

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 618.3-06+612.017.11+571.27

doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.14.22

3.1.4. – Акушерство и гинекология  
(медицинские науки)

### **РОЛЬ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 (GDF-15) В РЕГУЛЯЦИИ И РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

\* **Ольга Геннадьевна Тишкова, Людмила Васильевна Дикарева,  
Евгений Григорьевич Шварев, Юлиана Юрьевна Уханова**  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

*Аннотация.* Изучено клиническое значение одного из малоизученных цитокинов – фактора дифференцировки роста -15 (GDF-15) в процессе регуляции клеточных и молекулярных процессов во время беременности. Современные исследования механизмов активации клеточных путей GDF-15 позволяют рассматривать этот белок в качестве одного из важных регуляторов метаболических процессов и иммунологической толерантности. Неоднозначные результаты исследований GDF-15 при различной патологии свидетельствуют о его сложной регуляции и многофункциональности. Высокие уровни циркуляции этого цитокина в сыворотке крови и в плаценте указывают на важное значение этого белка в реализации иммунного ответа при беременности, которое еще предстоит объяснить.

*Ключевые слова:* фактор дифференцировки роста (GDF-15), беременность, белок, цитокины

*Для цитирования:* Тишкова О. Г., Дикарева Л. В., Шварев Е. Г., Уханова Ю. Ю. Роль фактора дифференцировки роста -15(GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 14–22.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **THE ROLE OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 (GDF-15) IN THE REGULATION AND THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY COMPLICATIONS**

**Olga G. Tishkova, Lyudmila V. Dikareva,  
Evgeniy G. Shvarev, Yuliana Yu. Ukhanova**  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

*Abstract.* The clinical significance of one of the little-studied cytokines – growth differentiation factor -15 (GDF-15) in the process of regulation of cellular and molecular processes during pregnancy was studied. Current studies of the mechanisms of activation of cellular pathways GDF-15 allow us to consider this protein as one of the important regulators of metabolic processes and immunological tolerance. The mixed results of GDF-15 studies with various pathologies indicate its complex regulation and multifunctionality. High levels of circulation of this cytokine in serum and placenta indicate the importance of this protein in the realization of the immune response in pregnancy, which has yet to be explained.

*Keywords:* growth differentiation factor (GDF-15), pregnancy, proteins, cytokines.

*For citation:* Tishkova O. G., Dikareva L. V., Shvarev E. G., Ukhanova Y. Y. The role of growth differentiation factor -15 (GDF-15) in the regulation and the development of pregnancy complications. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (1): 14–22. (In Russ.).

В последние годы важная роль отводится изучению иммунной системы и механизмов взаимодействия цитокинов в ходе реализации иммунного ответа при беременности, от имплантации до родов [1]. Сегодня цитокины рассматриваются как важный межклеточный класс медиаторов в реализации иммунновоспалительных реакций. Сигнальные пути, регулируемые цитокинами, обладают мощной способностью быстро ремоделировать ткань и изменять клеточное поведение посредством инициации экспрессии или угнетения транскрипции определенных групп генов. В большинстве случаев цитокины воздействуют на клетку с помощью паракринной регуляции, оказывая выраженный провоспалительный, антиапоптотический и прогенеративный эффекты [2, 3].

Исследования последних лет демонстрируют особый научный интерес к GDF-15 и как к цитокину, вовлеченному в процессы воспаления и стресса, и как к потенциально важному регулятору метаболических процессов [4, 5, 6, 7].

GDF-15, описанный в ряде литературных источников как цитокин -1 ингибирующий макрофаги (M-CSF-1), фактор роста плацентарной трансформации (PTGF), фактор простаты (PDF), морфогенетический белок плацентарной кости (PLAB), является дивергентным членом цитокинов суперсемейства трансформирующего ростового фактора (TGF- $\beta$ ). Белок был открыт и описан группой исследователей во главе с М. Брейтом в 1997 г. [4]. В результате независимых исследований другие группы ученых клонировали один и тот же ген этого белка с использованием различных методических подходов, но каждая из этих групп предлагала собственное название для нового пептида. Определяющим для всех открытий стал установленный в 2000 г. факт, свидетельствующий о том, что новый пептид, обозначенный как GDF-15, несомненно, относится к суперсемейству TGF- $\beta$  [8, 9, 10]. Белок GDF-15 кодируется геном, расположенным на прямой цепи короткого плеча хромосомы 19 (19p12-13.1) и несет структурные характеристики цитокинов – членов суперсемейства TGF- $\beta$ . Элементы этого подсемейства от GDF-1 до GDF-15 относят к подклассу активин / миостатин [11].

Непроцессированная транслируемая форма белка GDF-15 состоит из 308 аминокислот, включая сигнальную последовательность, из которых 29 аминокислот сигнального пептида; 167 аминокислот продомена и 112 аминокислот «зрелого» димерного белка, образованного в результате полного процессинга [12]. Зрелый белок содержит цистеиновый узел, типичный для семейства TGF- $\beta$ . Хотя внутриклеточный протеолитический процессинг возможен, GDF-15 в основном секретируется в виде пропептида, связанного дисульфидными связями, а продомен остается прикрепленным к внеклеточному матриксу [13]. Димерный белок после отщепления N-конца имеет низкую молекулярную массу (25 кДа на димер), секретируется во внеклеточный матрикс в виде димера с дисульфидной связью. В крови белок выполняет свои функции внеклеточного мессенджера в высоких для цитокина значениях с диапазоном примерно 200–1200 пг/мл для здоровых людей и подвергается почечному клиренсу с периодом полураспада около 3 часов [14, 15].

К типам клеток, экспрессирующих GDF-15, относятся: кардиомиоциты, адипоциты, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, как в здоровых, так и в пораженных тканях [16, 17, 18, 19]. Вне репродуктивных органов GDF-15 имеет постоянно слабую экспрессию, но активно индуцируется стрессом [20]. В физиологических условиях экспрессия GDF-15, активируемая макрофагами, наиболее заметна в плаценте, за ней следует простата, где андрогены и кальцитриол регулируют GDF-15 [20, 21].

GDF-15 представляет собой фактор роста, экспрессия которого увеличивается с возрастом в ответ на клеточный стресс и митохондриальную дисфункцию. Многие из стрессовых механизмов индуцируют экспрессию GDF-15 с помощью факторов транскрипции либо p53, либо факторов транскрипции белка-1 раннего ответа на рост [22, 23, 24]. В зависимости от клеточного окружения белок проявляет разнообразные функции: регулирует позднюю фазу активации макрофагов через ингибирование TNF- $\alpha$ ; вовлечен в раннюю фазу формирования костей, гемопоэз, имплантацию эмбрионов и развитие плаценты; может функционировать как центральный регулятор аппетита и веса тела (синтезируется адипоцитами); в среднем мозге действует на дофаминэргические нейроны как нейротрофический и нейрозащитный факторы [24]. Установлено, что GDF-15 регулируется несколькими воспалительными или связанными со стрессом белками, такими как интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкин-2 и макрофагальный колониестимулирующий фактор-1 (M-CSF-1) [25]. Согласно исследованиям, GDF-15 ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов, подавляя как развитие моноцитов/макрофагов, так и их способность продуцировать провоспалительные медиаторы [26].

GDF-15 играет роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений и нейродегенеративных процессов. Установлено, что высокие уровни циркулирующего GDF-15

тесно связаны с ухудшением прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний [27, 28, 29, 30]. Так, в исследованиях E. Hagström и соавторов (2017) установлено, что уровень циркулирующего GDF-15 напрямую связан с концентрациями других биомаркеров (таких как тропонины, цистатин С и С-реактивный белок), которые, как известно, прогнозируют сердечно-сосудистые заболевания [29]. Согласно полученным в ходе исследований результатам, авторы установили, что GDF-15 остается независимым индикатором риска инсульта, сердечной недостаточности, но не инфаркта миокарда [29]. Однако результаты доклинических исследований, проведенных на мышах, предполагают, что повышение уровня GDF-15 может иметь кардиозащитный эффект [31].

Установлено также, что GDF-15, высвобождаемый из макрофагов печени и жировой ткани, может действовать как метаболический регулятор адипокин, подобно адипонектину и лептину [18]. Исследования, проведенные у больных с ожирением, показали, что повышенные уровни GDF-15 коррелируют с индексом массы тела, возрастом, показателями артериального давления, уровнями триглицеридов, креатинина, глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина и С-пептида [32].

Обнаружено, что дефицит GDF-15 при повреждении сосудов и воспалении защищает сердце, жировую ткань и эндотелиальные клетки, ингибируя JNK (N-концевую киназу c-Jun), Bad (Bcl-2-ассоциированный промотор смерти) и EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), активируя путь Smad и молекулы оксида азота [5, 33]. Представленные противоречивые результаты привели к предположению о том, что повышение GDF-15 может возникать как компенсаторная реакция на повреждение тканей [5].

Как известно, беременность характеризуется серьезными метаболическими и физиологическими изменениями (повышение аппетита, массы тела, инсулинорезистентность, воспаление, оксидативный стресс, апоптоз), однако роль GDF-15 в реализации этих процессов до конца не установлена [34].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что основным источником GDF-15 являются трофобласт и децидуальные стромальные клетки, что объясняет высокое содержание этого цитокина именно в плаценте и околоплодных водах [7]. Гипотеза о том, что GDF-15 играет роль в иммунотолерантности плода и матери, была сформулирована еще в 1997 г., когда предположили, что GDF-15 обладает сильной толерогенной функцией и может участвовать в защите полуаллогенного плода от иммуноопосредованного отторжения иммунной системой матери [10]. A. Mooge и соавторы (2000) высказали предположение о том, что GDF-15 может способствовать выживанию плода за счет подавления продукции провоспалительных цитокинов материнского происхождения [7].

В дальнейшем были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что уровень сывороточного GDF-15 существенно возрастает по мере увеличения срока беременности и определяется в концентрациях гораздо более высоких, чем при любом другом физиологическом или патофизиологическом состоянии [34, 35]. Установлено, что половой диморфизм оказывает влияние на транскрипцию плацентой эндокринных молекул, обнаруживаемых на высоких уровнях во время беременности (например, хорионический гонадотропин) [36]. Так, уровни GDF-15, полученные в сыворотке крови женщин, вынашивающих плод женского пола, оказались значительно выше по сравнению с результатами сывороток женщин с плодом мужского пола [34]. В недавних исследованиях установлена связующая роль GDF-15 и некоторых его сигнальных путей с развитием и степенью тяжести рвоты беременных и гестационного сахарного диабета [37]. Согласно результатам исследований, во время беременности уровни GDF-15 коррелируют с метаболизмом глюкозы и степенью выраженности тошноты, связанной с беременностью. При этом гипергликемический статус может вызывать повышение показателя GDF-15 в сыворотке крови [38].

Проведенные на животных исследования показали, что повышенный уровень GDF-15 при метаболизме глюколипидов обуславливает возникновение защитного эффекта в клетке [39]. Так, у мышей со сверхэкспрессией GDF-15 отмечено снижение массы тела, непереносимость глюкозы, улучшение показателей метаболизма липидов и чувствительности к инсулину [40]. Исследования K. Yakut и соавторов (2021) не только продемонстрировали статистически значимое повышение уровня GDF-15 в материнской сыворотке у беременных с гестационным сахарным диабетом, но и определили положительную корреляцию между риском развития заболевания и уровнями GDF-15 ( $p: 0,000$ ). Авторы также впервые представили пороговое значение GDF-15, измеренное как 326 пг/мл, с чувствительностью 70 % и специфичностью 60 % в анализе кривой ROC для диагностики гестационного сахарного диабета [38].

Белки, молекулы которых активно экспрессируются плацентой и циркулируют в крови, являются одними из самых изучаемых при плацентарной дисфункции и преэклампсии, однако данные о роли GDF-15 в развитии преэклампсии оказались неоднозначными. Одни авторы сообщали об

отсутствии изменений [41], другие – о сниженном [42] или незначительном повышении уровня этого цитокина в сыворотке крови при преэклампсии [43, 44].

Тем не менее последние работы Т. Cruickshank и соавторов (2021) по изучению GDF-15 при преэклампсии показали, что этот цитокин может быть аддитивным к растворимой *fms*-подобной тирозинкиназе-1 (sFlt-1) и белку фактора роста плаценты (PlGF), а также может рассматриваться как маркер для прогнозирования ранней преэклампсии [45].

Согласно результатам исследований М. Skubisz и соавторов (2013), показатели уровня GDF-15 в сыворотке крови у женщин с экстракционной беременностью оказались ниже, чем у женщин с прогрессирующей маточной беременностью, но значимо выше по сравнению с пациентками, у которых произошел самопроизвольный выкидыш. Авторы предположили, что низкий уровень GDF-15 может быть связан с недостаточной трофобластической инвазией и ограниченной жизнеспособностью эмбриона в среде фаллопиевых труб, а уровни GDF-15 в сыворотке крови могут быть использованы в качестве индикатора прогрессирующей беременности [46].

Интересные данные о том, что GDF-15 может защищать сперматозоиды от материнской иммунной системы путем способности цитокинов подавлять пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови и индуцировать регуляторный фенотип в клетках CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> посредством индукции FOXP3 были получены К. Soucek и соавторами в 2010 г. [47].

В 2012 г. S. Tong и соавторы представили данные о том, что у женщин с самопроизвольным выкидышем на ранних сроках уровень GDF-15 в сыворотке крови был на 63 % снижен по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью. В результате исследования было сделано предположение о том, что комплексное измерение сывороточного GDF-15 и связанного с беременностью плазменного белка-А (РААР-А) в середине первого триместра может стать основой для создания прогностического теста оценки риска самопроизвольного выкидыша [48].

В заключение следует отметить, что в настоящее время роль GDF-15 при беременности до конца не определена, как и молекулярные механизмы, лежащие в основе высокой экспрессии GDF-15 в здоровой плаценте. Но высокие уровни циркуляции этого цитокина, как в сыворотке крови, так и в плаценте, свидетельствуют о его несомненной роли в развитии и регуляции беременности. Изучение и понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе высокой конститутивной, клеточно-автономной экспрессии GDF-15 в плацентарных типах клеток, может помочь в будущих попытках стимулировать или репрессировать эндогенный GDF-15 в терапевтических целях для улучшения исходов беременности.

#### Список источников

1. Albonici L., Benvenuto M., Focaccetti C., Cifaldi L., Miele M., Limana F., Manzari V., Bei R. PlGF Immunological Impact during Pregnancy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 22. P. 8714–8740. doi: 10.3390/ijms21228714.
2. Маснабиева Л. Б. Интегральные лейкоцитарные индексы и уровни цитокинов у городских подростков с различным содержанием специфических аутоантител // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12, № 1. С. 50–55.
3. Ander S. E., Diamond M. S., Coyne C. B. Immune responses at the maternal-fetal interface // *Science Immunology*. 2019. Vol. 4, no. 31. P. 6114–6124. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114.
4. Bootcov M. R., Bauskin A. R., Valenzuela S. M., Moore A. G., Bansal M., He X. Y., Zhang H. P., Donnellan M., Mahler S., Pryor K., Walsh B. J., Nicholson R. C., Fairlie W. D., Por S. B., Robbins J. M., Breit S. N. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1997. Vol. 94, no. 21. P. 11514–11519. doi: 10.1073/pnas.94.21.11514
5. Emmerson P., Duffin K., Chintharlapalli S., Wu X. GDF15 and Growth Control // *Frontiers in Physiology*. 2018. Vol. 9. P. 1712–1719. doi: 10.3389/fphys.2018.01712.
6. Ahmed D. S., Isnard S., Lin J., Routy B., Routy J. P. GDF15/GFRAL Pathway as a Metabolic Signature for Cachexia in Patients with Cancer // *Journal of Cancer*. 2021. Vol. 12, № 4. P. 1125–1132. doi: 10.7150/jca.50376.
7. Moore A. G., Brown D. A., Fairlie W. D., Bauskin A. R., Brown P. K., Munier M. L., Russel P. K., Salamons L. A., Wallace E. M., Breit S. N. The transforming growth factors – ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women // *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000. Vol. 85, no. 12. P. 4781–4788. doi.org/10.1210/jcem.85.12.7007.
8. Lawton L. N., Bonaldo M. F., Jelenc P. C., Qiu L., Baumes S. A., Marcelino R. A., de Jesus G. M., Wellington S., Knowles J. A., Warburton D., Brown S., Soares M. B. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta // *Gene*. 1997. Vol. 203, no. 1. P. 17–26. doi: 10.1016/s0378-1119(97)00485-x.
9. Böttner M., Suter-Crazzolara C., Schober A., Unsicker K. Expression of a novel member of the TGF-beta superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues // *Cell Tissue Research*. 1999. Vol. 297, no. 1. P. 103–110. doi: 10.1007/s004410051337.

10. Hromas R., Hufford M., Sutton J., Xu D., Li Y., Lu L. PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein // *Biochimica et Biophysica Acta*. 1997. Vol. 1354, no. 1. P. 40–44. doi: 10.1016/s0167-4781(97)00122-x.
11. Herpin A., Lelong C., Favrel P. Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and wide-spread superfamily of cytokines in metazoans // *Developmental and Comparative Immunology*. 2004. Vol. 28, no. 5. P. 461–485. doi: 10.1016/j.dci.2003.09.007.
12. Wischhusen J., Melero I., Fridman W. H. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint // *Frontiers Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 951–970. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951.
13. Bauskin A. R., Jiang L., Luo X. W., Wu L., Brown D. A., Breit S. N. The TGF-beta superfamily cytokine MIC-1/GDF15: secretory mechanisms facilitate creation of latent stromal stores // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2010. Vol. 30. P. 389–397. doi: 10.1089/jir.2009.0052.
14. Brown D. A., Bauskin A. R., Fairlie W. D., Smith M. D., Liu T., Xu N., Breit S. N. Antibody-based approach to high-volume genotyping for MIC-1 polymorphism // *Biotechniques*. 2002. Vol. 33, no. 1. P.118–120. doi: 10.2144/02331rr03.
15. Xiong Y., Walker K., Min X., Hale C., Tran T., Komorowski R., Yang J., Davda J., Nuanmanee N., Kemp D., Wang X., Liu H., Miller S., Lee K. J., Wang Z., Veniant M. M. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: evidence from mice to monkeys // *Science Translational Medicine*. 2017. Vol. 9, no. 412. P. 8732–8740. doi: 10.1126/scitranslmed.aan8732.
16. Tsai V. W. W., Husaini Y., Sainsbury A., Brown D. A., Breit S. N. The MIC-1/GDF15-GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases // *Cell Metabolism*. 2018. Vol. 28. P. 353–368. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.018
17. Bermúdez B., López S., Pacheco Y. M., Villar J., Muriana F. J., Hoheisel J. D., Bauer A., Abia R., Influence of postprandial triglyceride-rich lipoproteins on lipid-mediated gene expression in smooth muscle cells of the human coronary artery // *Cardiovascular Research*. 2008. Vol. 79, no. 2. P. 294–303. doi: org/10.1093/cvr/cvn082.
18. Ding Q., Mracek T., Gonzalez-Muniesa P., Kos K., Wilding J., Trayhurn P., Bing C., Identification of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 in Adipose Tissue and Its Secretion as an Adipokine by Human Adipocytes // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, no. 4. P. 1688–1696. doi.org/10.1210/en.200-0952.
19. Ferrari N., Pfeffer U., Dell'Eva R., Ambrosini C., Noonan D., Albini A. The transforming growth factor-β family members bone morphogenetic protein-2 and macrophage inhibitory cytokine-1 as mediators of the antiangiogenic activity of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide // *Clinical Cancer Research*. 2005. Vol. 11, no. 12. P. 4610–4619. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2210.
20. Uhlen M., Fagerberg L., Hallstrom B. M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., Sivertsson A., Kampf C., Sjostedt E., Asplund A., Olsson I., Edlund K., Lundberg E., Navani S., Szgyarto C. A-K., Odeberg J., Djureinovic D., Takanen J. O., Hober S., Alm T., Edqvist P-H., Berling H., Tegel H., Mulder J., Rockberg J., Nilsson P., Schwenk J. M., Hamsten M., Feilitzten K., Forsberg M., Persson L., Johansson F., Zwahlen M., Heijne G., Nielsen J., Ponten F. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome // *Science*. 2015. Vol. 347. P. 6220–6230 doi: 10.1126/science.1260419.
21. Ramberg H., Eide T., Krobert K. A., Levy F. O., Dizeyi N., Bjartell A. S., Abrahamsson P. A., Taskén K. A. Hormonal regulation of beta2-adrenergic receptor level in prostate cancer // *The Prostate*. 2008. Vol. 68, no. 10. P. 1133–1142. doi: 10.1002/pros.20778. PMID: 18454446.
22. Cardoso A. L., Fernandes A., Aguilar-Pimentel J. A., de Angelis M. H., Guedes J. R., Brito M. A., Ortolano S., Pani G., Athanasopoulou S., Gonos E. S., Schosserer M., Grillari J., Peterson P., Tuna B. G., Dogan S., Meyer A., van Os R., Trendelenburg A. U. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases // *Ageing Research Reviews*. 2018. Vol. 47. P. 214–277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004.
23. Kim K. H., Lee M. S. GDF15 as a central mediator for integrated stress response and a promising therapeutic molecule for metabolic disorders and NASH // *Biochimica Biophysica Acta (BBA) General Subject*. 2021. Vol. 1865, no. 3. P. 70–84. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129834. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33358864.
24. Fujita Y., Ito M., Ohsawa I. Mitochondrial stress and GDF15 in the pathophysiology of sepsis // *Archives of Biochemistry Biophysics*. 2020. Vol. 696. P. 113–126. doi: 10.1016/j.abb.2020.108668.
25. Assadi A., Zahabi A., Hart R. A. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review // *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. 2020. Vol. 472, no. 11. P. 1535–1546. doi: 10.1007/s00424-020-02459-1.
26. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective // *Journal Diabetes Research*. 2015. Vol. 2015. P. 1–14. doi: 10.1155/2015/490842.
27. Michelsen T. M., Henriksen T., Reinhold D., Powell T. L., Jansson T. The human placental proteome secreted into the maternal and fetal circulations in normal pregnancy based on 4-vessel sampling // *FASEB Journal*. 2019. Vol. 33, no. 2. P. 2944–2956. doi: 10.1096/fj.201801193R.
28. Brown D. A., Breit S. N., Buring J., Fairlie W. D., Bauskin A. R., Liu T., Ridker P. M. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case – control study // *The Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 2159–2163. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09093-1.
29. Hagström E., Held C., Stewart R. A. H., Aylward P. E., Budaj A., Cannon C. P., Koenig W., Krug-Gourley S., Mohler E. R., Steg P. G., Tarka E., Ostlund O., White H., Siegbahn A., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 predicts all – cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease // *Clinical Chemistry*. 2017. Vol. 63, no. 1. P. 325–333. doi: 10.1373/clinchem.2016.260570.

30. Lindholm D., Hagstrom E., James S. K., Becker R. C., Cannon C. P., Himmelmann A., Katus H. A., Maurer G., Lopez-Sendon J. L., Steg P. G., Storey R. F., Siegbahn A., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 at 1 month after an acute coronary syndrome is associated with increased risk of major bleeding // *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6, no. 4. P. 1–8. doi: 10.1161/JAHA.117.005580.
31. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective // *Journal Diabetes Research*. 2015. Vol. 490842. P. 1–13. doi: 10.1155/2015/490842.
32. Macia L., Tsai V. W., Nguyen A. D., Johnen H., Kuffner T., Shi Y. C., Lin S., Herzog H., Brown D. A., Breit S. N., Sainsbury A. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal and obesogenic diets // *Journal PlosOne*. 2012. Vol. 7, no. 4. P. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0034868.
33. Xu J., Kimball T. R., Lorenz J. N., Brown D. A., Bauskin A. R., Klevitsky R., Hewett T. E., Breit S. N., Molkentin J. D. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation // *Circulation Research*. 2006. Vol. 98, no. 3. P. 342–350. doi: 10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0.
34. Andersson-Hall U., Joelsson L., Svedin P., Mallard C., Holmang A. Growth differentiation factor 15 levels in obese and healthy pregnancies: Relation to insulin resistance and insulin secretory function // *Clinical Endocrinology*. 2021. Vol. 95, no. 1. P. 92–100. doi: 10.1111/cen.14433.
35. Michelsen T. M., Henriksen T., Reinhold D., Powell T. L., Jansson T. The human placental proteome secreted into the maternal and fetal circulations in normal pregnancy based on 4-vessel sampling // *FASEB Journal*. 2019. Vol. 33, no. 2. P. 2944–2956. doi: 10.1096/fj.201801193r.
36. Rosenfeld C. S. Sex-specific placental responses in fetal development // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, no. 10. P. 3422–3434. doi: 10.1210/en.2015-1227.
37. Fejzo M. S., Trovik J., Grooten I. J., Sridharan K., Roseboom T. J., Vikanes Å., Painter R. C., Mullin P. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum // *Nature Reviews Disease Primers*. 2019. Vol. 12, no. 5. P. 62–70. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3.
38. Yakut K., Öcal D. F., Öztürk F. H., Öztürk M., Oğuz Y., Sınacı S., Çağlar T. Is GDF-15 level associated with gestational diabetes mellitus and adverse perinatal outcomes? // *Taiwan Journal Obstet Gynecology*. 2021. Vol. 60, no. 2. P. 221–224. doi: 10.1016/j.tjog.2020.12.004.
39. Ho J. E., Mahajan A., Chen M. H., Larson M. G., McCabe E. L., Ghorbani A., Cheng S., Johnson A. D., Lindgren C. M., Kempf T., Lind L., Ingelsson E., Vasan R. S., Januzzi J., Wollert K. C., Morris A. P., Wang T. J. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community // *Clinical Chemistry*. 2012. Vol. 58, no. 11. P. 1582–1591. doi: 10.1373/clinchem.2012.190322.
40. Chrysovergis K., Wang X., Kosak J., Lee S. H., Kim J. S., Foley J. F., Travlos G., Singh S., Baek S. J., Eling T. E. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism // *International Journal of Obesity*. 2014. Vol. 38, № 12. P. 1555–1564. doi: 10.1038/ijo.2014.27.
41. Marjono A. B., Brown D. A., Horton K. E., Wallace E. M., Breit S. N., Manuelpillai U. Macrophage inhibitory cytokine-1 in gestational tissues and maternal serum in normal and pre-eclamptic pregnancy // *Placenta*. 2003. Vol. 24, no. 1. P. 100–106. doi: 10.1053/plac.2002.0881.
42. Chen Q., Wang Y., Zhao M., Hyett J., da Silva C. F., Nie G. Serum levels of GDF15 are reduced in preeclampsia and the reduction is more profound in late-onset than early-onset cases // *Cytokine*. 2016. Vol. 83. P. 226–230. doi: 10.1016/j.cyto.2016.0.
43. Sugulle M., Dechend R., Herse F., Weedon-Fekjaer M. S., Johnsen G. M., Brosnihan K. B., Anton L., Luft F. C., Wollert K. C., Kempf T., Staff A. C. Circulating and placental growth-differentiation factor 15 in preeclampsia and in pregnancy complicated by diabetes mellitus // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P. 106–112. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130583.
44. Temel Yuksel I., Mathyk B. A., Aslan Cetin B., Turhan U., Okumus Z. G., Yetkin Yildirim G., Acar D. K. Maternal levels of growth differentiation factor-15 in patients with preeclampsia // *Hypertens Pregnancy*. 2018. Vol. 37, no. 4. P. 192–196. doi: 10.1080/10641955.2018.1524477.
45. Cruickshank T., MacDonald T. M., Walker S. P., Keenan E., Dane K., Middleton A., Kyritsis V., Myers J., Cluver C., Hastie R., Bergman L., Garcha D., Cannon P., Murray E., Nguyen T. V., Hiscock R., Pritchard N., Hannan N. J., Tong S., Kaitu'u-Lino T. J. Circulating Growth Differentiation Factor 15 Is Increased Preceding Preeclampsia Diagnosis: Implications as a Disease Biomarker // *Journal of the American Heart Association*. 2021. Vol. 10, no. 16. P. 1–12. doi: 10.1161/JAHA.120.020302.
46. Skubisz M. M., Brown J. K., Tong S., Kaitu'u-Lino T., Horne A. W. Maternal Serum Macrophage Inhibitory Cytokine-1 as a Biomarker for Ectopic Pregnancy in Women with a Pregnancy of Unknown Location // *PloS One*. 2013. Vol. 8, no. 6. P. 1–5. doi: 10.1371/journal.pone.0066339.
47. Soucek K., Slabakova E., Ovesna P., Malenovska A., Kozubik A., Hampl A. Growth/differentiation factor-15 is an abundant cytokine in human seminal plasma // *Human Reproduction*. 2010. Vol. 25. P. 2962–2971.
48. Tong S., Ngian G. L., Onwude J. L., Permezel M., Saglam B., Hay S., Konje J. C., Marczyklo T. H., Fleming G., Walker S. P., Lappas M. Diagnostic accuracy of maternal serum macrophage inhibitory cytokine-1 and pregnancy-associated plasma protein-A at 6-10 weeks of gestation to predict miscarriage // *Obstetrics Gynecology*. 2012. Vol. 119, no. 5. P. 1000–1008. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182518fd3.

## References

1. Albonici L., Benvenuto M., Focaccetti C., Cifaldi L., Miele M., Limana F., Manzari V., Bei R. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (22): 8714–8740. doi: 10.3390/ijms21228714.
2. Masnavieva L.B. Integral leukocyte indices and cytokine levels in urban adolescents with different levels of specific autoantibodies. *Astrahanskij medicinskij zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2017; 12 (1): 50–55. (In Russ.).
3. Ander S. E., Diamond M. S., Coyne C. B. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Science Immunology*. 2019; 4 (31): 6114–6124. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114.
4. Bootcov M. R., Bauskin A. R., Valenzuela S. M., Moore A. G., Bansal M., He X. Y., Zhang H. P., Donnellan M., Mahler S., Pryor K., Walsh B. J., Nicholson R. C., Fairlie W. D., Por S. B., Robbins J. M., Breit S. N. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1997; 94 (21): 11514–11519. doi: 10.1073/pnas.94.21.11514.
5. Emmerson P., Duffin K., Chintharlapalli S., Wu X. GDF 15 and Growth Control. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9: 1712–1719. doi: 10.3389/fphys.2018.01712.
6. Ahmed D. S., Isnard S., Lin J., Routy B., Routy J. P. GDF15/GFRAL Pathway as a Metabolic Signature for Cachexia in Patients with Cancer. *Journal of Cancer*. 2021; 12 (4): 1125–1132. doi: 10.7150/jca.50376.
7. Moore A. G., Brown D. A., Fairlie W. D., Bauskin A. R., Brown P. K., Munier M. L., Russell P. K., Salamonses L. A., Wallace E. M., Breit S. N. The transforming growth factors – ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85 (12): 4781–4788. doi:org/10.1210/jcem.85.12.7007.
8. Lawton L. N., Bonaldo M. F., Jelenc P. C., Qiu L., Baumes S. A., Marcelino R. A., de Jesus G. M., Wellington S., Knowles J. A., Warburton D., Brown S., Soares M. B. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene*. 1997; 203 (1): 17–26. doi: 10.1016/s0378-1119(97)00485-x.
9. Böttner M., Suter-Crazzolara C., Schober A., Unsicker K. Expression of a novel member of the TGF-beta superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues. *Cell Tissue Research*. 1999; 297 (1): 103–110. doi: 10.1007/s004410051337.
10. Hromas R., Hufford M., Sutton J., Xu D., Li Y., Lu L. PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein // *Biochimica et Biophysica Acta*. 1997; 1354 (1): 40–44. doi: 10.1016/s0167-4781(97)00122-x.
11. Herpin A., Lelong C., Favrel P. Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans. *Developmental and Comparative Immunology*. 2004; 28 (5): 461–485. doi: 10.1016/j.dci.2003.09.007.
12. Wischhusen J., Melero I., Fridman W. H. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Frontiers Immunology*. 2020; 11: 951–970. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951.
13. Bauskin A. R., Jiang L., Luo X. W., Wu L., Brown D. A., Breit S. N. The TGF-beta superfamily cytokine MIC-1/GDF15: secretory mechanisms facilitate creation of latent stromal stores. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2010; (30): 389–397. doi: 10.1089/jir.2009.0052.
14. Brown D. A., Bauskin A. R., Fairlie W. D., Smith M. D., Liu T., Xu N., Breit S. N. Antibody-based approach to high-volume genotyping for MIC-1 polymorphism. *Biotechniques*. 2002; 33 (1): 118–120. doi: 10.2144/02331rr03.
15. Xiong Y., Walker K., Min X., Hale C., Tran T., Komorowski R., Yang J., Davda J., Nuanmanee N., Kemp D., Wang X., Liu H., Miller S., Lee K. J., Wang Z., Veniant M. M. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: evidence from mice to monkeys. *Science Translational Medicine*. 2017; 9 (412): 8732–8740. doi: 10.1126/scitranslmed.aan 8732.
16. Tsai V. W. W., Husaini Y., Sainsbury A., Brown D. A., Breit S. N. The MIC-1/GDF15-GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. *Cell Metabolism*. 2018; (28): 353–368. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.018.
17. Bermúdez B., López S., Pacheco Y. M., Villar J., Muriana F. J., Hoheisel J. D., Bauer A., Abia R., Influence of postprandial triglyceride-rich lipoproteins on lipid-mediated gene expression in smooth muscle cells of the human coronary artery. *Cardiovascular Research*. 2008; 79 (2): 294–303. doi: org/10.1093/cvr/cvn082.
18. Ding Q., Mracek T., Gonzalez-Muniesa P., Kos K., Wilding J., Trayhurn P., Bing C., Identification of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 in Adipose Tissue and Its Secretion as an Adipokine by Human Adipocytes. *Endocrinology*. 2009; 150 (4): 1688–1696. doi:org/10.1210/en.200-0952.
19. Ferrari N., Pfeffer U., Dell'Eva R., Ambrosini C., Noonan D., Albini A. The transforming growth factor-β family members bone morphogenetic protein-2 and macrophage inhibitory cytokine-1 as mediators of the antiangiogenic activity of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Clinical Cancer Research*. 2005; 11 (12): 4610–4619. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2210.
20. Uhlen M., Fagerberg L., Hallstrom B. M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., Sivertsson A., Kampf C., Sjostedt E., Asplund A., Olsson L., Edlund K., Lundberg E., Navani S., Szgyarto C. A-K., Odeberg J., Djureinovic D., Takanen J. O., Hober S., Alm T., Edqvist P-H., Berling H., Tegel H., Mulder J., Rockberg J., Nilsson P., Schwenk J. M., Hamsten M., Feilitzten K., Forsberg M., Persson L., Johansson F., Zwahlen M., Heijne G., Nielsen J., Ponten F. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015; 347: 6220–6230 doi: 10.1126/science.1260419.

21. Ramberg H., Eide T., Krobert K. A., Levy F. O., Dizeyi N., Bjartell A. S., Abrahamsson P. A., Taskén K. A. Hormonal regulation of beta2-adrenergic receptor level in prostate cancer. *The Prostate*. 2008; 68 (10): 1133–1142. doi: 10.1002/pros.20778. PMID: 18454446.
22. Cardoso A. L., Fernandes A., Aguilar-Pimentel J. A., de Angelis M. H., Guedes J. R., Brito M. A., Ortolano S., Pani G., Athanasopoulou S., Gonos E. S., Schosserer M., Grillari J., Peterson P., Tuna B. G., Dogan S., Meyer A., van Os R., Trendelenburg A. U. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2018; 47: 214–277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004.
23. Kim K. H., Lee M. S. GDF15 as a central mediator for integrated stress response and a promising therapeutic molecule for metabolic disorders and NASH. *Biochimica Biophysica Acta (BBA) General Subject*. 2021; 1865 (3): 70–84. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129834. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33358864.
24. Fujita Y., Ito M., Ohsawa I. Mitochondrial stress and GDF15 in the pathophysiology of sepsis // *Archives of Biochemistry Biophysics*. 2020; 696: 113–126. doi: 10.1016/j.abb.2020.108668.
25. Assadi A., Zahabi A., Hart R. A. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review // *Pflugers Archiv – European Journal of Physiology*. 2020; 472 (11): 1535–1546. doi: 10.1007/s00424-020-02459-1.
26. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *Journal Diabetes Research*. 2015; 2015: 1–14. doi: 10.1155/2015/490842
27. Michelsen T. M., Henriksen T., Reinhold D., Powell T. L., Jansson T. The human placental proteome secreted into the maternal and fetal circulations in normal pregnancy based on 4-vessel sampling. *FASEB Journal*. 2019; 33 (2): 2944–2956. doi:10.1096/fj.201801193R.
28. Brown D. A., Breit S. N., Buring J., Fairlie W. D., Bauskin A. R., Liu T., Ridker P. M. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine - 1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case - control study. *The Lancet*. 2002; 359: 2159–2163. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09093-1.
29. Hagström E., Held C., Stewart R. A. H., Aylward P. E., Budaj A., Cannon C. P., Koenig W, Krug - Gourley S, Mohler E. R., Steg P. G., Tarka E., Ostlund O., White H., Siegbahn A., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 predicts all - cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease. *Clinical Chemistry*. 2017; 63 (1): 325–333. doi: 10.1373/clinchem.2016.260570.
30. Lindholm D., Hagstrom E., James S. K., Becker R. C., Cannon C. P., Himmelmann A., Katus H. A., Maurer G., Lopez - Sendon J. L., Steg P. G., Storey R. F., Siegbahn A., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 at 1 month after an acute coronary syndrome is associated with increased risk of major bleeding. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6 (4): 1-8. doi:10.1161/JAHA.117.005580.
31. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *Journal Diabetes Research*. 2015; 490842: 1-13. doi: 10.1155/2015/490842.
32. Macia L., Tsai V. W., Nguyen A. D., Johnen H., Kuffner T., Shi Y. C., Lin S., Herzog H., Brown D. A., Breit S. N., Sainsbury A. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal and obesogenic diets. *Journal Plos One*. 2012; 7 (4): 1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0034868.
33. Xu J., Kimball T. R., Lorenz J. N., Brown D. A., Bauskin A. R., Klevitsky R., Hewett T. E., Breit S. N., Molkentin J. D. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circulation Research*. 2006; 98 (3): 342–350. doi: 10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0.
34. Andersson-Hall U., Joelsson L., Svedin P., Mallard C., Holmang A. Growth differentiation factor 15 levels in obese and healthy pregnancies: Relation to insulin resistance and insulin secretory function. *Clinical Endocrinology*. 2021; 95 (1): 92–100. doi:10.1111/cen.14433.
35. Michelsen T. M., Henriksen T., Reinhold D., Powell T. L., Jansson T. The human placental proteome secreted into the maternal and fetal circulations in normal pregnancy based on 4-vessel sampling. *FASEB Journal*. 2019; 33 (2): 2944–2956. doi:10.1096/fj.201801193r
36. Rosenfeld C. S. Sex-specific placental responses in fetal development. *Endocrinology*. 2015; 156 (10): 3422–3434. doi:10.1210/en.2015-1227.
37. Fejzo M. S., Trovik J., Grooten I. J., Sridharan K., Roseboom T. J., Vikanes Å., Painter R.C., Mullin P. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019; 12 (5): 62–70. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3.
38. Yakut K., Öcal D. F., Öztürk F. H., Öztürk M., Oğuz Y., Sınacı S., Çağlar T. Is GDF-15 level associated with gestational diabetes mellitus and adverse perinatal outcomes? *Taiwan Journal Obstet Gynecology*. 2021; 60 (2): 221–224. doi: 10.1016/j.tjog.2020.12.004.
39. Ho J. E., Mahajan A., Chen M. H., Larson M. G., McCabe E. L., Ghorbani A., Cheng S., Johnson A. D., Lindgren C. M., Kempf T., Lind L., Ingelsson E., Vasan R. S., Januzzi J., Wollert K. C., Morris A. P., Wang T. J. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community. *Clinical Chemistry*. 2012; 58 (11): 1582–1591. doi: 10.1373/clinchem.2012.190322.

40. Chrysovergis K., Wang X., Kosak J., Lee S. H., Kim J. S., Foley J. F., Travlos G., Singh S., Baek S. J., Eling T. E. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism. *International Journal of Obesity*. 2014; 38 (12): 1555–1564. doi: 10.1038/ijo.2014.27.
41. Marjono A. B., Brown D. A., Horton K. E., Wallace E. M., Breit S. N., Manuelpillai U. Macrophage inhibitory cytokine-1 in gestational tissues and maternal serum in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Placenta*. 2003; 24 (1):100-106. doi: 10.1053/plac.2002.0881.
42. Chen Q., Wang Y., Zhao M., Hyett J., da Silva C.F., Nie G. Serum levels of GDF15 are reduced in preeclampsia and the reduction is more profound in late - onset than early - onset cases. *Cytokine*.2016; 83: 226–230. doi: 10.1016/j.cyto.2016.0.
43. Sugulle M., Dechend R., Herse F., Weedon - Fekjaer M. S., Johnsen G. M., Brosnihan K. B., Anton L., Luft F. C., Wollert K. C., Kempf T., Staff A. C. Circulating and placental growth - differentiation factor 15 in preeclampsia and in pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Hypertension*. 2009; 54: 106–112. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130583.
44. Temel Yuksel I., Mathyk B. A., Aslan Cetin B., Turhan U., Okumus Z. G., Yetkin Yildirim G., Acar D.K. Maternal levels of growth differentiation factor - 15 in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*.2018; 37 (4): 192–196. doi: 10.1080/10641955.2018.1524477.
45. Cruickshank T., MacDonald T. M., Walker S. P., Keenan E., Dane K., Middleton A., Kyritsis V., Myers J., Cluver C., Hastie R., Bergman L., Garcha D., Cannon P., Murray E., Nguyen T. V., Hiscock R., Pritchard N., Hannan N. J., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. Circulating Growth Differentiation Factor 15 Is Increased Preceding Preeclampsia Diagnosis: Implications as a Disease Biomarker. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10 (16): 1–12. doi: 10.1161/JAHA.120.020302.
46. Skubisz M. M., Brown J. K., Tong S., Kaitu'u-Lino T., Horne A. W. Maternal Serum Macrophage Inhibitory Cytokine-1 as a Biomarker for Ectopic Pregnancy in Women with a Pregnancy of Unknown Location. *PloS One*. 2013; 8 (6): 1–5. doi:10.1371/journal.pone.0066339
47. Soucek K., Slabakova E., Ovesna P., Malenovska A., Kozubik A., Hampl A. Growth/differentiation factor-15 is an abundant cytokine in human seminal plasma. *Human Reproduction*. 2010; 25: 2962–2971. doi: 10.1093/humrep/deq264.
48. Tong S., Ngian G. L., Onwude J. L., Permezel M., Saglam B., Hay S., Konje J. C., Marczylo T. H., Fleming G., Walker S. P., Lappas M. Diagnostic accuracy of maternal serum macrophage inhibitory cytokine-1 and pregnancy-associated plasma protein-A at 6-10 weeks of gestation to predict miscarriage. *Obstetrics Gynecology*. 2012; 119 (5): 1000–1008. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182518fd3.

### Информация об авторах

**О.Г. Тишкова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

**Л.В. Дикарева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

**Е.Г. Шварев**, доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: geshvarev09@mail.ru.

**Ю.Ю. Уханова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: yulli20@mail.ru.

### Information about the authors

**O.G. Tishkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

**L.V. Dikareva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

**E.G. Shvarev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, geshvarev09@mail.ru.

**Yu.Yu. Ukhanova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: yulli20@mail.ru.\*

\*Статья поступила в редакцию 01.12.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022; принята к публикации 22.03.2022.

The article was submitted 01.12.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 22.03.2022.