапевтическое использование указанных протеинов. Показано, что роль GDF11 в патогенезе описанных заболеваний неоднозначна. GDF11 является ранее нераспознанным регулятором ремоделирования кости, предотвращает гипертрофию миокарда, а также улучшает состояние животных с экспериментальным сахарным диабетом или нейродегенерацией. Антипролиферативное действие GDF11 также наблюдается при многих онкологических заболеваниях. Однако GDF11 может оказывать негативное влияние на метаболизм мышечной и костной ткани, что может являться ограничением для его применения при некоторых состояниях. Ввиду различий в экспрессии и функции GDF11 в сердечной, нервной, мышечной и других тканях, его разнонаправленным действием и узком терапевтическом диапазоне рекомбинантного GDF11, необходимы дальнейшие исследования для выявления оптимального спектра показаний и ограничений, дозирования и способов снижения побочного действия.

Ключевые слова: GDF11, GDF8, TGF β , старение, нейродегенерация, остеопороз, гипертрофия кардиомиоцитов

DOI: 10.31857/S0301179824010056

ВВЕДЕНИЕ

Старение – сложное явление, становящееся все более актуальным для систем здравоохранения из-за увеличения продолжительности жизни в мире. На фоне этого процесса происходят регрессивные локальные и системные изменения в органах и тканях организма, влекущие за собой возникновение возрастных заболеваний или ухудшение течения имеющихся патологий [4, 5]. Многие современные исследования направлены на поиск методов отсрочивания формирования возрастных изменений в организме или замедления старения, а также на коррекцию сопутствующих ему состояний [6, 10]. Сегодня обсуждается возможная роль GDF11 в качестве нового антивозрастного агента, обладающего пронеурогенными и проангиогенными свойствами, а также способного смягчать течение ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, сахарный диабет и др. [32, 46, 85]. Однако на данный момент существует ряд противоречий насчет положительного влияния GDF11 на

стареющий организм: до конца не установлена его роль в патофизиологии некоторых заболеваний, в том числе из-за высокой гомологии с миостатином, также известным как GDF8.

Авторы настоящего обзора долгое время занимаются поиском фармакологических подходов к коррекции ассоциированных со старением патологий и состояний, таких как острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, стресс, недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция и др. [2, 7–9, 56]. Интересующие фармакологические подходы включают малые молекулы, экстракты, а также пептидные препараты, одним из компонентов которых в ближайшем будущем может стать и GDF11.

ОТКРЫТИЕ

Широко освещенная в мифологии идея об омоложении с помощью молодой крови имеет научное подтверждение уже более 60 лет, хотя механизмы этого эффекта оставались неясными до недавнего

времени [57]. По мере развития геронтологии становится все более очевидным, что многие заболевания и биологические процессы, включая старение, приводят к системным изменениям в масштабах всего организма, что, в свою очередь, способствует локальным тканевым изменениям [1, 3].

На модели гетерохронного парабиоза (ГП), хирургическим путем имитирующей общий кровоток у старых и молодых животных, было показано, что старение представляет собой результат воздействия различных факторов, ведущих к возрастным как местным, так и общим изменениям в организме [25, 33, 102]. Исследования группы ученых Медицинской школы Стэнфордского университета в 2005 [24] и 2010 гг. [71] показали, что за возрастное снижение регенеративной способности тканей ответственна сниженная реактивность тканеспецифичных и гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (hematopoietic stem and progenitor cells – HSPC), представляющих собой одни из наиболее чувствительных клеток к воздействию крови молодого организма на старый в условиях ГП. Именно от HSPC, путем восстановления характерной для молодого организма регуляторной транскрипционной программы, а также цитокин-опосредованных межклеточных коммуникаций зависит изменение состояния клеток гемопоэтической и иммунной систем [70].

В некоторых органах и клетках с использованием ГП было исследовано влияние внешних для клетки факторов на механизмы старения, что было осуществлено путем переноса ассоциированного со старением фенотипа (т. е. от старого к молодому и наоборот). В реализацию этих эффектов вовлекались специфические факторы, экспрессия которых повышается с возрастом: B2M (бета-2-микроглобулин), CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11) и TGF β (трансформирующий фактор роста бета) и ФНО- α (фактор некроза опухоли-альфа). Данные ассоциированные со старением факторы в отдельных исследованиях негативно влияли на нейрогенез у взрослых лабораторных животных [89]. Исследования, основанные на модели ГП, показали, что старение происходит как сложное взаимодействие внутриклеточных и внеклеточных механизмов. Интересно, что при трансплантации стареющей мышцы молодому пациенту ткань успешно регенерируется, хотя при пересадке пожилому пациенту молодая мышца деградирует. По данным Conese et al., 2017, за эти взаимные эффекты могут быть ответственны как местные, так и системные факторы [26].

Старение зачастую связано с саркопенией – уменьшением массы и функции скелетных мышц [30], которая у пожилых людей может прогрессировать до инвалидности [90]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе саркопении, считаются мно-

гофакторными [31]. В 2013 г. была опубликована революционная работа, в которой предполагалось, что фактор дифференцировки роста 11 (GDF11) может быть хорошим кандидатом для реверсии возрастной гипертрофии сердца, наблюдаемой в модели ГП [67]. Год спустя, в 2014 г., журнал Science опубликовал несколько работ той же исследовательской группы из Гарвардского университета, в которых сообщалось, что системное введение GDF11 обращает вспять саркопению, а также сосудистые и нейрогенные нарушения ЦНС [52, 98]. Хотя роль GDF11 в процессах регенерации изучена недостаточно, в тот момент GDF11 назывался “фактором омоложения” – термин, взятый из комментария, опубликованного Jocelyn Kaiser в том же номере журнала Science [50], а Karoline E. опубликовала еще один аналогичный комментарий в журнале Cell под названием “GDF11 и мифический фонтан молодости” [18].

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ GDF8 И GDF11

Фактор дифференцировки роста 11 (growth differentiation factor – GDF11), также известный как костный морфогенетический белок 11 (bone morphogenetic protein – BMP11), и его гомолог – миостатин (GDF8) являются близкородственными членами надсемейства трансформирующих факторов роста β (TGF β) [73, 74]. Впервые GDF11 идентифицировали McPherron et al. в 1999 г., выделив GDF11 человека и мыши и охарактеризовав его функцию как формирование осевого скелета [73]. Двумя годами ранее та же группа обнаружила, а также охарактеризовала и GDF8 [74]. Суперсемейство секретируемых белков TGF β включает более 30 структурно связанных, но функционально отличных белков [108], которые играют важнейшую роль в развитии и формировании эмбриональных тканей, заживлении ран и физиологическом обновлении тканей [22]. Большое суперсемейство протеинов TGF β включает три подкласса: непосредственно TGF β , костные морфогенетические белки (BMPs) и активины / ингибины, к последним принадлежат GDF8 и GDF11 [12].

GDF8 и GDF11 имеют 89% идентичности в последовательности своих зрелых C-концевых сигнальных доменов и 54% идентичности в N-терминальных продоменах [97] и связываются со сходными рецепторами и внеклеточными антагонистами. Подобно другим TGF β [103], GDF8 и GDF11 представляют собой дисульфид-связанные димеры, которые первоначально синтезируются в качестве предшественников, впоследствии расщепляющихся фурин-подобными протеазами для отделения N-концевого продомена от C-концевого зрелого домена. В отличие от большинства

TGF β -лигандов, зрелые GDF8 и GDF11 остаются тесно связанными со своими продомедами, удерживая их в латентном состоянии [80]. Активация лиганда требует дополнительного расщепления продомеда с помощью BMP1/толлоидных (TLD) металлопротеиназ [107].

Ген GDF11 картирован в хромосоме человека 12q13.2 [97]. Он кодирует белок из 407 аминокислот с сигнальной последовательностью для секреции, сайтом протеолитического процессинга RXXR и областью на С-конце, содержащей высококонсервативную структуру остатков цистеина [121]. Белковая конвертаза PCSK5 является одним из основных белков, действующих на GDF11, активируя зрелый GDF11 посредством протеолитического процесса в основных сайтах продомеда [36]. Элиминация PCSK5 у эмбрионов мышей была связана с аномальной экспрессией генов Hlx β 9 и Nox, вызывающих дефекты в переднезаднем паттернировании эмбриона и явно предполагающих взаимосвязь с функциями GDF11 [57,106].

Биологический димер GDF11 состоит из двух копий асимметричной единицы [84, 107, 108]. Асимме-

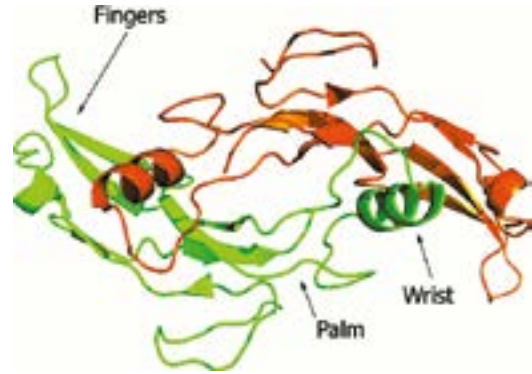


Рис. 1. Общая структура протеина-гомодимера GDF11 человека.

тричная единица состоит из одной полипептидной цепи GDF11 и принимает каноническую гомодимерную форму семейства TGF β в результате кристаллографической симметрии. Данную структуру можно сравнить с “рукой”: (рис. 1): четырехцепочечный β -лист, состоящий из “пальцев”, структура цистинового узла занимает “ладонь”, а α -спираль образует “запястье”. В активной димерной форме “ладони” мономеров связаны одной дисульфидной связью

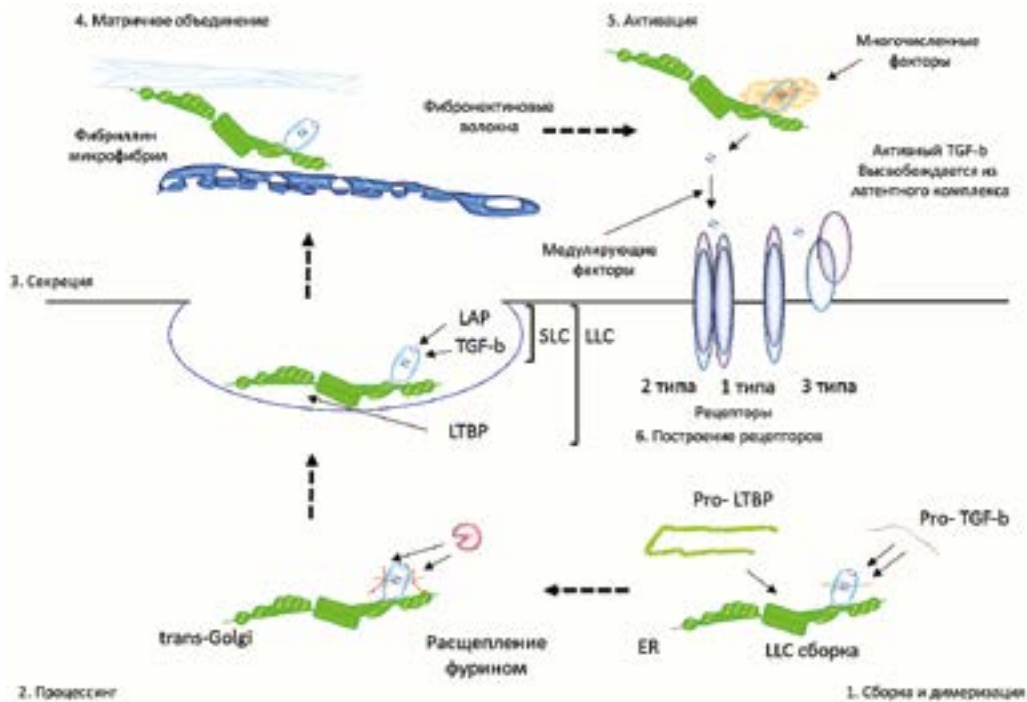


Рис. 2. Биосинтез белков семейства TGF- β . Адаптировано из [87]. 1 – TGF- β и латентный TGF β -связывающий белок (LTBP) транслируются в ЭПР, где про-TGF β димеризуется, а затем дисульфидно связывается с LTBP с образованием тройного комплекса; 2 – димер TGF β отщепляется от своего пропептида (ассоциированный с латентностью пептид [LAP]) в транссети Гольджи, но TGF β и LAP остаются прочно связанными посредством нековалентных взаимодействий, образуя большой латентный комплекс (LLC); 3 – после секретирования LTBP может связывать различные матричные волокна, которые изолируют латентный TGF β , пока он не высвобождается активатором; 4 – затем латентный комплекс активируется одним из нескольких потенциальных механизмов, высвобождая зрелый TGF β ; 5 – активный TGF β может связываться с рецепторами клеточной поверхности; 6 – хотя другие факторы также могут связывать активный фактор роста на этой стадии: ингибировать либо способствовать связыванию с рецептором.

в антипараллельной конфигурации. Перебегающая упаковка соседних димеров приводит к контактам не только между “пальцами” β -листа соседних молекул, но также между “запястьем” главной спирали родственной димерной единицы и такими же “пальцами” соседних молекул [84]. Обширные кристаллические контакты наблюдаются между двумя димерами в асимметричной единице и с соседними молекулами, связанными с симметрией.

GDF8 экспрессируется в постнатальном периоде скелетными и сердечными мышцами и уменьшает массу скелетных мышц, действуя как на количество, так и на размер миоцитов [76]. Нокауты по GDF8 у мышей (*Gdf8*^{-/-}) выживают и во взрослом возрасте имеют ярко выраженный гипермышечный фенотип, который может быть воспроизведен у мышей дикого типа с использованием природных антагонистов GDF8, таких как фоллистатин, фоллистатиноподобный белок 3 и сывороточный белок 1, связанный с фактором дифференцировки роста GASP1 [107, 113]. Напротив, GDF11, по-видимому, действует более широко, регулируя эмбрио- и органогенез. Селезенка, поджелудочная железа, почки и скелетные мышцы способны экспрессировать GDF11 и постнатально. Тем не менее точная роль GDF11 у взрослых особей млекопитающих трудноопределима из-за высокой летальности эмбрионов мышей, нокаутных по гену GDF11 [101].

Знание особенностей процессов синтеза и секреции белков семейства TGF- β поможет в поиске путей воздействия на различные звенья указанных процессов с целью модулирования активности GDF11 после установления возможной терапевтической пользы (рис. 2).

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ GDF11

Основным сигнальным путем, посредством которого GDF11 оказывает свои биологические эффекты, является путь TGF- β /SMAD. SMAD представляет собой семейство внутриклеточных белков, принимающих сигналы от множества лигандов, таких как активин, ингибин, BMP, GDF, TGF β и др. [37, 62]. Белки этого семейства составляют три функциональных класса: SMAD-рецепторы (R-SMAD), SMAD-медиаторы (Co-SMAD) и SMAD-ингибиторы (I-SMAD) [76]. К R-SMAD относятся SMAD₁, SMAD₂, SMAD₃, SMAD₅ и SMAD₈. К Co-SMAD относится только SMAD4. I-SMAD состоят из SMAD₆ и SMAD₇ [91].

В состоянии покоя R-SMAD и Co-SMAD преимущественно находятся в цитоплазме клетки, а I-SMAD — в основном в ядре. После связывания лиганда TGF β рецепторы рекрутируют и фосфорилируют SMAD_{2/3} и SMAD_{1/5/8} с помощью лигандов BMP [125]. После C-концевого фосфорилирования

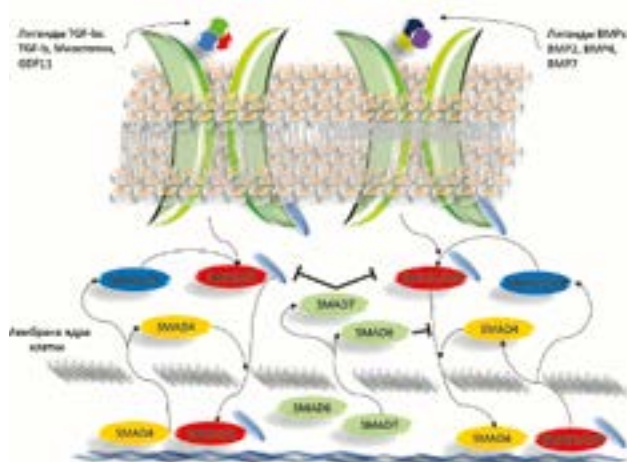


Рис. 3. Схема сигнального пути TGF- β /SMAD. Адаптировано из [61].

R-SMAD становятся активированными, высвобождаются из рецепторного комплекса и образуют тройной комплекс, состоящий из двух R-SMAD и молекулы SMAD₄ [48]. Затем этот комплекс перемещается в ядро для регуляции экспрессии генов-мишеней. После того, как произошел клеточный ответ, комплексы R-SMAD-SMAD₄ в ядре дефосфорилируются, а затем деполимеризуются. Деполимеризованные белки повторно попадают в цитоплазму через ядерную пору, реализуя рециклинг R-SMAD и SMAD₄ [77].

I-SMAD отвечает за негативную регуляцию и подавляет передачу сигналов TGF β /SMAD [28]. Когда лиганды связываются с рецепторами, SMAD₇ перемещается из ядра в цитоплазму и связывание с рецептором типа I предотвращает фосфорилирование R-SMAD, подавляя экспрессию специфических генов. SMAD₆ действует иначе, чем SMAD₇, [61]. После активации рецепторов SMAD₆ перемещается из ядра в цитоплазму и конкурирует с SMAD₁ за связывание с SMAD₄, выступая в качестве ингибитора передачи сигналов TGF- β /SMAD (рис. 3).

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ GDF8 И GDF11

Для изучения роли GDF8 и GDF11 в различных патогенетических процессах, а также модуляции их активности с целью потенциального терапевтического вмешательства требуется знание о регуляции активности данных белков.

Регуляция GDF8 и GDF11, по-видимому, является сложной, поскольку было идентифицировано несколько белков, которые способны связывать эти лиганды и ингибировать их активность. Одним из этих связывающих белков является GDF-ассоциированный сывороточный белок-1 (GASP₁) [105]. GASP₁, также известный как WFIKKNR1 или WFIKKN2, содержит много консервативных доменов, связанных с протеазоингибирующими белка-

ми, включая домен кислого сывороточного белка (whey acidic protein – WAP), домен фоллистатина / казала, домен Ig, два tandemных домена Кунитца и домен нетрина [79]. GASP₁ тесно связан с GASP₂, также известным как WFIKKN или WFIKKN1, который имеет такую же общую доменную структуру и 54% идентичности аминокислотных последовательностей с GASP₁ [55]. Было показано, что как GASP₁, так и GASP₂ способны блокировать активность GDF8 и GDF11 *in vitro*, а сверхэкспрессия GASP₁ улучшает мышечный рост у мышей, что схоже с ингибированием активности GDF8. Таким образом, результаты при блокировании миостатина были аналогичны полученным при повышенной экспрессии его ингибитора – усиленный мышечный рост наблюдался в обоих случаях. В исследованиях было показано, что и GASP₁, и GASP₂ действуют, блокируя первоначальное связывание лиганда с его рецептором [78]. Также показано, что мыши, несущие нацеленные мутации в *Gasp*₁ и/или *Gasp*₂, имеют нарушения фенотипов скелетных мышц и осевого скелета, соответствующие измененной передаче сигналов GDF8 и GDF11 [59].

Кардиопротекторный и миопротекторный эффекты белка GDF11 связаны с несколькими сигнальными молекулами, включая путь MAPK-p38-миоглианин [42]. Нейропротекторное действие GDF11 связано с регуляцией пролиферации и дифференцировки нейронов головного мозга посредством изменения активности факторов транскрипции p57 (Kip2) и p27 (Kip1). GDF11 может рассматриваться как потенциальная мишень для геропротекторных препаратов, что было продемонстрировано на примере пептида Glu-Asp-Arg, обладающего сходными с GDF11 нейропротекторными и миопротекторными свойствами [53]. Для пептидов Glu-Asp-Arg, Ala-Glu-AspGly и Lys-Glu в промоторной области GDF11 обнаружены сайты связывания CCTGC, ATTTC и GCAG.

РОЛЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ / ПРОЦЕССОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИЛИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Концентрация циркулирующих белков изменяется на протяжении всей жизни, и они могут выступать в качестве потенциальных биомаркеров старения, а также, возможно, мишеней для модификации патологических процессов, ассоциированных со старением. Члены суперсемейства TGFβ могут принимать участие в патогенезе, на первый взгляд независимых заболеваний, риск которых растет с возрастом.

Онкологические заболевания

GDF11 экспрессируется в печени и выполняет регуляторную функцию в ее развитии [40,61]. В ис-

следовании Escobedo-Calvario et al., 2022, с использованием линии клеток гепатокарциномы человека Huh-7, клеточной линии макрофагов THP-1 и антител против SMAD₂ и SMAD₃ методом вестерн-блоттинга было показано, что обработка макрофагов раствором GDF11 индуцировала активацию SMAD путем специфического фосфорилирования. Было замечено, что GDF11 не влияет на жизнеспособность, пролиферацию и морфологию клеток при различных полярностях. Влияние GDF11 на макрофаги двойственно за счет увеличения специфических маркеров в неактивированных клетках, поэтому GDF11 оказывает различный эффект в зависимости от состояния активации. GDF11 нарушает метаболизм холестерина, снижая уровень общего холестерина в неактивированных макрофагах. Наконец, GDF11 повышает уровень АФК, особенно супероксид-аниона, характерного для фагоцитирующих макрофагов M1. Таким образом, GDF11 оказывает иммуномодулирующее действие, снижая титр проопухолевых маркеров и содержание холестерина, что может иметь важное значение для разработки методов лечения гепатокарциномы человека [35].

Экспрессия мРНК GDF11 была подавлена на клеточной линии гепатокарциномы человека, по сравнению с экспрессией в соответствующих нормальных тканях, на что указывали анализ микрочипов комплементарной ДНК и поиск в базе данных OncoPrint. Результаты данного анализа были аналогичными полученным на линиях клеток HepG2 и SMMC-7721 рака печени: GDF11 может являться новым онкомаркером у пациентов с раком печени [121].

Аденокарцинома молочной железы остается актуальной проблемой и требует разработки новых подходов к целевой терапии, несмотря на наличие принятых и установленных вариантов лечения [109]. GDF11 обычно присутствует в нормальном эпителии молочной железы, но теряет функцию во время патогенеза трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) из-за негенетического нарушения его биоактивности [16]. При обработке клеточных линий инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека MCF-7 и ТНРМЖ MCF10A-5E наблюдалось снижение миграционной и пролиферативной способности клеток, а также повышение процента их гибели, что показывает возможность разработки GDF8 и GDF11 как агентов для химиотерапевтического лечения рака молочной железы. Однако требуется более подробно изучить влияние GDF8 и GDF11 на пролиферацию и выживаемость этого типа раковых клеток.

Концентрация GDF11 в опухолевой ткани поджелудочной железы ниже, чем в окружающей здоровой, а экспрессия этого фактора роста в линии

опухолевых клеток поджелудочной железы — низкая. В группе из 63 человек с раком поджелудочной железы пациенты с высокой экспрессией GDF11 имели значительно лучшие показатели выживаемости, по сравнению с пациентами с низкой экспрессией GDF11 [97]. Сверхэкспрессия GDF11 в клетках PANC-1 (клеточная линия протокового рака поджелудочной железы) подавляла способность к пролиферации, миграции и инвазии *in vitro*. Ингибирование GDF11 в CFPAC-1 (протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, полученной от мужчины с муковисцидозом) показало обратные результаты. Кроме того, повышенная экспрессия GDF11 способствовала апоптозу, а подавленная экспрессия GDF11 ингибировала апоптоз в клеточных линиях PANC-1 и CFPAC-1 [66]. В то же время у пациентов с колоректальным раком, опухоли которых имели высокую экспрессию GDF11, показана более высокая частота метастазирования в лимфатические узлы и летальность. Кроме того, у пациентов с высокой экспрессией GDF11 общая выживаемость была значительно ниже, чем у пациентов с низкой экспрессией GDF11 [115]. Таким образом, роль GDF11 может быть противоположной при различных видах онкологических заболеваний.

Остеопороз

GDF11 был идентифицирован как новый фактор, влияющий на остеопороз. Zhang et al. показали, что GDF11 может влиять на остеогенез, ингибируя активность PPAR γ (γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) [119]. Li et al. выявили, что ингибирование активности GDF11 у трансгенных мышей повышает активность остеобластов и способствует ремоделированию костей [63]. Предполагается, что GDF11 ингибирует дифференцировку остеобластов. Он подобно GDF8 стимулирует RANKL-опосредованный остеокальциногенез через SMAD $_{2/3}$ -зависимый путь TGF- β [95, 120]. GDF11 быстро индуцирует фосфорилирование SMAD $_{2/3}$ и c-Fos как *in vitro*, так и *in vivo* и увеличивает транскрипцию Nfatc1. GDF11 также ингибирует дифференцировку остеобластов за счет SMAD $_{2/3}$ -зависимой репрессии Runx2 [69]. Кроме того, лечение рекомбинантным GDF11 (rGDF11) ухудшает регенерацию костной ткани как у молодых, так и у старых мышей, а блокирование функции GDF11 предотвращает потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогена, и облегчает течение возрастного остеопороза [100].

Таким образом, GDF11 является ранее нераспознанным негативным регулятором остеогенеза. У женщин в постменопаузе было обнаружено, что повышение уровня GDF11 в сыворотке крови было в значительной степени связано с поясничным остеопорозом [44]. Инъекции rGDF11 вызы-

вают потерю костной массы мышцей [112]. В то же время блокирование эндогенной функции GDF11 предотвращает потерю костной ткани, вызванную дефицитом эстрогена, и возрастной остеопороз [44], что послужило основой для разработки новых стратегий лечения остеопороза. Ярким примером является деносумаб, который представляет собой моноклональное антитело к RANKL, целью которого является ингибирование избыточной резорбции кости [17]. GDF11 является сильным стимулятором RANKL-индуцированного образования остеокластов [65]. Следовательно, ингибирование GDF11 может быть новым потенциальным подходом к лечению остеопороза, особенно у пациентов с высоким уровнем GDF11.

Влияние GDF11 на кардиомиоциты

Предполагается, что уровень GDF11 выше физиологического вызывает истощение как скелетных, так и сердечной мышц. GDF11 следует рассматривать не как терапевтический агент, а как потенциальный биомаркер при заболеваниях, связанных с мышечным истощением [43]. Однако при определенных состояниях повышенный уровень GDF11 может иметь терапевтический потенциал: результаты некоторых исследований указывают на предотвращение индуцированной тестостероном и фенилэфрином гипертрофии кардиомиоцитов при предварительном введении GDF11. Данный эффект опосредуется модулированием сигнального пути SMAD $_{2/3}$ через повышение внутриклеточного Ca $^{2+}$ в кардиомиоцитах [29]. Опосредованное действием GDF11 предотвращение гипертрофии кардиомиоцитов блокировалось хелатированием внутриклеточного Ca $^{2+}$ с помощью ВАРТА-АМ или предварительной обработкой ингибиторами инозитол-1,4,5-трифосфатного (IP3) пути. GDF11 дозозависимо увеличивает уровни фосфорилирования SMAD $_{2/3}$, а ингибирование IP3-зависимого высвобождения Ca $^{2+}$ отменяет GDF11-индуцированную активацию SMAD $_{2/3}$ [29]. Обусловленное GDF11 повышение внутриклеточного Ca $^{2+}$, предотвращающее гипертрофию кардиомиоцитов, в своей следующей работе авторы связывают со стимуляцией митохондриального метаболизма из-за большего поглощения Ca $^{2+}$ митохондриями [39].

Не во всех экспериментальных работах подтвердилась гипотеза о способности GDF11 снижать связанную с возрастом патологическую гипертрофию сердца. В работе Smith S.C. et al. [99] курсовое введение rGDF11 24-месячным мышам C57BL/6 не оказало какого-либо существенного влияния на размер, структуру или функцию сердца. Также авторы не смогли зафиксировать снижения уровня GDF11 с возрастом из-за его низкого плазменного уровня как у молодых, так и старых животных. Стоит отме-

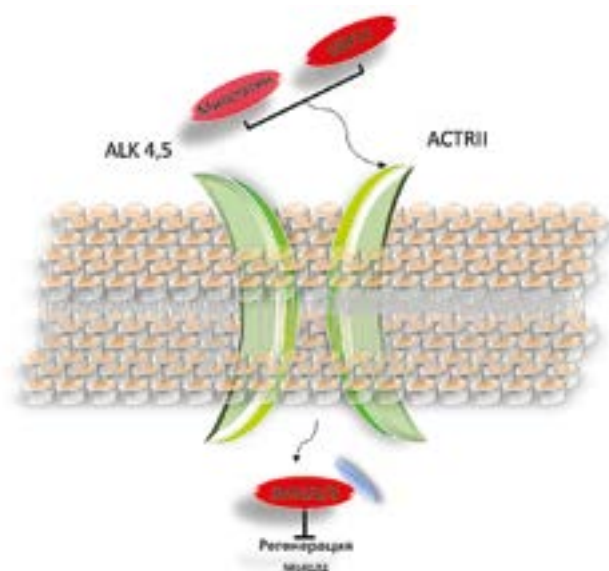


Рис. 4. Эффекты GDF11 и миостатина на мышечную регенерацию. Адаптировано из [30].

туть, что авторам также не удалось воспроизвести саму патологическую сердечную гипертрофию у 24-месячных здоровых мышей C57BL/6, что может снижать ценность выводов данной работы.

В эксперименте на культурах миоцитов человека, полученных от взрослых доноров, добавление рекомбинантного GDF8 или GDF11 приводило к уменьшению количества мышечных трубочек. Подавление дифференцировки наблюдалось в меньших, по сравнению с GDF8, дозах GDF11 [39]. Снижение количественно оценивалось путем определения процента ядер, положительных по тяжелым цепям миозина [29]. И GDF8, и GDF11 значительно снижали количество волокон, содержащих тяжелые цепи миозина. Следовательно, GDF11, как и GDF8, является прямым ингибитором дифференцировки скелетных мышц (рис. 4).

Таким образом, если принять, что GDF11 отрицательно влияет на рост и регенерацию мышц и его концентрация растет с возрастом, следует ожидать негативные последствия от применения GDF11 у пожилых пациентов [30]. Применение этого фактора с терапевтической целью весьма затруднительно, поскольку активируемый им сигнальный путь ингибирует регенерацию мышц.

Старение

В настоящее время скелетные мышцы признаны тканью, играющей важную роль в системном старении и продолжительности жизни. Связь между мышечной функцией и старением была подтверждена исследованиями на модельных организмах: у мышей и дрозофил с генетически измененной мышечной тканью наблюдали измененные реакции и в других тканях [85].

Недавние исследования показали, что GDF11 является возможным биомаркером прогрессирующего биологического старения и нарушения устойчивости организма к стрессу. Однако, хотя уровень GDF11 может коррелировать с хронологическим старением, он не является надежным показателем этого процесса, так как биологическое и хронологическое старение имеет разные аспекты и механизмы [41]. Уровни GDF11 не снижаются у мужчин или женщин в зависимости от возраста. Однако у пожилых людей с аортальным стенозом, перенесших хирургическое вмешательство, наблюдались значимые связи между исходными циркулирующими концентрациями GDF11 и сопутствующей патологией, слабостью, множественными послеоперационными осложнениями и повторной госпитализацией [92]. Эти наблюдения были уникальными для GDF11 и не наблюдались в исследованиях с GDF8. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять обобщенность этих результатов, перспективность GDF11 в качестве предиктора исходов для здоровья и в итоге – потенциальные условия, в которых GDF11 и активируемые им сигнальные пути могут использоваться для терапевтических целей [93].

В эксперименте с использованием модели ускоренного старения мышей (мыши с дефицитом *Zmpste24*), которая имеет большинство черт, присутствующих в естественном старении, изучалось анти-возрастное (геропротекторное) действие GDF11. Результаты показали, что введения белка GDF11 недостаточно для увеличения продолжительности жизни этих прогероидных мышей [38].

Поскольку иммунореагенты не могут достоверно различать активный GDF11 и GDF8, большинство исследователей полагались на измерение уровней мРНК, которые могут лишь частично отражать уровни белка. То, каким образом уровни GDF11 изменяются с возрастом и состоянием болезни, требует тщательного изучения. Учитывая высокую гомологию между активными доменами GDF11 и GDF8, можно предположить, что некоторые иммунореагенты, особенно используемые в первых работах, могли обнаруживать как GDF11, так и GDF8 [72].

До недавнего времени исследования степени влияния уровня GDF11 в крови были неточными из-за недостаточно специфических методов обнаружения ввиду высокой гомологии между GDF11 и GDF8. Первоначальное исследование с использованием количественного определения аптамеров и антител и применением низкоспецифичных в отношении GDF8 и GDF11 реагентов обнаружило результаты, свидетельствующие о снижении уровня GDF11 с увеличением возраста мышей [81]. В исследованиях с высокоспецифичными в отношении

Таблица 1. Краткое изложение противоречивых возрастных изменений уровней циркулирующего GDF11 у разных видов на основе использования различных методов обнаружения. Адаптировано из [32]

Исследование	GDF11 с возрастом	Компонент крови	Организм	Метод	Источник	Специфичность ^а
Loffredo F.S. et al. (2013)	↓	Плазма	М	SOMAmer; immunoblotting	SOMALogic	
Abcam	нет					
Zhang Yet al. (2015)	↓	Сыворотка	М, Н	Commercial ELISA	Huzhan	нет
Tian J. et al. (2018)	↓	Плазма	Н	Commercial ELISA	Ray Biotech	нет
Anon-Hidalgo J. et al. (2019)	↓	Сыворотка	Н	Commercial ELISA	BlueGene Biotech	нет
Egerman M.A. et al. (2015)	↑/=	Сыворотка	М, R, Н	In-house ELISA	R&D6	да ^б
Bueno J.L. et al. (2016)	↑/=	Сыворотка/ плазма				
	Н	Commercial ELISA	Cusabio	нет		
Chen Yet al. (2016)	↑	Сыворотка	Н	In-house ELISA	R&D6	нет ^б
Liu A. et al. (2018)	↑	Сыворотка	М	Immunoblotting	R&D6	нет ^б
Schafer M.J. et al. (2016)	=	Сыворотка	Н	LC-MS/MS	-	да
Ahn S.Tet al. (2016)	=	Сыворотка	D	Commercial ELISA	MyBioSource	нет
Yng R. et al. (2017)	=	Плазма	Н	Commercial ELISA	Elabscience	нет
Kalampouka I. et al. (2018)	=	Плазма	Н	Commercial ELISA	R&D	нет
Semba R.D. et al. (2018)	=	Плазма	Н	SRM assay, LC-MS/MS	-	да
Olson K.A. et al. (2015)	↓	Плазма	Н	SOMAmer	SOMALogic	нет
Poggioli T. et al. (2016)	↓	Сыворотка	М, R, Ho, S	Immunoblotting	Abcam	нет

Примечание. Важно отметить, что, хотя во многих исследованиях использовались специально проверенные системы, которые распознают GDF11 без перекрестной реактивности с GDF8, другие использовали анализы, известные для обнаружения обоих белков. Все исследования с анализами, которые, как доказали исследователи, специфичны для GDF11, не показывают его снижения с возрастом. В исследованиях Olson K.A. et al. [82] и Poggioli T. et al. [86] использовались анализы, которые выявляют как GDF8, так и GDF11 (D – собака; Н – человек; Ho – лошадь; М – мышь; R – крыса; S – овца). А – относится к тестированию на специфичность / перекрестную реактивность к GDF8, выполненному в рамках соответствующего исследования. Б – использован тот же моноклональный клон MAV19581 R&D #743833.

Таблица 2. Влияние GDF11 на рост и регенерацию мышц. Адаптировано из [32]

Исследование	Итоговый эффект	Прямое влияние GDF11 на мышечный рост/регенерацию
Sinha M. et al., 2014	Позитивный	Улучшена компетенция клеток-сателлитов, улучшена регенерация
Egerman M.A. et al., 2015	Негативный	Улучшена дифференциация клеток-сателлитов, ухудшена регенерация
Hinken A.C. et al., 2016	Негативный	Уменьшена масса клеток-сателлитов и мышечная масса
Hammers D.W. et al., 2017	Негативный	Атрофия миофибрилл, кахексия in vivo
Zhou Y. et al., 2017	Негативный	Усилен посттравматический мышечный фиброз
Zimmers T.A. et al., 2017	Негативный	Уменьшен размер миофибрилл, усилена потеря мышечной ткани

Примечание. Краткая сводка специфического влияния повышенной активности GDF11 на скелетные мышцы. Хотя первоначальный отчет предполагал, что GDF11 может оказывать обновляющий и регенерирующий эффект на мышцы, последующие исследования не только не смогли воспроизвести эти данные, но и продемонстрировали противоположный или отрицательный эффект как на сателлитные клетки, так и на зрелые мышцы.

GDF11 реагентами эти результаты не подтвердились [20]. Связанное с возрастом снижение концентрации GDF11 в плазме поддерживается не всеми авторами, некоторые считают, что она не изменяется или даже увеличивается с возрастом (табл. 1).

Таким образом, данные о влиянии физиологического старения на циркулирующий GDF11 могут быть связаны с использованием неспецифических систем обнаружения, а также с различиями фракций крови [88]. Взятые вместе, каждое исследование с 2013 г., в котором использовались реагенты или методы, подтвержденные исследователями как специфичные для GDF11, показало, что GDF11 не уменьшается с возрастом у нескольких видов. Существуют противоречия по поводу роли GDF11: одни исследования показывают положительный антивозрастной эффект экзогенно вводимого GDF11, а другие – увеличение GDF11 фактически усиливает возрастное повреждение скелетных мышц [32] (табл. 2). Эти выводы трудно согласовать. Различия в форме повреждения мышц, источника рекомбинантного белка и условий культуральной среды *in vitro* являются потенциальными источниками изменчивости [46].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и GDF11

Ранние исследования показали, что у мышей, лишенных GDF11, наблюдалось заметное снижение числа β -клеток, а также остановка их развития [45]. Кроме того, было продемонстрировано, что восполнение GDF11 у мышей, получавших высокожировую диету, улучшает толерантность к глюкозе [75]. Показано, что систематическое восполнение GDF11 не только сохраняло секрецию инсулина, но также улучшало выживаемость и морфологию β -клеток и улучшало метаболизм глюкозы как в негенетических, так и в генетических мышинных моделях СД2. И наоборот, лечение моноклональными антителами против GDF11 вызывало недостаточность β -клеток и летальный исход при СД2 [60]. Однако на сегодняшний день недостаточно информации о функции GDF11 в островках поджелудочной железы.

Хорошо известно, что развитие ишемического повреждения у пациентов с СД2 ухудшается из-за нарушения процесса репаративного ангиогенеза [21, 34]. В исследовании Zhang J., 2018 г. впервые продемонстрировано, что лечение GDF11 значительно увеличивает плотность сосудов в ишемизированной ткани у крыс с СД2 и впоследствии заметно усиливает перфузию ишемизированной конечности [116]. Однако GDF11 не оказывал ангиогенного эффекта у крыс без диабета [60]. Также GDF11 улучшает выживаемость и функции эндотелиальных клеток, защищая их от апоптоза. Реализация положительных эффектов происходит за счет активации канонических путей передачи сигналов TGF- β /SMAD инеканонических АКТ/HIF1 α [116]. Таким образом,

целесообразны дальнейшие исследования GDF11 в рамках разработки комплексных мер для замедления прогрессирования СД и профилактики его сосудистых осложнений.

Нейродегенеративные заболевания и нейропротекция

Действие GDF11 и активация сигнальных путей, несомненно, играют центральную роль в его влиянии на структурно-функциональное состояние мозга на протяжении всей жизни. В развивающейся ЦНС GDF11 также играет ключевую роль. Shi Y. et al. сообщили, что GDF11 способствует временному прогрессированию нейрогенеза в развивающемся спинном мозге [96]. Кроме того, GDF11 контролирует количество ганглиозных, амакриновых и фоторецепторных клеток во время развития сетчатки [54, 58]. Более того, как GDF11, так и его рецепторы экспрессируются нейронами и предшественниками обонятельного эпителия и GDF11 ингибирует нейрогенез обонятельного эпителия *in vitro* посредством обратимой остановки клеточного цикла у предшественников [111]. Хотя GDF11 играет ключевую роль в развивающемся мозге, о ЦНС взрослых сообщается мало информации. История GDF11 также напоминает нам о предписании, согласно которому тщательный выбор методов и интерпретация результатов необходимы, чтобы отделить его механизмы действия от оказываемых GDF8 [93].

В эксперименте мышам с окклюзией средней мозговой артерии внутривенно один раз в день вводили rGDF11 в течение 7–13 дней, что приводило к увеличению количества эндотелиальных клеток и предшественников нейронов, длины и площади микрососудов, а также улучшению гемоперфузии мозга. Также rGDF11 активировал нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и увеличивал уровни проангиогенного фактора ангиопоэтина-2 (Ang-2) и фосфорилирования рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-2) [68]. Терапевтическое введение мышам rGDF11 привело к значительной регенерации нейронов и их функциональному восстановлению. Эти данные свидетельствуют о том, что GDF11 может способствовать нейрогенезу и ангиогенезу после инсульта через путь фосфорилирования SMAD_{2/3}. Однако у этого исследования есть несколько ограничений, которые требуют дальнейшего изучения. Во-первых, механизмы, которые привлекают GDF11 в ишемический мозг, все еще нуждаются в уточнении. Можно предположить, что повышенные уровни GDF11, наблюдаемые в ипсилатеральных ишемических полушариях, могут быть связаны с активностью пропротеинконвертаз (PC) 5/6 и костных морфогенетических протеиназ, подобных протеину-1/толлоиду [52]. Во-вторых, было показано, что эффекты rGDF11 могут быть связаны с передачей

сигналов TGF β -SMADs. Однако многие другие субстраты rGDF11 также могут участвовать в эффектах rGDF11. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы тщательно изучить, как rGDF11 может модулировать постинсультный ангио- и нейрогенез [36].

В исследовании Zhao et al. на крысах с окклюзией средней мозговой артерии изучались нейропротекторные и восстановительные эффекты GDF11. Повышение экспрессии GDF11 с использованием лентивирусного вектора уменьшает объем инфаркта и количество апоптотических клеток, улучшает моторную функцию и уровень экспрессии фосфорилированного SMAD_{2/3} и способствует нейро- и ангиогенезу в субвентрикулярной зоне. Важным аспектом данного исследования являлось то, что было доказано выраженное профилактическое действие этого фактора, что крайне актуально, учитывая приоритет профилактических мероприятий в отношении сердечно-сосудистых рисков, в том числе и в условиях повышенной коморбидности [122].

Отек мозга, вызванный внутримозговым кровоизлиянием, является основным и тяжелым патологическим изменением, в основном вызванным дисфункцией микрососудов и разрушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Было показано, что объем отека у старых крыс с внутримозговым кровоизлиянием уменьшается при введении GDF11. После экзогенной инъекции rGDF11 апоптоз клеток и инфильтрация воспалительных клеток были явно ослаблены, что указывает на регулирующий потенциал GDF11 в нейропротекторном механизме. Таким образом, считается, что облегчение постгеморрагического отека может быть связано с улучшающим состоянием микрососудов эффектом GDF11, но влияние GDF11 на восстановление поврежденного ГЭБ и лежащих в его основе механизмов все еще требует дальнейшего изучения. Предполагается роль GDF11 в подавлении индуцированной внутримозговым кровотоком избыточной продукции и накопления АФК и внесения вклада в предотвращение воспалительной реакции и апоптоза клеток [14].

Недавние исследования определили передачу сигналов GDF11 как новый путь, связанный с болезнью Альцгеймера, подтвержденный последующими экспериментами *in vivo* и *in vitro*, демонстрируя наличие высокоинформативной связи между клеточной патологией и изменениями в циркулирующих сигнальных белках [49].

Нейрососудистые нарушения, включая дисфункцию ГЭБ, снижение кровотока и нарушение структуры эндотелиальных клеток, составляющих ГЭБ, лежат в основе и в значительной степени способствуют проявлению нейродегенеративных заболеваний. Некоторые данные указывают на то,

что системное введение GDF11 улучшает сосудистую сеть во фронтальной коре старых мышей и увеличивает экспрессию маркеров нейрональной активности. Поскольку известно, что церебральная сосудистая сеть и активность нейронов тесно ко-регулируются и этот процесс с возрастом нарушается, некоторые из положительных действий GDF11 могут быть связаны с процессами, не относящимися к нейрогенезу, но косвенно, через сосудистую сеть головного мозга, регулирующих функции ЦНС [83].

В исследовании Avilion и его коллег мышам 21–23 месяцев возраста в течение 4 недель ежедневными инъекциями вводили либо рекомбинантный GDF11 (rGDF11, 0,1 мг/кг), либо растворитель, впоследствии определяли объем кровеносных сосудов. Объем кровеносных сосудов у старых мышей, получавших GDF11, увеличился на 50%, по сравнению с мышами, получавшими растворитель. Популяция клеток Sox2+, необходимого для маркировки популяции стволовых клеток / клеток-предшественников в ЦНС у старых мышей, получавших GDF11, увеличилась на 29%, по сравнению с контролем [15]. Эксперименты *in vitro* подтвердили, что GDF11 действует, по крайней мере частично, на эндотелиальные клетки капилляров головного мозга. Во-первых, обработка эндотелиальных клеток rGDF11 (40 нг/мл) активирует хорошо известный путь передачи сигналов TGF β в этих клетках, что обнаруживается по усилению каскада фосфорилирования SMAD. Во-вторых, 6-дневная обработка первичных эндотелиальных клеток капилляров головного мозга rGDF11 (40 нг/мл) увеличивала их пролиферацию, но не в присутствии ингибитора TGF β , подтверждая, что GDF11 оказывает прямое биологическое действие на эти клетки через путь фосфорилирования SMAD [52].

Ежедневное введение GDF11 12-месячным трансгенным мышам со сверхэкспрессией предшественника амилоидного белка APP/PS1 улучшало пространственное обучение, нарушенное у взрослых мышей, а также снижало обычно наблюдаемый у них дефицит памяти [110]. Помимо этого, наблюдалось также улучшение мозгового кровотока, уменьшение отложения амилоидных бляшек в стенке сосудов, а также дополнительно улучшение функции сосудов у мышей с болезнью Альцгеймера. Введение GDF11 также уменьшало воспаление в стенке сосудов, способствовало формированию новых кровеносных сосудов и увеличивало их плотность [118].

Однократная инъекция rGDF-11 молодым экспериментальным животным не приводила к улучшению кратковременной памяти, но повышала активацию нижестоящих эффекторов фосфорилирования

SMAD_{2/3} в коре и гиппокампе. С другой стороны, животные среднего возраста, получившие rGDF11, показали улучшение кратковременной зрительной памяти, что может быть связано с увеличением популяции нервных стволовых клеток в зубчатой извилине [117].

Влияние GDF11 на старение и когнитивные нарушения остается спорным: уровни циркулирующего GDF11 не коррелируют со старением у здоровых людей. Среди здоровых пожилых людей и четырех пожилых возрастных групп с когнитивными нарушениями не было обнаружено различий в уровнях циркулирующего GDF11 [114]. Также, по данным исследования De Domenico et al., было обнаружено, что уровни GDF11 варьировали в гиппокампе старых мышей, по сравнению с концентрациями у молодых. Более того, экспрессия GDF11, обнаруженная в гиппокампе, не коррелировала с нарушением синаптической пластичности у старых мышей [27]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования нейропротекторного потенциала GDF11 при нейродегенеративных заболеваниях и нарушениях мозгового кровообращения.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИЛИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Особенное внимание следует уделить освещению конфликта между мнениями относительно GDF11 и GDF8, которые имеют практически идентичную гомологию, но выполняют различные функции. Исследования Walker et al. показали, что GDF11 является более мощным сигнальным лигандом, чем GDF8 [107]. Это наблюдение последовательно и воспроизводимо наблюдалось во многих лабораториях, с использованием разных препаратов лигандов, во множестве клеточных линий и культивируемых первичных клетках и повторялось *in vivo* в миокарде мыши. Результаты первых исследований указывали на якобы отсутствие различий в сигнальных потенциалах GDF8 и GDF11, и что лиганды имеют идентичные сигнальные свойства. Такой вывод мог быть получен из-за того, что сравнения проводились при концентрациях выше EC₁₀₀ (эффективная концентрация) для обоих лигандов, что приводило к одинаковым результатам транскрипции. Однако полученные Walker et al. данные показывают, что GDF11 может вызывать значительный ответ в условиях, когда GDF8, по-видимому, практически не проявляет активности. Эти результаты показывают, что ответы, генерируемые GDF8 и GDF11, сильно зависят от концентрации лиганда и доступных рецепторов, подчеркивая, что GDF8 и GDF11 не являются эквивалентными. Эти данные

не подтверждают и не опровергают заявления других групп относительно функциональных результатов, возникающих в результате передачи сигналов GDF8 или GDF11. Более вероятно, они демонстрируют, что биохимические реакции, вызванные GDF8 и GDF11 в эквивалентных концентрациях, значительно различаются в условиях тестирования. Физиологическое значение полученных результатов требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели открытие GDF11, а также структуру, сигнальные пути, регуляцию активности, функции белков GDF8 и GDF11, роль в патофизиологии некоторых заболеваний. В течение последних 10 лет было опубликовано значительное число работ, посвященных GDF11. Было выявлено как положительное, так и отрицательное влияние GDF11 на тканеспецифические патологические процессы. Однако GDF11 продолжает рассматриваться в качестве потенциальной мишени для лечения заболеваний, ассоциированных со старением. Большое количество исследований свидетельствует о терапевтическом потенциале GDF11 в лечении возрастной гипертрофии миокарда. Антипролиферативное действие GDF11 также наблюдается при многих онкологических заболеваниях. В ряде экспериментальных исследований показан его нейропротекторный потенциал. Однако GDF11 может оказывать негативное влияние на метаболизм мышечной и костной ткани, что может являться ограничением для его применения при некоторых состояниях. Ввиду различий в экспрессии и функции GDF11 в сердечной, нервной, мышечной и других тканях, его разнонаправленным действием и узким терапевтическим диапазоном rGDF11, необходимы дальнейшие его исследования для выявления оптимального спектра показаний и ограничений, дозирования и способов снижения побочного действия.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-75-10013)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А. и др. Регуляция иммунной системы при старении: в фокусе-эпигенетические механизмы // Архивв внутренней медицины. 2022. Т. 12. № 1 (63). С. 35.
2. Антошкин О. Н., Загребин В. Л., Волотова Е. В. и др. Протеинопатия и апоптоз нейронов головного мозга при экспериментальной нейродегенерации у крыс // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 1 (53). С. 122–124.

3. Волкова Ю. П. Возможности клеточной терапии для коррекции возрастных изменений когнитивных функций центральной нервной системы // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S1–3. С. 64.
4. Лебедев А.А., Пузин С.Н., Потапов В.Н. и др. От геронтологии к медицине антистарения // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2014. № 2. С. 4–6.
5. Сагинбаев У.Р., Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А. Организационные и химико-лабораторные аспекты биогеохимических провинций при формировании возраст-ассоциированной сосудистой патологии // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 11–12. С. 63–69.
6. Сойилов И.Э. Клинические особенности травматических внутримозговых кровоизлияний в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 11–12. С. 5–9.
7. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. № 1. С. 58–67. <https://doi.org/10.14341/probl201763149-58>
8. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Смирнов А.В. и др. Нейропротективные свойства ГАМК и ее производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. Фармация и фармакология. 2023. Т. 11. № 3. С. 211–227. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227>
9. Тюренков И.Н., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. Течение ишемии головного мозга у животных с недостаточностью половых гормонов и эндотелиальной дисфункцией // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17. № 1. С. 57–64. <https://doi.org/10.7816/rcf17157-64>
10. Шиловский Г.А., Сорокина Е.В., Орловский И.В. Транскрипционный фактор pnf2 – мишень активирующей антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективы применения при возрастных заболеваниях // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 11–12. С. 57–62.
11. Ahn S.T., Suh S.I., Moon H. et al. Evaluation of growth differentiation factor 11 (GDF11) levels in dogs with chronic mitral valve insufficiency // Can J Vet Res. 2016. V. 80. № 1. P. 90–92.
12. Akhurst R.J., Padgett R.W. Matters of context guide future research in TGFβ superfamily signaling // Science signaling. 2015. V. 8. № 399. P. re10. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aad0416>
13. Añón-Hidalgo J., Catalán V., Rodríguez A. et al. Circulating GDF11 levels are decreased with age but are unchanged with obesity and type 2 diabetes // Aging (Albany NY). 2019. V. 11. № 6. P. 1733–1744. <https://doi.org/10.18632/aging.101865>
14. Anqi X., Ruiqi C., Yanming R. et al. Neuroprotective potential of GDF11 in experimental intracerebral hemorrhage in elderly rats // J. Clin. Neurosci. 2019. № 63. P. 182. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.02.016>
15. Avilion A.A., Nicolis S.K., Pevny L.H. et al. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function // Genes. Dev. 2003. V. 17. № 1. P. 126. <https://doi.org/10.1101/gad.224503>
16. Bajikar S.S., Wang C.C., Borten M.A. et al. Tumor-suppressor inactivation of GDF11 occurs by precursor sequestration in triple-negative breast cancer // Dev. Cell. 2017. V. 43. № 4. P. 418. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.10.027>
17. Bernstein Z.S., Kim E.B., Raje N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications // Cells. 2022. V. 11. № 15. P. 2308. <https://doi.org/10.3390/cells11152308>
18. Brun C.E., Rudnicki M.A. GDF11 and the mythical fountain of youth // Cell Metab. 2015. V. 22. № 1. P. 54. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.009>
19. Bueno J.L., Ynigo M., de Miguel C. et al. Growth differentiation factor 11 (GDF11) – a promising anti-ageing factor - is highly concentrated in platelets // Vox Sang. 2016. V. 111. № 4. P. 434–436. <https://doi.org/10.1111/vox.12438>
20. Camparini L., Kollipara L., Sinagra G. et al. Targeted approach to distinguish and determine absolute levels of GDF8 and GDF11 in mouse serum // Proteomics. 2020. V. 20. № 11. P. 1900104. <https://doi.org/10.1002/pmic.201900104>
21. Caporali A., Meloni M., Nailor A. et al. p75(NTR)-dependent activation of NF-κB regulates microRNA-503 transcription and pericyte-endothelial crosstalk in diabetes after limb ischaemia // Nat. Commun. 2015. № 6. P. 8024. <https://doi.org/10.1038/ncomms9024>
22. Chen W.J., Ten Dijke P. Immunoregulation by members of the TGFβ superfamily // Nat. Rev. Immunol. 2016. V. 16. № 12. P. 723. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.112>
23. Chen Y., Guo Q., Zhang M. et al. Relationship of serum GDF11 levels with bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal Chinese women // Bone Res. 2016. V. 4. P. 16012. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.12>
24. Conboy I.M., Conboy M.J., Wagers A.J. et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. Nature. 2005. V. 433. № 7027. P. 760. <https://doi.org/10.1038/nature03260>
25. Conboy M.J., Conboy I.M., Rando T.A. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity // Aging Cell. 2013. V. 12. № 3. P. 525. <https://doi.org/10.1111/accel.12065>
26. Conese M., Carbone A., Beccia E. et al. The fountain of youth: a tale of parabiosis, stem cells, and rejuvenation // Open Med (Wars). 2017. № 12. P. 376. <https://doi.org/10.1515/med-2017-0053>
27. De Domenico E., D'Arcangelo G., Faraoni I., et al. Modulation of GDF11 expression and synaptic plasticity by age and training // Oncotarget. 2017. V. 8. № 35. P. 57991. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19854>
28. Duan F., Wang X., Wang H. et al. GDF11 ameliorates severe acute pancreatitis through modulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the TGFβR1/SMAD-2 pathway // Int. Immunopharmacol. 2022. V. 108. P. 108777. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108777>
29. Duran J., Troncoso M.F., Lagos D. et al. GDF11 Modulates Ca²⁺-Dependent Smad2/3 Signaling to Prevent Cardiomyocyte Hypertrophy // Int. J. Mol. Sci. 2018.

- V. 19. № 5. P. 1508. <https://doi.org/10.3390/ijms19051508>
30. *Egerman M.A., Cadena S.M., Gilbert J.A. et al.* GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration // *Cell. Metab.* 2015. V. 22. № 1. P. 164. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.010>
 31. *Egerman M.A., Glass D.J.* Signaling pathways controlling skeletal muscle mass // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014. V. 49. № 1. P. 59. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.857291>
 32. *Egerman M.A., Glass D.J.* The role of GDF11 in aging and skeletal muscle, cardiac and bone homeostasis // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2019. V. 54. № 2. P. 174. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1610722>
 33. *Eggel A., Wyss-Coray T.* A revival of parabiosis in biomedical research // *Swiss Med. Wkly.* 2014. № 144. P. w13914. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13914>
 34. *Emanueli C., Salis M.B., Pinna A. et al.* Prevention of diabetes-induced microangiopathy by human tissue kallikrein gene transfer // *Circulation.* 2002. V. 106. № 8. P. 993. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027104.33206.c8>
 35. *Escobedo-Calvario A., Chávez-Rodríguez L., Souza V. et al.* The effect of growth differentiation factor 11 (GDF11) on the response of tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma derived cells // *Ann. Hepatol.* 2022. V. 27. P. 100631. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100631>
 36. *Essalmani R., Zaid A., Marcinkiewicz J. et al.* In vivo functions of the proprotein convertase PC5/6 during mouse development: Gdf11 is a likely substrate // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 15. P. 5750. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709428105>
 37. *Fang Z., Zhu Z., Zhang H. et al.* GDF11 contributes to hepatic hepcidin (HAMP) inhibition through SMURF1-mediated BMP-SMAD signalling suppression // *Brit. J. Haematol.* 2020. V. 188. № 2. P. 321. <https://doi.org/10.1111/bjh.16156>
 38. *Freitas-Rodríguez S., Rodríguez F., Folgueras A.R.* GDF11 administration does not extend lifespan in a mouse model of premature aging // *Oncotarget.* 2016. V. 7 № 35. P. 55951. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11096>
 39. *Garrido-Moreno V., Diaz-Vegas A., López-Crisosto C. et al.* GDF-11 prevents cardiomyocyte hypertrophy by maintaining the sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication // *Pharmacol. Res.* 2019. V. 146. P. 104273. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104273>
 40. *Gerardo-Ramírez M., Lazzarini-Lechuga R., Hernández-Rizo S. et al.* GDF11 exhibits tumor suppressive properties in hepatocellular carcinoma cells by restricting clonal expansion and invasion // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019. V. 1865. № 6. P. 1540. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.03.003>
 41. *Glass D.J.* Elevated GDF11 is a risk factor for age-related frailty and disease in humans // *Cell. Metabol.* 2016. V. 24. № 1. P. 7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.017>
 42. *Gu B., Wang Q., Dai W. et al.* Effect of GDF11 on proliferation and apoptosis of esophageal cancer cells // *Cell. Mol. Biol.* 2018. V. 64. № 11. P. 80.
 43. *Hammers D.W., Merscham-Banda M., Hsiao J.Y. et al.* Supraphysiological levels of GDF11 induce striated muscle atrophy // *EMBO Mol. Med.* 2017. V. 9. № 4. P. 531. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607231>
 44. *Han W., Bai X.J., Han L.L. et al.* The relationship between transforming growth factor β superfamily members (GDF11 and BMP4) and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal Chinese women // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022. V. 305. № 3. P. 737. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06183-8>
 45. *Harmon E.B., Apelqvist A.A., Smart N.G. et al.* GDF11 modulates NGN3+ islet progenitor cell number and promotes beta-cell differentiation in pancreas development // *Development.* 2004. V. 131. № 24. P. 6163. <https://doi.org/10.1242/dev.01535>
 46. *Harper S.C., Brack A., MacDonnell S. et al.* Is Growth Differentiation Factor 11 a Realistic Therapeutic for Aging-Dependent Muscle Defects? // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 7. P. 1143. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307962>
 47. *Hinken A.C., Powers J.M., Luo G. et al.* Lack of evidence for GDF11 as a rejuvenator of aged skeletal muscle satellite cells // *Aging Cell.* 2016. V. 15. № 3. P. 582–584. <https://doi.org/10.1111/acel.12475>
 48. *Hu H.H., Chen D.Q., Wang Y.N. et al.* New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis // *Chem. Biol. Int.* 2018. V. 292. P. 76. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
 49. *Jaeger P.A., Lucin K.M., Britschgi M. et al.* Network-driven plasma proteomics expose molecular changes in the Alzheimer's brain // *Mol. Neurodegener.* 2016. № 11. P. 31. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0095-2>
 50. *Kaiser J.* Aging. 'Rejuvenation factor' in blood turns back the clock in old mice // *Science.* 2014. V. 344. № 6184. P. 570. <https://doi.org/10.1126/science.344.6184.570>
 51. *Kalampouka I., van Bekhoven A., Elliott B.T.* differing effects of younger and older human plasma on C2C12 myocytes in vitro // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 152. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00152>
 52. *Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A. et al.* Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors // *Science.* 2014. V. 344. № 6184. P. 630. <https://doi.org/10.1126/science.1251141>
 53. *Khavinson, V.K., Kuznik, B.I., Tarnovskaya, S.I. et al.* GDF11 protein as a geroprotector // *Biol. Bull. Rev.* 2016. № 6. P. 141. <https://doi.org/10.1134/S207908641602002X>
 54. *Kim J., Wu H.H., Lander A.D. et al.* GDF11 controls the timing of progenitor cell competence in developing retina // *Science.* 2005. V. 308. № 5730. P. 1927. <https://doi.org/10.1126/science.1110175>
 55. *Kondás K., Szláma G., Trexler M. et al.* Both WFIKKN1 and WFIKKN2 have high affinity for growth and differentiation factors 8 and 11 // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 35. P. 23677. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803025200>
 56. *Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. et al.* Neuroprotective action of cortexin, cerebrolysin and actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats // *PLoS ONE.* 2021. V. 16. № 7. P. e0254493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493>
 57. *Lananna B.V., Imai S.I.* Friends and foes: Extracellular vesicles in aging and rejuvenation // *FASEB Bioadv.* 2021. V. 3. № 10. P. 787. <https://doi.org/10.1096/fba.2021-00077>
 58. *Lee Y.J., McPherron A., Choe S. et al.* Growth differentiation factor 11 signaling controls retinoic acid activity for axial

- vertebral development // *Dev. Biol.* 2010. V. 347. № 1. P. 195. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.08.022>
59. *Lee Y.S., Lee S.J.* Regulation of GDF-11 and myostatin activity by GASP-1 and GASP-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 39. P. E3713. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309907110>
 60. *Li H., Li Y., Xiang L. et al.* GDF11 Attenuates Development of Type 2 Diabetes via Improvement of Islet β -Cell Function and Survival // *Diabetes.* 2017. V. 66. № 7. P. 1914. <https://doi.org/10.2337/db17-0086>
 61. *Li S.N., Wu J.F.* TGF- β /SMAD signaling regulation of mesenchymal stem cells in adipocyte commitment // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2020. V. 11. № 1. P. 41. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1552-y>
 62. *Li Y., Li Y., Li L. et al.* The emerging translational potential of GDF11 in chronic wound healing // *J. Orth. Trans.* 2022. № 34. P. 113. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.03.005>
 63. *Li Z., Kawasumi M., Zhao B. et al.* Transgenic over-expression of growth differentiation factor 11 propeptide in skeleton results in transformation of the seventh cervical vertebra into a thoracic vertebra // *Mol. Reprod. Dev.* 2010. V. 77. № 11. P. 990. <https://doi.org/10.1002/mrd.21252>
 64. *Liu A., Dong W., Peng J. et al.* Growth differentiation factor 11 worsens hepatocellular injury and liver regeneration after liver ischemia reperfusion injury // *FASEB J.* 2018. V. 32. № 9. P. 5186-5198. <https://doi.org/10.1096/fj.201800195R>
 65. *Liu W., Zhou L., Zhou C. et al.* GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation // *Nat. Commun.* 2016. № 7. P. 12794. <https://doi.org/10.1038/ncomms12794>
 66. *Liu Y., Shao L., Chen K. et al.* GDF11 restrains tumor growth by promoting apoptosis in pancreatic cancer // *Onco. Targets Ther.* 2018. № 11. P. 8371. <https://doi.org/10.2147/OTT.S181792>
 67. *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. V. 153. № 4. P. 828. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.015>
 68. *Lu L., Bai X., Cao Y. et al.* Growth differentiation factor 11 promotes neurovascular recovery after stroke in mice // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. № 12. P. 205. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00205>
 69. *Lu Q., Tu M.L., Li C.J. et al.* GDF11 inhibits bone formation by activating Smad2/3 in bone marrow mesenchymal stem cells // *Calc. Tissue Int.* 2016. V. 99. № 5. P. 500. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0173-z>
 70. *Ma S., Wang S., Ye Y. et al.* Heterochronic parabiosis induces stem cell revitalization and systemic rejuvenation across aged tissues // *Cell. Stem. Cell.* 2022. V. 29. № 6. P. 990. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.04.017>
 71. *Mayack S.R., Shadrach J.L., Kim F.S. et al.* Systemic signals regulate ageing and rejuvenation of blood stem cell niches // *Nature.* 2010. V. 463. № 7280. P. 495. <https://doi.org/10.1038/nature08749>
 72. *McNally E.M.* Questions and answers about myostatin, GDF11, and the aging heart // *Circ Res.* 2016. V. 118. № 1. P. 6. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307861>
 73. *McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J.* Regulation of anterior/posterior patterning of the axial skeleton by growth/differentiation factor 11 // *Nat. Genet.* 1999. № 22. P. 260. <https://doi.org/10.1038/10320>
 74. *McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J.* Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member // *Nature.* 1997. № 387. P. 83. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
 75. *Mei W., Xiang G., Li Y. et al.* GDF11 Protects against endothelial injury and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein e-null mice // *Mol. Ther.* 2016. V. 24. № 11. P. 1926. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.160>
 76. *Meloux A., Rochette L., Maza M. et al.* Growth differentiation factor-8 (GDF8)/myostatin is a predictor of troponin I peak and a marker of clinical severity after acute myocardial infarction // *J. Clin. Med.* 2019. V. 9. № 1. P. 116. <https://doi.org/10.3390/jcm9010116>
 77. *Mendez P.L., Obendorf L., Knaus P.* Visualization and quantification of TGF β /BMP/SMAD signaling under different fluid shear stress conditions using proximity-ligation-assay // *J. Visual. Exp.* 2021. №. 175. P. e62608. <https://doi.org/10.3791/62608>
 78. *Monestier O., Blanquet V.* WFIKKN1 and WFIKKN2: “Companion” proteins regulating TGF β activity // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016. V. 32. P. 75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.06.003>
 79. *Nagy A., Trexler M., Patthy L.* Expression, purification and characterization of the second Kunitz-type protease inhibitor domain of the human WFIKKN protein // *Eur. J. Biochem.* 2003. V. 270. № 9. P. 2101. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03593.x>
 80. *Ni N., Li Q.* TGF β superfamily signaling and uterine decidualization // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017. V. 15. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0303-0>
 81. *Ochsner U.A., Green L.S., Rice T.P. et al.* Targeting Unique Epitopes on Highly Similar Proteins GDF-11 and GDF-8 with Modified DNA Aptamers // *Biochemistry.* 2019. V. 58. № 46. P. 4632. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00760>
 82. *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 // *Eur. Heart J.* 2015. V. 36. № 48. P. 3426. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv385>
 83. *Ozek C., Krolewski R.C., Buchanan S.M. et al.* Growth Differentiation Factor 11 treatment leads to neuronal and vascular improvements in the hippocampus of aged mice // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 17293. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35716-6>
 84. *Padyana A.K., Vaidialingam B., Hayes D.B. et al.* Crystal structure of human GDF11 // *Acta Crystallogr. F Struct. Biol Commun.* 2016. № 72 (Pt 3). P. 160. <https://doi.org/10.1107/S2053230X16001588>
 85. *Patel V.K., Demontis F.* GDF11/myostatin and aging // *Aging (Albany NY).* 2014. V. 6. №5. P. 351. <https://doi.org/10.18632/aging.100666>
 86. *Poggioli T., Vujic A., Yang P. et al.* Circulating growth differentiation factor 11/8 levels decline with age // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 1. P. 29. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307521>
 87. *Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L. et al.* Latent TGF- β -binding proteins // *Matrix Biol.* 2015. V. 47. P. 44-53.

- <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.005>
88. *Rodgers B.D.* The immateriality of circulating GDF11 // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 10. P. 1472. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308478>
 89. *Rojas-Vázquez S., Blasco-Chamarro L., López-Fabuel I. et al.* Vascular senescence: a potential bridge between physiological aging and neurogenic decline // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 666881. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.666881>
 90. *Roubenoff R., Hughes V.A.* Sarcopenia: current concepts // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2000. V. 55. № 12. P. M716. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.12.m716>
 91. *Sakai S., Ohhata T., Kitagawa K. et al.* Long noncoding RNA ELIT-1 Acts as a Smad3 cofactor to facilitate TGFβ/Smad signaling and promote Epithelial–mesenchymal TRansition // *Cancer Res.* 2019. V. 79. № 11. P. 2821. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3210>
 92. *Schafer M.J., Atkinson E.J., Vanderboom P.M. et al.* Quantification of GDF11 and myostatin in human aging and cardiovascular disease // *Cell. Metabol.* 2016. V. 23. № 6. P. 1207. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.023>
 93. *Schafer M.J., Le Brasseur N.K.* The influence of GDF11 on brain fate and function // *Geroscience.* 2019. V. 41. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00054-6>
 94. *Semba R.D., Zhang P., Zhu M. et al.* Relationship of circulating growth and differentiation factors 8 and 11 and their antagonists as measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with age and skeletal muscle strength in healthy adults // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2019. V. 74. № 1. P. 129–136. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly255>
 95. *Shen G.S., Zhou H.B., Zhang H. et al.* The GDF11-FTO-PPARγ axis controls the shift of osteoporotic MSC fate to adipocyte and inhibits bone formation during osteoporosis // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018. V. 1864. № 12. P. 3644. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.09.015>
 96. *Shi Y., Liu J.P.* Gdf11 facilitates temporal progression of neurogenesis in the developing spinal cord // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 3. P. 883. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2394-10.2011>
 97. *Simoni-Nieves A., Gerardo-Ramírez M., Pedraza-Vázquez G. et al.* GDF11 Implications in Cancer Biology and Metabolism. Facts and Controversies // *Front. Oncol.* 2019. № 9. P. 1039. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01039>
 98. *Sinha M., Jang Y.C., Oh J. et al.* Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle // *Science.* 2014. V. 344. № 6184. P. 649. <https://doi.org/10.1126/science.1251152>
 99. *Smith S.C., Zhang X., Zhang X., et al.* GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy // *Circ. Res.* 2015. V. 117. № 11. P. 926. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307527>
 100. *Suh J., Kim N.K., Lee S.H. et al.* GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2020. V. 117. № 9. P. 4910. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916034117>
 101. *Suh J., Lee Y.S.* Similar sequences but dissimilar biological functions of GDF11 and myostatin // *Exp. Mol. Med.* 2020. V. 52. № 10. P. 1673. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00516-4>
 102. *Suzuki Y., Takaya K., Watanabe S. et al.* Evaluation of the effect of age of the younger mice on the rejuvenation of the older mice by heterochronic parabiosis // *Aging (Albany NY).* 2022. V. 14. № 6. P. 2507. <https://doi.org/10.18632/aging.203966>
 103. *Tamayo E., Alvarez P., Merino R.* TGFβ superfamily members as regulators of B cell development and function – implications for autoimmunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 12. P. 3928. <https://doi.org/10.3390/ijms19123928>
 104. *Tian J., Lei X.X., Xuan L. et al.* The effects of aging, diabetes mellitus, and antiplatelet drugs on growth factors and anti-aging proteins in platelet-rich plasma // *Platelets.* 2019. V. 30. № 6. P. 773–792. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1514110>
 105. *Trexler M., Bányai L., Patthy L.* Distinct expression pattern of two related human proteins containing multiple types of protease-inhibitory modules // *Bio. Chem.* 2002. V. 383. № 1. P. 223. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.023>
 106. *Tsuda T., Iwai N., Deguchi E. et al.* PCSK5 and GDF11 expression in the hindgut region of mouse embryos with anorectal malformations // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2011. V. 21. № 4. P. 238. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273691>
 107. *Walker R.G., Czepnik M., Goebel E.J. et al.* Structural basis for potency differences between GDF8 and GDF11 // *BMC Biol.* 2017. V. 15. № 1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0350-1>
 108. *Walker R.G., Poggioli T., Katsimpari L. et al.* Biochemistry and Biology of GDF11 and Myostatin: Similarities, Differences, and Questions for Future Investigation // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 7. P. 1125. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308391>
 109. *Wallner C., Drysch M., Becerikli M. et al.* Interaction with the GDF8/11 pathway reveals treatment options for adenocarcinoma of the breast // *Breast.* 2018. № 37. P. 134. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.11.010>
 110. *Wang F., Shen X., Li S. et al.* Splenocytes derived from young WT mice prevent AD progression in APPsw/PSEN1dE9 transgenic mice // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 25. P. 20851. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4930>
 111. *Wu H.H., Ivkovic S., Murray R.C. et al.* Autoregulation of neurogenesis by GDF11 // *Neuron.* 2003. V. 37. № 2. P. 197. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01172-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01172-8)
 112. *Wu Y., Qu J., Li H. et al.* Relationship between serum level of growth differentiation factors 8, 11 and bone mineral density in girls with anorexia nervosa // *Clin. Endocrinol.* 2019. V. 90. № 1. P. 88. <https://doi.org/10.1111/cen.13871>
 113. *Xie J., Zhu H., Chang H.M. et al.* GDF8 promotes the cell invasiveness in human trophoblasts by upregulating the expression of follistatin-like 3 through the ALK5-SMAD2/3 signaling pathway // *Front. Cell Develop. Biology.* 2020. V. 8. P. 573781. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.573781>
 114. *Yang R., Fu S., Zhao L. et al.* Quantitation of circulating GDF-11 and β2-MG in aged patients with age-related impairment in cognitive function // *Clin. Sci. (Lond).* 2017. V. 131. № 15. P. 1895. <https://doi.org/10.1042/CS20171028>

115. Yokoe T., Ohmachi T., Inoue H. *et al.* Clinical significance of growth differentiation factor 11 in colorectal cancer // *Int. J. Oncol.* 2007. V. 31. № 5. P. 1097.
116. Zhang J., Li Y., Li H. *et al.* GDF11 Improves Angiogenic Function of EPCs in Diabetic Limb Ischemia // *Diabetes.* 2018. V. 67. № 10. P. 2084. <https://doi.org/10.2337/db17-1583>
117. Zhang M., Jadavji N.M., Yoo H.S. *et al.* Recombinant growth differentiation factor 11 influences short-term memory and enhances Sox2 expression in middle-aged mice // *Behav. Brain. Res.* 2018. № 341. P. 45. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.019>
118. Zhang W., Guo Y., Li B. *et al.* GDF11 Rejuvenates Cerebrovascular Structure and Function in an Animal Model of Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers. Dis.* 2018. V. 62. № 2. P. 807. <https://doi.org/10.3233/JAD-170474>
119. Zhang Y., Shao J., Wang Z. *et al.* Growth differentiation factor 11 is a protective factor for osteoblastogenesis by targeting PPARgamma // *Gene.* 2015. V. 557. № 2. P. 209. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.12.039>
120. Zhang Y., Wei Y., Liu D. *et al.* Role of growth differentiation factor 11 in development, physiology and disease // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 46. P. 81604. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20258>
121. Zhang Y.H., Pan L.H., Pang Y. *et al.* GDF11/BMP11 as a novel tumor marker for liver cancer // *Exp. Ther. Med.* 2018. V. 15. № 4. P. 3495–3500. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5861>
122. Zhao Y., Wang L.H., Peng A. *et al.* The neuroprotective and neurorestorative effects of growth differentiation factor 11 in cerebral ischemic injury // *Brain Res.* 2020. № 1737. P. 146802. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146802>
123. Zhou Y., Sharma N., Dukes D. *et al.* GDF11 treatment attenuates the recovery of skeletal muscle function after injury in older rats // *AAPS J.* 2017. V. 19. № 2. P. 431-437. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0024-x>
124. Zimmers T.A., Jiang Y., Wang M. *et al.* Exogenous GDF11 induces cardiac and skeletal muscle dysfunction and wasting // *Basic Res. Cardiol.* 2017. V. 112. № 4. P. 48. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0639-9>
125. Zou M.L., Chen Z.H., Teng Y.Y. *et al.* The Smad dependent TGF- β and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies // *Front. Mol. Biosci.* 2021. V. 8. P. 593310. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.593310>

Growth Differentiation Factor GDF11 as a Potential Target for The Treatment of Age-Related Diseases

D. V. Kurkin^{1,2*}, D. A. Bakulin^{1,2}, E. I. Morkovin¹, A. V. Strygin¹, V. I. Petrov¹, A. I. Robertus², O. V. Ivanova², Yu. A. Kolosov²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, 400087 Russia

²Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, 127473 Russia

*e-mail: strannik986@mail.ru

Abstract – The article presents a review of literary sources dedicated to the physiological role and functions of certain proteins of the TGF β superfamily, specifically GDF11 and GDF8, as well as their place in the pathogenesis of several diseases whose risk increases with age. Possible therapeutic applications of these proteins are described. It is shown that the role of GDF11 in the pathogenesis of the described diseases is ambiguous. GDF11 is a previously unrecognized regulator of bone remodeling, prevents myocardial hypertrophy, and improves the condition of animals with experimental diabetes or neurodegeneration. The anti-proliferative action of GDF11 is also observed in many oncological diseases. However, GDF11 may have a negative impact on the metabolism of muscle and bone tissue, which may limit its use in certain conditions. Due to differences in the expression and function of GDF11 in cardiac, nervous, muscular, and other tissues, its divergent actions, and the narrow therapeutic range of recombinant GDF11, further research is needed to determine the optimal range of indications and limitations, dosages, and methods to reduce side effects.

Keywords: GDF11, GDF8, TGF β , aging, neurodegeneration, osteoporosis, cardiomyocyte hypertrophy.