

# Фактор роста фибробластов 21 (FGF21): диагностические, прогностические и терапевтические аспекты при сердечной недостаточности

А.М. Алиева<sup>✉1</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, Н.Х. Хаджиева<sup>2</sup>, К.В. Воронкова<sup>1</sup>, И.В. Ковтюх<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>, И.А. Котикова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Клиника Генетики и ДНК «МедЭстет», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время продолжаются поиск и изучение новых биомаркеров, способных обеспечить раннюю диагностику ХСН, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Интерес ученых сосредоточен, в частности, на изучении роли фактора роста фибробластов 21 (FGF21) при ХСН. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность FGF21 в качестве нового маркера для диагностики и оценки прогноза у больных с ХСН. Роль FGF21 при ХСН очень интересна и вследствие его кардиопротективных аспектов. Окончательное подтверждение диагностической, прогностической и терапевтической роли FGF21 будет получено в результате исследований в перспективе.

**Ключевые слова:** биологический маркер, фактор роста фибробластов 21, хроническая сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Хаджиева Н.Х., Воронкова К.В., Ковтюх И.В., Валиев Р.К., Котикова И.А., Никитин И.Г. Фактор роста фибробластов 21 (FGF21): диагностические, прогностические и терапевтические аспекты при сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):40–44. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202593

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Fibroblast growth factor 21 (FGF21): diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in heart failure. A review

Amina M. Alieva<sup>✉1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Elena V. Reznik<sup>1</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Nyurzhan Kh. Khadzhieva<sup>2</sup>, Kira V. Voronkova<sup>1</sup>, Irina V. Kovtiukh<sup>1</sup>, Ramiz K. Valiev<sup>3</sup>, Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>MedEstet Genetics and DNA Clinic, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

## Abstract

Chronic heart failure (CHF) is a global medical, social and economic problem. Currently, the search and study of new biomarkers that can provide early diagnosis of CHF, serve as a laboratory tool for assessing the effectiveness of treatment, or be used as prognostic markers and risk stratification criteria are ongoing. Scientists' interest is focused, in particular, on studying the role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in CHF. There is increasing evidence highlighting the value of FGF21 as a new marker for the diagnosis and assessment of prognosis in patients with CHF. The role of FGF21 in CHF is very interesting due to its cardioprotective aspects. Final confirmation of the diagnostic, prognostic and therapeutic roles of FGF21 will come from future studies.

**Keywords:** biological marker, fibroblast growth factor 21, chronic heart failure

**For citation:** Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baykova IE, Khadzhieva NK, Voronkova KV, Kovtiukh IV, Valiev RK, Kotikova IA, Nikitin IG. Fibroblast growth factor 21 (FGF21): diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in heart failure. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):40–44. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202593

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Теплова Наталья Вадимовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com

**Байкова Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru

<sup>✉</sup>**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

**Natalia V. Teplova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

**Elena V. Reznik** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

**Irina E. Baykova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290

## Введение

Несмотря на усилия врачей, направленные на улучшение выживаемости, летальность больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), остается высокой [1–3]. В течение 5 лет после постановки данного диагноза умирают примерно 50% пациентов, а годовичная смертность после острой декомпенсации СН приближается к 25% [1–3].

Поиск новых сердечно-сосудистых биомаркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их концентрации при разных вариантах лечения позволили понять многие патогенетические особенности развития и течения ХСН [4]. Достигнут значительный прогресс в изучении биомаркеров, ключевым стало внедрение в клиническую практику определения концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [4–6]. В настоящее время оценка значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» для диагностики ХСН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, которые обусловлены влиянием многих факторов на показатели NT-proBNP, неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ (СНсФВ), диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных биомаркеров [5, 6].

**Цель обзора литературы** – анализ актуальных исследований, посвященных изучению фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в роли диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистых заболеваниях.

## Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 01.02.2024, в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, фактор роста фибробластов 21, FGF21, biological markers, cardiovascular diseases, fibroblast growth factor 21. В обзор включено 40 источников: актуальные экспериментальные, лабораторные, клинические исследования и обзоры.

## Биологические и физиологические аспекты FGF21

Семейство FGFs включает 22 члена, участвующих в дифференцировке, пролиферации клеток и эмбриональном развитии. Согласно филогенетическому анализу, члены семейства FGFs могут быть разделены на 7 подсемейств (рис. 1) [7, 8].

FGF21 является членом эндокринного подсемейства FGF, которое включает также FGF15/19 и FGF23 [9, 10]. FGF21, FGF19 (мышинный ортолог FGF15) и FGF23 образуют особое подсемейство, обладающее низкой способностью связывать гепарин/гепарансульфат. Благодаря этому они могут выделяться в кровотоки и выполнять роль эндокринных факторов [9, 10]. Другие члены семейства FGFs имеют гепаринсвязывающий домен, который соединяется с протеогликанами сульфата гепарина, и инициируют взаимодействия, активирующие нисходящие сигнальные каскады. Они осуществляют свои функции в основном пара-, интрали аутокринным образом [9, 10]. FGF21 может действовать эндо-, пара- и аутокринным образом [9, 10].

FGF21 представляет собой гормоноподобный фактор роста, состоящий из 209 аминокислот [10]. У человека ген *FGF21* находится на хромосоме 19 (19q13.33) и содержит 3 кодирующих экзона [11]. FGF21 экспрессируется преимущественно в печени и жировой ткани, в меньших количествах – в костях скелета, мышцах, сердце, почках и яичках [12]. Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) – семейство мембранных белков, класс рецепторных тирозинкиназ [12]. Гормональные FGFs связываются с низким сродством к FGFR, для этого необходимо участие корцептора  $\beta$ -Клото ( $\beta$ -Klotho) [13]. В то время как FGFR экспрессируются в различных видах клеток, экспрессия  $\beta$ -Klotho является тканеспецифичной и обнаруживается преимущественно в печени и жировой ткани [13]. Для воздействия FGF21 на клетки-мишени требуются FGFR (в основном FGFR1 и FGFR4) и  $\beta$ -Klotho, одинарный трансмембранный белок, который функционирует как облигатный кофактор для передачи сигналов FGF21 [13].

A. Kharitonov и соавт. впервые показали способность FGF21 увеличивать поглощение глюкозы адипоцитами и его протективное влияние при ожирении, гипергликемии и гиперлипидемии. FGF21 не индуцировал митогенность, гипогликемию или увеличение массы тела ни в одной дозе, протестированной на диабетических и здоровых животных, а также при гиперэкспрессии у трансгенных мышей. Исследователи пришли к выводу, что FGF21 обладает терапевтическим потенциалом, необходимым для эффективного лечения сахарного диабета (СД) [14].

FGF21 усиливает термогенную активность белой жировой ткани (WAT) и бурой жировой ткани (BAT), а также так называемое «потемнение» WAT [15]. Кроме того, FGF21 индуцирует секрецию адипонектина в WAT [16]. FGF21 улучшает функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и выживаемость при СД за счет усиления активности внеклеточной митоген-активируемой протеинкиназы 1 и 2 (ERK1/2) и сигнальных путей Akt (внутриклеточный фермент, один из трех членов семейства протеинкиназ B) [17].

**Хаджиева Нюржанна Хусейновна** – канд. мед. наук, врач Клиники генетики и ДНК «МедЭстет»

**Воронкова Кира Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru

**Ковтюх Ирина Владимировна** – ассистент каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Валиев Рамиз Камрадинович** – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отделением №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru

**Котикова Ирина Александровна** – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru

**Никитин Игорь Геннадиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

**Nyurzhanna Kh. Khadzhieva** – Cand. Sci. (Med.), Genetics and DNA Clinic "MedEstet". ORCID: 0000-0002-5520-281X

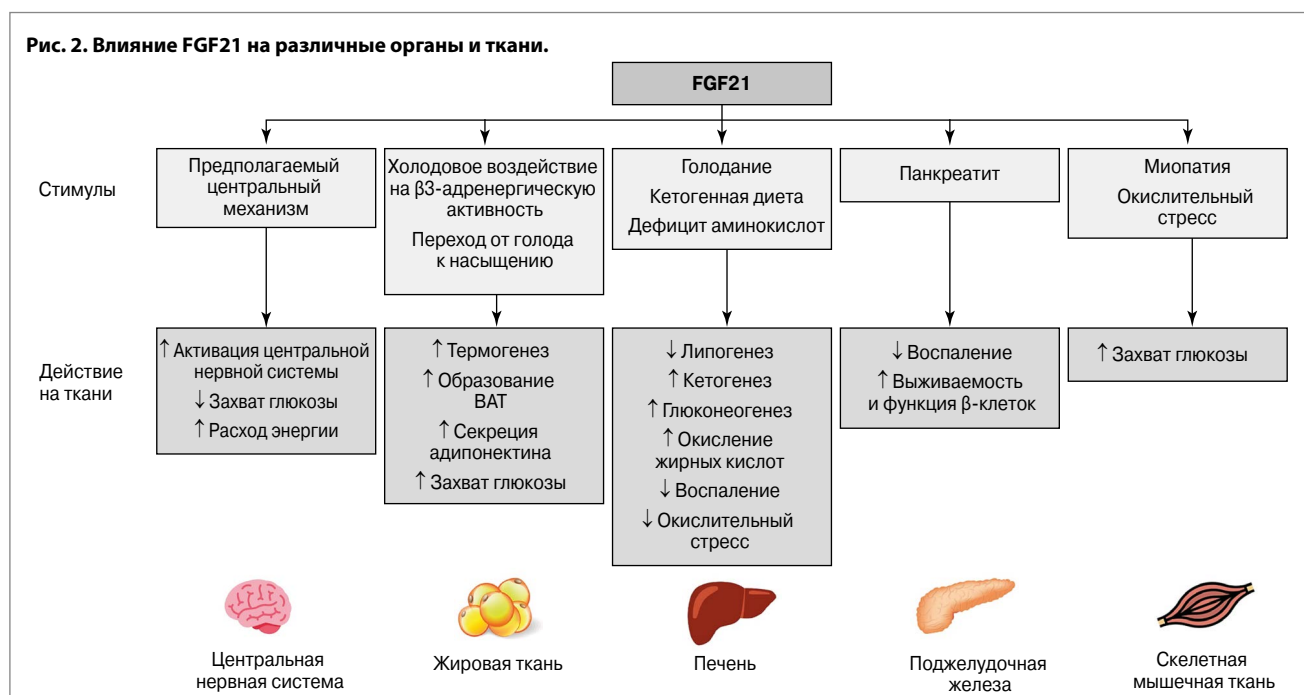
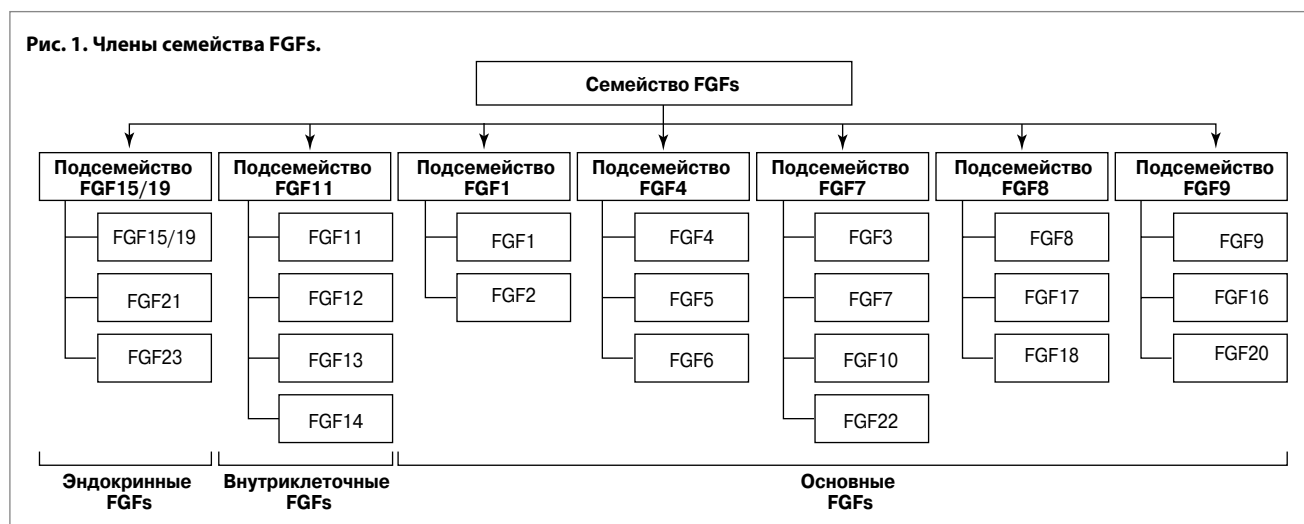
**Kira V. Voronkova** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1111-6378

**Irina V. Kovtiukh** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9176-1889

**Ramiz K. Valiev** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

**Irina A. Kotikova** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

**Igor G. Nikitin** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881



FGF21 уменьшает инсулинорезистентность за счет усиления поглощения глюкозы поперечнополосатой мышечной тканью [18, 19]. FGF21 также повышает симпатическую активность, чувствительность к инсулину и расход энергии при ожирении [20]. При ожирении с дефицитом β-Klotho нивелируется благотворное влияние FGF21 на метаболические процессы в печени, WAT и BAT [21]. Резистентность к FGF21 является следствием снижения экспрессии β-Klotho и FGFR в тканях-мишенях, нарушения взаимодействия рецепторов FGF21 и нарушений в нисходящих сигнальных путях [22, 23]. При ожирении отмечено ослабление пути ERK1/2, являющегося основным путем внутриклеточной передачи сигналов FGF21 [22]. Влияние FGF21 на различные органы и ткани схематично представлено на рис. 2.

**Роль FGF21 при СН:  
данные экспериментальных исследований**

Изначально сердце не рассматривалось в качестве мишени или источника FGF21 [12]. Однако в ряде исследований обнаружено, что FGF21 участвует в регуляции сердечной функции [12, 13, 19]. Показано, что FGF21 играет важную роль в ремоделировании сердца [24–26]. У грызунов с нокаутом FGF21 в сердце отмечена эксцентрическая гипертрофия и индукция провоспалительных сигнальных путей [24]. Введение FGF21 уменьшает эти эффекты *in vivo*, а

также в культивируемых кардиомиоцитах [24]. Продемонстрировано, что синтез FGF21 в сердце происходит при участии сиртуина 1 (SIRT1) и рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором α (PPAR-α) [24].

A. Planavila и соавт. показали, что FGF21 индуцирует экспрессию генов, кодирующих разобщающие белки (Ucp2 и Ucp3) и супероксиддисмутазу-2 (Sod2). FGF21 секретируется кардиомиоцитами в ответ на введение липополисахарида при участии SIRT1. FGF21, высвобождаемый кардиомиоцитами, действует аутокринным образом, защищая клетки от окислительного стресса. Таким образом, FGF21 действует как антиоксидантный фактор в сердце, предотвращая индукцию проокислительных путей [25].

FGF21 уменьшает апоптоз кардиомиоцитов и ремоделирование миокарда при участии адипонектинзависимого механизма [19]. При гипергликемии FGF21 подавляет апоптоз в сердце за счет активации пути ERK1/2 / p38 MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа p38) / AMPK (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) [19].

FGF21 в кардиомиоцитах стимулирует путь ERK1/2 и фосфорилирование белка, связывающего элемент ответа циклического аденозинмонофосфата (CREB), что усиливает активность γ-коактиватора рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1α (PGC-1α) [24, 27]. Как известно, PGC-1α является транскрипционным коактиватором

ром, участвующим в энергетическом обмене и окислительном стрессе [19, 28]. PGC-1 $\alpha$  подавляет нуклеарный фактор каппа-би (NF- $\kappa$ B) и увеличивает окисление жирных кислот, что свидетельствует в пользу того, что влияние FGF21 опосредовано PGC-1 $\alpha$  [19].

FGF21 защищает от гипертонии, вызванной ангиотензином II, и сосудистых нарушений путем активации оси ангиотензинпревращающего фермента 2 / ангиотензина-(1-7) [29].

Лечение рекомбинантным FGF21 снижает уровни триглицеридов и уменьшает выраженность стеатоза печени у мышей с ожирением за счет подавления гена белка, связывающего регуляторный элемент стерола. FGF21 снижает выработку холестерина в печени путем ингибирования пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). LY2045319, аналог FGF21, снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности при ожирении и СД 2-го типа (СД 2) [30, 31]. Кроме того, FGF-21 улучшает поглощение глюкозы при инсулинорезистентности, индуцированной фактором некроза опухоли  $\alpha$ , в адипоцитах 3T3-L1 путем ингибирования сигнального пути NF- $\kappa$ B [32].

N. Furukawa и соавт. изучали кардиопротективное действие ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) вилдаглиптина в условиях перегрузки давлением. Лечение вилдаглиптином оказывает выраженное положительное влияние на сократительную способность сердца, а также значимо увеличивает поглощение глюкозы, жирных кислот и индуцирует экспрессию FGF21 в сердечных фибробластах через путь, опосредованный SIRT1 [33].

### **Роль FGF21 при СН: данные клинических исследований**

R. Chou и соавт. первыми сообщили о связи FGF21 с СН. Исследователи изучали ассоциации циркулирующего в крови FGF21 с диастолической СН (95 пациентов с диастолической дисфункцией и 143 человека контрольной группы). Уровень FGF21 коррелировал с эхокардиографическими показателями диастолической функции. Уровни FGF21 (логарифмический ранг  $p < 0,0001$ ) и уровни NT-proBNP (логарифмический ранг  $p = 0,0057$ ) показали хорошую прогностическую значимость в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [34].

L. Fan и соавт. оценивали FGF21 у пациентов с СНсФВ (128 пациентов и 71 человек из контрольной группы). Среднее время наблюдения составило 13,36 мес. Уровень FGF21 в сыворотке крови был достоверно выше у пациентов с СНсФВ, чем в контрольной группе. FGF21 независимо ассоциировался с повышенным риском смертности и повторной госпитализации у данной категории больных [35]. Аналогичные данные получены и в исследовании S. Somrakia и соавт. [36].

R. Ianoş и соавт. анализировали FGF21, галектин-3 и копептин в роли биологических маркеров для выявления СНсФВ у пациентов с СД 2. В исследование включены 40 пациентов с СД 2 и СН и 29 пациентов с СД 2 без СН. По сравнению с пациентами без СН у пациентов с СН наблюдался достоверно значительно более высокий уровень FGF21. Площадь под кривой FGF21 составила 0,88, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,80, 0,96 при оптимальном пороговом значении 217,40 пг/мл. Статистической значимости, связанной с уровнем галектина-3 и копептина между группами пациентов, не выявлено. Авторы пришли к выводу, что галектин-3 и копептин не обладают диагностической ценностью при СНсФВ, тогда как FGF21 является многообещающим биомаркером для диагностики СНсФВ у данного контингента больных [37].

L. Gu и соавт. оценивали диагностический и прогностический потенциал сывороточного FGF21 при дилатаци-

онной кардиомиопатии (ДКМП). В исследование включен 241 пациент с ДКМП и 80 человек из контрольной группы, которые наблюдались в среднем на протяжении 16,12 мес. Уровни сывороточного FGF21 были значительно выше в группе ДКМП, чем в контрольной группе. Уровни FGF21 положительно коррелировали с функциональным классом СН, согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), и уровнями NT-proBNP. Отмечена обратная связь уровня FGF21 с ФВ ЛЖ. Вероятность выживания лиц с высокими уровнями FGF21 и NT-proBNP была значительно ниже, чем у лиц с низкими уровнями этих показателей ( $p < 0,001$ ). FGF21 (относительный риск 2,561, 95% ДИ 1,705–3,849) и NT-proBNP (относительный риск 4,458, 95% ДИ 2,645–7,513) оказались независимыми предикторами плохого прогноза у пациентов с ДКМП. Таким образом, FGF21 можно позиционировать в роли нового прогностического маркера у лиц с ДКМП [38].

L. Gu и соавт. определяли концентрации FGF21 в сыворотке крови у 348 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), которым проведено экстренное чрескожное коронарное вмешательство. Концентрации FGF21 были значительно выше в группе лиц с ИМпST и СН, чем в группе без СН ( $p < 0,001$ ). Концентрации FGF21 показали сильную положительную корреляцию с NT-proBNP у пациентов с ИМпST ( $r = 0,749$ ,  $p < 0,001$ ). FGF21 явился независимым фактором риска развития СН во время госпитализации у пациентов с ИМпST. Площадь под кривой для FGF21, позволяющая предсказать развитие СН во время госпитализации у пациентов с ИМпST, составила 0,816 (95% ДИ 0,770–0,863). Таким образом, повышенные концентрации FGF21 в сыворотке крови являются значимым предиктором СН во время госпитализации у пациентов с ИМпST после экстренного чрескожного коронарного вмешательства [39].

B. Yan и соавт. провели метаанализ, посвященный изучению прогностической роли FGF21 при ишемической болезни сердца (ИБС) и СН (9 исследований, включивших 807 человек). Более высокие уровни FGF21 были значимо связаны с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Повышенные уровни FGF21 также были связаны с риском общей летальности среди пациентов с ИБС. Никакой связи между FGF21 и конечной точкой среди пациентов с СН не обнаружено, но присутствует большая гетерогенность и публикационная систематическая ошибка. Таким образом, повышенные уровни FGF21 независимо связаны с плохим прогнозом при ИБС, тогда как роль FGF21 в прогнозировании клинических исходов СН требует дальнейшего изучения [40].

### **Заключение**

Обобщая изложенное, можно рассматривать FGF21 в качестве диагностического и прогностического лабораторного инструмента при ХСН. Весьма интересны результаты клинических исследований FGF21 при сердечной патологии: уровень FGF21 оказывался повышенным при СНсФВ, у пациентов с СНсФВ и диабетом, при ДКМП, а также ИМпST, несмотря на имеющиеся данные о позитивном и даже терапевтическом влиянии этого пептида на способность к поглощению глюкозы адипоцитами, индукцию секреции адипонектина, повышение чувствительности к инсулину, снижение апоптоза кардиомиоцитов, уменьшение уровней триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, стеатоза в печени и др. Можно предположить, что повышение уровня FGF21 в сыворотке крови пациентов с сердечно-сосудистой патологией носит компенсаторный характер, однако точные механизмы патогенетических событий с участием FGF21 еще предстоит определить. Возможно, что комбинация FGF21 с другими биомаркерами

повысит силу прогноза. Очевидно, что вопросы, связанные с серийным тестированием для диагностики, оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в том числе в условиях мультибиомаркерной панели, нуждаются в дальнейшем исследовании.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Lee J, Oh O, Park DI, et al. Scoping review of measures of comorbidities in heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2024;39(1):5-17. DOI:10.1097/JCN.0000000000001016
- Doherty DJ, Docherty KF, Gardner RS. Review of the National Institute for Health and Care Excellence guidelines on chronic heart failure. *Heart*. 2024;110(7):466-75. DOI:10.1136/heartjnl-2022-322164
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э., и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):134-9 [Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Chernogoryuk GE, et al. Chronic heart failure: syndrome or disease? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):134-9 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2020-1-134-139
- Kretschmar T, Westphal J, Neugebauer S, et al. Metabolic profiling identifies 1-MetHis and 3-IPA as potential diagnostic biomarkers for patients with acute and chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2024;17(1):e010813. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010813
- Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2007;1-2:126-36 [Golukhova EZ, Teryaeva NB, Alieva AM. Natriuretic peptides: markers and prognostic factors in chronic heart failure. *Creative Cardiology*. 2007;1-2:126-36 (in Russian)].
- Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007;47(1):45-51 [Golukhova EZ, Alieva AM. Clinical value of natriuretic peptides detection at the patients with chronic heart failure. *The Russian Journal of Cardiology & Cardiovascular Surgery*. 2007;47(1):45-51 (in Russian)].
- Goutam RS, Kumar V, Lee U, Kim J. Exploring the structural and functional diversity among FGF signals: A comparative study of human, mouse, and xenopus FGF ligands in embryonic development and cancer pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7556. DOI:10.3390/ijms24087556
- Yan J, Nie Y, Cao J, et al. The roles and pharmacological effects of FGF21 in preventing aging-associated metabolic diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:655575. DOI:10.3389/fcvm.2021.655575
- Shao W, Jin T. Hepatic hormone FGF21 and its analogues in clinical trials. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(1):19-25. DOI:10.1016/j.cdtm.2021.08.005
- Badakhshi Y, Jin T. Current understanding and controversies on the clinical implications of fibroblast growth factor 21. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(5):311-28. DOI:10.1080/10408363.2020.1864278
- Falamarzi K, Malekpour M, Tafti MF, et al. The role of FGF21 and its analogs on liver associated diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:967375. DOI:10.3389/fmed.2022.967375
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., и др. Фактор роста фибробластов 21-новый инструмент в многокомпонентной оценке сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2022;28(1):75-88 [Alieva AM, Baikova IE, Reznik EV, et al. Fibroblast growth factor 21 as a new tool in the multicomponent assessment of cardiovascular diseases. *Russian Medicine*. 2022;28(1):75-88 (in Russian)]. DOI:10.17816/medjrf108900
- Aaldijk AS, Verzijl CRC, Jonker JW, Struijk D. Biological and pharmacological functions of the FGF19- and FGF21-coreceptor beta klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1150222. DOI:10.3389/fendo.2023.1150222
- Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627-35. DOI:10.1172/JCI23606
- Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Fibroblast growth factor 21 and browning of white adipose tissue. *Front Physiol*. 2019;10:37. DOI:10.3389/fphys.2019.00037
- Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab*. 2013;17(5):790-7. DOI:10.1016/j.cmet.2013.03.019
- Wente W, Efanov AM, Brenner M, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic  $\beta$ -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes*. 2006;55(9):2470-8. DOI:10.2337/db05-1435
- Rosales-Soto G, Diaz-Vegas A, Casas M, et al. Fibroblast growth factor-21 potentiates glucose transport in skeletal muscle fibers. *J Mol Endocrinol*. 2020;JME-19-0210.R2. DOI:10.1530/JME-19-0210
- Tucker W, Tucker B, Rye KA, Ong KL. Fibroblast growth factor 21 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):261-72. DOI:10.1007/s10741-022-10268-0
- Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats. *Diabetes*. 2010;59(7):1817-24. DOI:10.2337/db09-1878
- Owen BM, Ding X, Morgan DA, et al. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab*. 2014;20(4):670-7. DOI:10.1016/j.cmet.2014.07.012
- Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9. DOI:10.2337/db10-0193
- Geng L, Liao B, Jin L, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell Rep*. 2019;26(10):2738-52.e4. DOI:10.1016/j.celrep.2019.02.014
- Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Commun*. 2013;4:2019. DOI:10.1038/ncomms3019
- Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2015;106(1):19-31. DOI:10.1093/cvr/cvu263
- Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;459(1):124-30. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.02.081
- Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroja F. FGF21 and cardiac physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:133. DOI:10.3389/fendo.2015.00133
- Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, et al. PGC-1 $\alpha$ , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1452696. DOI:10.1155/2020/1452696
- Pan X, Shao Y, Wu F, et al. FGF21 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction by activation of ACE2/angiotensin-(1-7) axis in mice. *Cell Metab*. 2018;27(6):1323-37.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2018.04.002
- Huang Z, Xu A, Cheung BMY. The potential role of fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):28. DOI:10.1007/s11906-017-0730-5
- Yang M, Liu C, Jiang N, et al. Fibroblast growth factor 21 in metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1220426. DOI:10.3389/fendo.2023.1220426
- Wang N, Xu TY, Zhang X, et al. Improving hyperglycemic effect of FGF-21 is associated with alleviating inflammatory state in diabetes. *Int Immunopharmacol*. 2018;56:301-9. DOI:10.1016/j.intimp.2018.01.048
- Furukawa N, Koitabashi N, Matsui H, et al. DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism. *Heart Vessels*. 2021;36(1):136-46. DOI:10.1007/s00380-020-01711-z
- Chou RH, Huang PH, Hsu CY, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 is associated with diastolic dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2016;6:33953. DOI:10.1038/srep33953
- Fan L, Gu L, Yao Y, Ma G. Elevated serum fibroblast growth factor 21 is relevant to heart failure patients with reduced ejection fraction. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:7138776. DOI:10.1155/2022/7138776
- Sommakia S, Almw NH, Lee SH, et al. FGF21 (fibroblast growth factor 21) defines a potential cardiohepatic signaling circuit in end-stage heart failure. *Circ Heart Fail*. 2022;15(3):e008910. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008910
- Ianoş RD, Pop C, Iancu M, et al. Diagnostic performance of serum biomarkers fibroblast growth factor 21, galectin-3 and copeptin for heart failure with preserved ejection fraction in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1577. DOI:10.3390/diagnostics11091577
- Gu L, Jiang W, Zhong R, et al. Fibroblast growth factor 21 correlates with the prognosis of dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 2021;146(1):27-33. DOI:10.1159/000509239
- Gu L, Jiang W, Jiang W, et al. Elevated serum FGF21 levels predict heart failure during hospitalization of STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention. *Peer J*. 2023;11:e14855. DOI:10.7717/peerj.14855
- Yan B, Ma S, Yan C, Han Y. Fibroblast growth factor 21 and prognosis of patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1108234. DOI:10.3389/fendo.2023.1108234

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 26.01.2024

Статья принята к печати /  
The article approved for publication:  
18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU