

РОЛЬ НОВЫХ ЦИТОКИНОВ: РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 (GDF-15) И ХРЯЩЕВОГО ГЛИКОПРОТЕИНА 39 (YKL-40) В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Д.И. Соболева, М.В. Ежов, Т.Ю. Полевая, Ю.Г. Матчин

Отдел проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

Контакты: Марат Владиславович Ежов marat_ezhov@mail.ru

В обзоре представлены новые данные по изучению неспецифических биомаркеров, относящихся к семейству цитокинов: хрящевого гликопротеина 39 и ростового фактора дифференцировки 15, при коронарном атеросклерозе.

Ключевые слова: цитокины, коронарный атеросклероз, ростовой фактор дифференцировки 15, хрящевой гликопротеин 39

ROLE OF THE NEW CYTOKINES GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 (GDF-15) AND CARTILAGE GLYCOPROTEIN 39 (YKL-40) IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS

D.I. Soboleva, M.V. Ezhov, T.Yu. Polevaya, Yu.G. Matchin

*Department of Atherosclerosis Problems, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,
Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow*

The review presents new data of studying the nonspecific biomarkers belonging to the family of cytokines: cartilage glycoprotein 39 and growth differentiation factor 15 in coronary atherosclerosis.

Key words: cytokines, coronary atherosclerosis, growth differentiation factor 15, cartilage glycoprotein 39

Введение

По данным многочисленных исследований, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнение — инфаркт миокарда (ИМ), остаются главной причиной смертности мужчин и женщин в индустриально развитых странах Европы, а также в США [1].

По оценкам Госкомстата, от ССЗ в России в 2009 г. погибли 1 136 700 человек, что составило 801 на 100 000 населения, причем половина случаев — вследствие ИБС, что в 2–4 раза выше, чем в развитых странах Европы [2].

Морфологической основой ИБС более чем в 95 % случаев является атеросклероз коронарных артерий. Атеросклероз принято считать мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежат сложные нарушения молекулярно-генетических, иммунологических и биохимических процессов [3].

Такие факторы риска (ФР), как курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, неизбежно вносят вклад в патогенез атеросклеротического процесса [4, 5], при котором активированы

воспалительные реакции [6] и нарушен ангиогенез в стенке коронарной артерии [7].

В настоящее время получены доказательства важной роли воспалительных факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза и его клинических проявлений. Общеизвестно, что воспалительные и иммунные механизмы не только лежат в основе инициации и развития атеросклероза, но также могут вызывать повреждение атеросклеротической бляшки, что в дальнейшем служит субстратом для развития тромбоза и острого коронарного синдрома (ОКС). Прогрессирование же коронарного атеросклероза, приводящее к обострению ИБС или развитию ОКС, является непредсказуемым феноменом [8].

Как атерогенез, так и прогрессирование ИБС напрямую связаны с воспалением, иммунным ответом и активацией коагуляционного и фибринолитического каскадов, что повышает интерес к потенциальной роли циркулирующих биомаркеров как новых ФР атеросклероза. Они играют роль в развитии атеромы и могут отражать ее нестабильность и тяжесть поражения. Имеются данные проспективных исследований,

установивших связь между различными группами биомаркеров и развитием сердечно-сосудистых осложнений, что может свидетельствовать об их участии в патологических процессах в сосудистой стенке [9].

Однако механизмы, способствующие прогрессированию атеросклеротического поражения, до конца не ясны и могут протекать бессимптомно или ассоциироваться с обострением болезни, что является важным предиктором смертельных исходов. Именно поэтому поиск новых маркеров для предсказания риска коронарных исходов у лиц с ИБС неуклонно продолжается. Установлено, что у пациентов с ИБС и ОКС в атеросклеротических бляшках повышена концентрация циркулирующих цитокинов и других маркеров воспаления [10].

Биологическую реакцию воспаления *in vivo* регулирует система медиаторов, к которой относится семейство цитокинов, включающее большую группу интерлейкинов, фактор некроза опухоли α (TNF- α), хрящевой гликопротеин 39 (ХГП-39, YKL-40), ростовые факторы, интерфероны. Под их влиянием эндотелиальные клетки усиливают синтез и экспрессию молекул клеточной адгезии на мембранах, активируют синтез простаглиннов, увеличивают транцитоз и выход лейкоцитов из кровотока в ткани. Под действием медиаторов воспаления увеличивается пул моноцитов и нейтрофилов в крови и в очагах воспаления. Этому способствует усиление синтеза молекул межтканевой адгезии, увеличение их числа на мембранах эндотелиальных клеток и появление в очагах воспаления хемоаттрактантов [11].

В настоящее время появляется все больше информации о новых неспецифических биомаркерах, относящихся к семейству цитокинов: ХГП-39 и ростовом факторе дифференцировки 15 (РФД-15, GDF-15), которые могут играть немаловажную роль в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза.

Хрящевой гликопротеин 39

ХГП-39 впервые был выделен из дифференцирующихся гладкомышечных клеток, затем из секретов молочных желез коров в период перед лактацией. Позже была показана его экспрессия в человеческих синовиальных клетках [12], клетках человеческой остеосаркомы линии MG-63, человеческих и свиных хондроцитах. Секвенирование и анализ аминокислотной последовательности обнаружили значительную гомологию ХГП-39 с бактериальными хитиназами, поэтому он был отнесен к семейству 18 гликозилгидролаз, в которое входят белки и ферменты различных видов млекопитающих, бактерий, грибов, насекомых и растений, в том числе 8 хитиназоподобных белков человека [13]. ХГП-39 был открыт недавно как провоспалительный белок, высвобождаемый активированными макрофагами человека [14], гладкомышечными клетками сосудов [15] и нейтрофилами [16].

ХГП-39 структурно представляет собой белок с молекулярной массой 40 кДа и имеет несколько названий: HC gp39 (*human cartilage glycoprotein with molecular weight of 39 kDa* – человеческий хрящевой гликопротеин с молекулярной массой 39 кДа), CH13L1 (*chitinase-3-like 1* – хитиназоподобный белок 1), YKL-40 (назван так по первым трем аминокислотам: Y – тирозин, K – лизин, L – лейцин).

Иммуногистохимические исследования различных типов нормальных тканей человека показывают, что в клетках с высокой метаболической активностью, таких как клетки всех зародышевых листков, клетки опорно-двигательного аппарата на ранних стадиях его развития, уровень ХГП-39 значительно повышен [17]. Это говорит о связи данного гликопротеина с пролиферацией, дифференциацией и морфогенезом тканей [18].

Другие исследования показывают, что ХГП-39 стимулирует пролиферацию человеческих клеток соединительных тканей (фибробласты, хондроциты, синовиальные клетки). В опытах на мышах ХГП-39 стимулирует антигениндуцированный ответ Т-хелперов и вызывает воспаление с последующим фиброзированием при посредничестве интерлейкина-13 [19].

Показано, что эндотелиальные клетки сосудов обладают способностью производить неспецифический эндоцитозный захват липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), напоминающий таковой у макрофагов, когда они накапливают модифицированные липопротеиды из крови и превращаются в так называемые пенные клетки. Причем часть липопротеидов выходит в субэндотелиальное пространство, давая начало образованию атероматозной бляшки, так же как накопление груженных макрофагов является обязательным условием развития атеросклеротического процесса. В исследованиях *in vitro*, направленных на выявление биомаркеров атеросклероза, установлено повышение уровня ХГП-39 в макрофагах после окисления ЛПНП, которое имитирует процесс формирования пенных клеток, что также указывает на роль данного цитокина в формировании атеросклеротических бляшек [20].

Помимо этого в ряде исследований, проведенных *in vivo*, установлено, что ХГП-39 содержится в адвентиции сосудистой стенки и в субпопуляции макрофагов в различных тканях, где фокусируется воспалительное ремоделирование внеклеточного матрикса [21, 22].

ХГП-39 тесно связан с уровнем интерлейкина-6, который может стимулировать синтез всех белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А, фибриногена, альфа-химотрипсина, гаптоглобина [23]. Он также способствует высвобождению моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) из макрофагов [24, 25], которые могут вызывать деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса за счет своей каталитической активности

и приводить к деструкции коллагеновых волокон фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, вызывая ее истончение и разрыв.

Таким образом, ХГП-39 играет роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и аномального ангиогенеза путем усиления хемотаксиса, реорганизации и реконструкции тканей сосудистой стенки в ответ на повреждение эндотелия [21]. В последнее время увеличивается число исследований ХГП-39 в клинической практике.

В китайское исследование было включено 313 пациентов с ИБС и отсутствием ОКС в течение предыдущих 3 мес, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [26]. Уровни ХГП-39 и СРБ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Всем больным в динамике была выполнена селективная коронарная ангиография (КАГ) по методике М.Р. Judkins (1967). Оценку поражения коронарного русла проводили на основе ангиографической картины, которая оценивалась двумя опытными эндоваскулярными специалистами, не имевшими доступа к информации о биохимических показателях. Прогрессированием коронарного атеросклероза при повторной КАГ считали: появление окклюзии в исходно проходимом сегменте, или появление новых стенозов > 30 % в исходно нормальном сегменте, или увеличение степени сужения просвета сосуда по крайней мере на 10 % в одном из стенозов > 50 %, или увеличение степени сужения просвета сосуда на 30 % в стенозе < 50 %. Средняя продолжительность наблюдения составила $13,2 \pm 3,2$ (8–17) мес. Исходно в сыворотке крови уровни ХГП-39 и СРБ были выше у пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза ($p < 0,001$ по сравнению с больными без прогрессирования) и достоверно связаны с изменением минимального диаметра просвета коронарной артерии. Многофакторный анализ показал, что данные биохимические маркеры являются независимыми предикторами прогрессирования коронарного атеросклероза. Оптимальным значением пороговой величины для прогнозирования прогрессирования коронарного атеросклероза является концентрация ХГП-39, равная 74,98 нг/мл (чувствительность 70 %, специфичность 71 %), для СРБ – 3,21 мг/л (чувствительность 66 %, специфичность 68 %).

В другой работе целью исследования было изучение взаимосвязи уровней ХГП-39 и СРБ в сыворотке крови с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза по данным КАГ [27]. Исследователи разделили 200 включенных пациентов на 4 группы: контрольная – без коронарного атеросклероза ($n = 53$), больные с поражением 1 ($n = 52$), 2 ($n = 47$) и 3 коронарных артерий ($n = 48$). Концентрация обоих маркеров воспаления у пациентов с ИБС была выше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Также была выявлена достоверная связь между уровнем ХГП-39 и количеством пораженных сосудов сердца.

В одном из исследований 2009 г. проводилось изучение уровня ХГП-39 как маркера воспаления в качестве прогностического фактора смертельных исходов у пациентов от ССЗ. Исследование носило характер популяционного и проводилось с целью оценки риска смертельных исходов от ССЗ у людей старше 50 лет. Репрезентативную выборку составили 369 человек в возрасте от 50 до 89 лет, у которых провели развернутый лабораторный скрининг, включающий общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, липидный спектр, определение высокочувствительного СРБ, натрийуретического пептида и креатинина, а также ХГП-39. Медиана периода наблюдения составила 5 (0,17–5,28) лет. Было установлено, что у пациентов с повышенным уровнем ХГП-39 без сахарного диабета и ССЗ на момент начала исследования относительный риск исходов, в том числе и от ССЗ, составил 1,57 (95 % доверительный интервал 1,12–2,23, $p = 0,009$). Выполненный в данном исследовании анализ подтверждает, что ХГП-39 является независимым предиктором смертности и неблагоприятным прогностическим фактором в популяции людей старше 50 лет [28].

В другом исследовании проводилось изучение повышения уровня маркера кальцификации матрикса МРР и маркеров воспаления ХГП-39 и СРБ у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ИБС. В исследование было включено 122 пациента: 45 – с сахарным диабетом 2-го типа, 37 – с ИБС, 20 человек, страдающих как ИБС, так и сахарным диабетом 2-го типа, и группа контроля из здоровых людей, которая составила также 20 человек. В результате было выявлено, что уровень МРР у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и/или ИБС в плазме был значительно повышен. Также выявлено увеличение концентрации ХГП-39 и СРБ у всех больных, кроме группы контроля, что, скорее всего, отражает наличие воспалительного процесса, являющегося неотъемлемой частью патогенеза атеросклероза [29].

Другое исследование, выполненное группой тех же авторов [30], позволило подтвердить предположение, что роль воспалительного белка атеросклероза ХГП-39 основывается на его способности активировать макрофаги, а также участвовать в процессе ангиогенеза. В ходе него было обнаружено, что уровень ХГП-39 был значительно повышен у пациентов с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях ($n = 89$) по сравнению с уровнем этого же маркера в контрольной группе здоровых людей ($n = 20$) ($114,9 \pm 10,5$ против $49,1 \pm 3,2$ нг/мл, $p < 0,001$). Когда пациенты были разделены на 2 подгруппы по наличию клинической симптоматики (бессимптомный атеросклероз ($n = 35$), атеросклеротические бляшки с клиническими проявлениями за последние 6 мес ($n = 54$)), было выявлено значительное повышение уровня ХГП-39 среди больных с клиническими симптомами, хотя большинство

других параметров (степень стеноза, липидный спектр, изменение уровня триглицеридов и СРБ, а также ФР атеросклероза) не различались между 2 подгруппами. При делении пациентов на 3 подгруппы в соответствии с хронологией клинической симптоматики (симптомы в течение последних 2 мес ($n = 33$), симптомы в последние 2–6 мес ($n = 15$) и бессимптомные бляшки ($n = 9$)) было обнаружено явное преобладание повышенного уровня ХГП-39 в группе больных с клиническими проявлениями за последние 2 мес. С использованием дополнительных методик *in vitro* были также выявлены увеличение уровня ММП-9 и активация моноцитов, включая активацию р38-митогенактивированной протеинкиназы, при повышении уровня ХГП-39. Таким образом, исследователи делают вывод, что ХГП-39 может быть маркером нестабильности атеросклеротической бляшки.

В описанных клинических исследованиях установлено, что повышение концентрации ХГП-39 в сыворотке связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью от всех причин у пациентов с ИБС или без нее, а также со степенью выраженности атеросклероза, его прогрессированием и нестабильностью атеросклеротической бляшки. Определение уровня ХГП-39 может дать дополнительную информацию для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы.

Ростовой фактор дифференцировки 15

РФД-15 (*Growth differentiation factor 15* – GDF-15, *macrophage-ingibitory cytokine 1* – MIC-1, плацентарный TGF- β , плацентарный костный морфогенетический белок – PLAB, простатический фактор – PDF) [31] продуцируется в низкой концентрации такими органами, как мозг, печень, поджелудочная железа, в умеренных количествах – предстательной железой и в высокой концентрации – плацентой. РФД-15 является членом суперсемейства белков трансформирующего фактора роста β , которое включает в себя димерные полипептиды, участвующие в регуляции, дифференцировке и пролиферации клеток. Пропептид РФД-15 состоит из 308 аминокислот, которые содержат 29 аминокислот сигнального пептида, 167 аминокислот пропептида и 112 аминокислот зрелого белка, который выделяется как гомодимер, объединенный дисульфидными связями, и освобождается от пропептида после внутриклеточных расщеплений. РФД-15 содержит 2 остатка цистеина в дополнение к 7 имеющимся, что является структурным признаком этого надсемейства [32]. Данный белок выполняет разнообразные функции: регулирует позднюю фазу активации макрофагов через ингибирование TNF- α , а также, обладая сильным противовоспалительным действием, ингибирует экспрессию рецептора липопротеидов очень низкой плотности, что тормозит перерождение макрофагов в пенистые клетки [33].

РФД-15 изучали в ряде крупных клинических исследований. В международном рандомизированном контролируемом исследовании Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial) [34], в котором оценивали влияние валсартана по сравнению с плацебо на заболеваемость и смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II (62 %), III (36 %) и IV (2 %) функционального класса с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и внутренним диастолическим диаметром левого желудочка $> 2,9$ см/м², находящихся на традиционной терапии, также определяли уровень концентрации РФД-15 в крови до лечения ($n = 1734$) и через 12 мес ($n = 1517$). Всего было включено 5010 больных из 16 стран, которые были рандомизированы на лечение валсартаном или плацебо в дополнение к стандартной терапии, которая включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (93 %), диуретики (86 %), дигоксин (67 %) и бета-адреноблокаторы (36 %). Средняя длительность периода наблюдения в исследовании Val-HeFT составила почти 2 года. Колебание уровня РФД-15 в базовом измерении составило от 259 до 25 637 нг/л, его повышение отмечено у 85 % пациентов. По результатам сопоставления базового уровня данного биомаркера была выявлена четкая связь с риском смерти исследуемых пациентов (отношение рисков 1,017, 95 % доверительный интервал от 1,014 до 1,019, $p < 0,001$). Повышение уровня РФД-15 в течение последующих 12 мес наблюдения также было независимо связано с риском смертности и развитием будущих сердечно-сосудистых событий у всех групп пациентов.

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) сравнивали интенсивный и стандартный режимы применения статинов. В это исследование было включено 4162 больных (средний возраст 58 лет, 22 % – женщины), госпитализированных по поводу ОКС с признаками острого ИМ с подъемом сегмента ST или без него, либо нестабильной стенокардии в течение предшествующих 10 дней. Определение уровня РФД-15 было выполнено у 3501 пациента. Взаимосвязи между дозой аторвастатина и количеством РФД-15 обнаружено не было. Использовались определенные интервалы значений уровня РФД-15: < 1200 ; 1200–1800; > 1800 нг/л. В течение 2 лет наблюдения частота летальных исходов от повторного ИМ составила 5,7; 8,1 и 15,1 % соответственно ($p < 0,001$). Следовательно, уровень РФД-15 независимо от клинических предикторов, мозгового натрийуретического пептида, а также СРБ связан с рецидивом у больных с ОКС [35].

В другое исследование [36] было включено 479 пациентов с болевым синдромом в грудной клетке. У всех больных определяли уровень РФД-15 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. У 69 % пациентов данный показатель превышал допу-

стимые значения (1200 нг/л). Частота смертельных исходов через 6 мес распределилась следующим образом: в группе с нормальными показателями РФД-15 (< 1200 нг/л) – 1,3 %, в группе с повышенным уровнем (от 1200 до 1800 нг/л) – 5,1 %, в группе со значением > 1800 нг/л – 12,6 % ($p < 0,001$). По данным многофакторного анализа, который включал клинические характеристики, электрокардиографию, уровень тропонина I, измеренный в течение 2 ч от начала болевого синдрома, уровни мозгового натрийуретического пептида, СРБ, цистеина С, РФД-15 оставался независимым предиктором.

Заключение

В связи со сложностью, а в большинстве случаев и невозможностью прямых исследований этиопатогенеза и прогрессирования коронарного атеросклероза сосудистой стенки человека, в современной медицине, в частности в кардиологии, широко распространены методы оценки факторов и биомаркеров этого патологического процесса в крови. В данном направлении исследования актуальны и интересны результаты, сви-

детельствующие либо о повышенных концентрациях в крови, либо о значимых независимых ассоциациях уровней каких-либо биомаркеров или целых групп биомаркеров с коронарным атеросклерозом, его прогрессированием и прогнозом течения процесса.

Определение новых биомаркеров, таких как ХГП-39 и РФД-15, может дать важную прогностическую информацию, независимую от традиционных ФР, и быть полезным для рестратификации риска конкретного больного. Выбор маркеров из независимых патофизиологических путей может открыть потенциальные мишени для новых терапевтических средств. Клиническое значение некоторых биомаркеров до сих пор не определено. В большинстве современных научных работ проводится изучение изолированных маркеров или биохимических показателей в пределах одной группы. Однако приоритетным направлением должно стать выявление взаимосвязей между представителями различных классов, сопоставление значимости вклада каждого из биохимических маркеров в процесс прогрессирования атеросклероза и определение их общей клинической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2008;8:11–6.
2. Демографический ежегодник России. 2010: Статистический сборник. М.: Госкомстат России, 2010.
3. Bui Q.T., Prempeh M., Wilensky R.L. Atherosclerotic plaque development. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(11):2109–13.
4. Chhatiwalla A.K., Nicholls S.J., Wang T.H. et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(13):1110–5.
5. Liang K.W., Lee W.J., Lee W.L. et al. Diabetes exacerbates angiographic coronary lesion progression in subjects with metabolic syndrome independent of CRP levels. *Clin Chim Acta* 2008;388(1–2):41–5.
6. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espiguero R. et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;110(13):1747–53.
7. Herrmann J., Lerman L.O., Mukhopadhyay D. et al. Angiogenesis in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(9):1948–57.
8. Moreno P.R. Atherothrombosis: the global approach for a global disease. *Pathophysiology of atherothrombosis. Highlights monograph from an International expert meeting on atherothrombosis. Milan, 1998.*
9. Shah P.K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):15S–22S.
10. Agrotis A., Kalinina N., Bobik A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3(1):55–61.
11. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов. *Биохимия* 1997;62(6):659–68.
12. Johansen J.S., Jensen H.S., Price P.A. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol* 1993;32(11):949–55.
13. Rathcke C.N., Vøstergaard H. YKL-40 – an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:61.
14. Boot R.G., van Achterberg T.A., van Aken B.E. et al. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):687–94.
15. Shackelton L.M., Mann D.M., Millis A.J. Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodelling. *J Biol Chem* 1995;270(22):13076–83.
16. Volck B., Price P.A., Johansen J.S. et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110(4):351–60.
17. Ringsholt M., Hogdall E.V., Johansen J.S. et al. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues – an immunohistochemical study. *J Mol Histol* 2007;38(1):33–43.
18. Johansen J.S., Hoyer P.E., Larsen L.A. et al. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system. *J Histochem Cytochem* 2007;55(12):1213–28.
19. Lee C.G., Hartl D., Lee G.R. et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. *J Exp Med* 2009;206(5):1149–66.
20. Fach E.M., Garulacan L.A., Gao J. et al. *In vitro* biomarker discovery for atherosclerosis by proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2004;3(12):1200–10.
21. Rathcke C.N., Vøstergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm Res* 2006;55(6):221–7.
22. Nishikawa K.C., Millis A.J. Gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cell Res* 2003;287(1):79–87.
23. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989;242(2):237–9.

24. Johansen J.S., Pedersen A.N., Schroll M. et al. High serum YKL-40 level in a cohort of octogenarians is associated with increased risk of all-cause mortality. *Clin Exp Immunol* 2008;151(2):260–6.
25. Letuve S., Kozhich A., Arouche N. et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008;181(7):5167–7.
26. Zheng J.L., Lu L., Hu J. et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2010;210(2):590–5.
27. Kucur M., Isman F.K., Karadag B. et al. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2007;18(5):391–6.
28. Rathcke C.N., Raymond I., Kistorp C. et al. Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population. *Int J Cardiol* 2010;143(1):35–42.
29. Thomsen S.B., Rathcke C.N., Zerahn B., Vestergaard H. Increased levels of the calcification marker matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:86.
30. Michelsen A.E., Rathcke C.N., Skjelland M. et al. Increased YKL-40 expression in patient with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;211(2):589–95.
31. Zimmers T., Jin X., Hsiao E. et al. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock* 2005;23(6):543–8.
32. Ago T., Sadoshima J. GDF15, a cardio-protective TGF-beta superfamily protein. *Circ Res* 2006;98(3):294–7.
33. Argmann C.A., Van Den Diepstraten C.H., Sawyez C.G. et al. Transforming growth factor-beta 1 inhibits macrophage cholesterol ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):2011–8.
34. Anand I.S., Kempf T., Rector T.S. et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122(14):1387–95.
35. Bonaca M.P., Morrow D.A., Braunwald E. et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(1):203–10.
36. Eggers K.M., Kempf T., Allhoff T. et al. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J* 2008;29(19):2327–35.