

## Значение фактора роста фибробластов 21 в норме и патологии

Ахвердян Ю.Р.<sup>1,2</sup>, Папичев Е.В.<sup>1,2</sup>, Заводовский Б.В.<sup>1,2</sup>, Полякова Ю.В.<sup>1</sup>,  
Сивордова Л.Е.<sup>1</sup>, Рожкова Е.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского), 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. Землячки, 76

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ВолгГМУ Минздрава России), 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

### Аннотация

В статье приведены современные представления о роли фактора роста фибробластов 21 (FGF21) как у лабораторных животных, так и у людей в регуляции углеводного и липидного обмена, а также его вкладе в развитие системного воспаления при ревматоидном артрите (РА). Рассмотрена классификация семейства факторов роста фибробластов, регуляция экспрессии и рецепторный аппарат. Отмечены положительные эффекты FGF21 в виде нормализации углеводного и липидного обмена, массы тела. Приведены факты о применении препаратов аналогов FGF21 в качестве терапевтического средства для лечения метаболических осложнений, таких как диабет и жировая болезнь печени. В то же время приведены данные о связи повышенного уровня FGF21 в сыворотке крови с целым рядом патологических состояний, таких как сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, терминальная стадия почечной недостаточности. Рассмотрены литературные данные о противоречивой роли FGF21 на фоне системного воспаления у пациентов с РА. С одной стороны, FGF21 может оказывать протективный эффект у пациентов с РА, с другой стороны, сывороточный FGF21 может рассматриваться как предиктор будущего снижения функционального состояния и потенциальный маркер прогрессирования системного воспаления у пациентов с РА. Дана оценка перспектив использования FGF21 в терапевтических целях.

<b>Ключевые слова:</b>	фактор роста фибробластов; FGF 21; инсулинорезистентность; сахарный диабет; ревматоидный артрит.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
<b>Для цитирования:</b>	Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Рожкова Е.С. Значение фактора роста фибробластов 21 в норме и патологии (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):28-35. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-28-35">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-28-35</a>

# The value of fibroblast growth factor 21 in health and pathology

Akhverdyan Yu.R.<sup>1,2</sup>, Papichev E.V.<sup>1,2</sup>, Zavadovsky B.V.<sup>1,2</sup>, Polyakova Yu.V.<sup>1</sup>, Seewordova L.E.<sup>1</sup>, Rozhkova E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology (A.B. Zborovsky RICER), 76, Zemlyatchky str., Volgograd, 400138, Russian Federation

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (VolgSMU), 1, Pavshikh Bortsov squ., Volgograd, 400131, Russian Federation

## Abstract

The article presents current ideas about the role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, as well as its contribution to the development of systemic inflammation in rheumatoid arthritis, both in laboratory animals and in humans. The classification of the fibroblast growth factor family, regulation of expression and receptor apparatus is considered. Positive effects of FGF21 have been noted in the form of normalization of carbohydrate and lipid metabolism, body weight; drugs analogues of FGF21 have proven themselves well as a therapeutic agent for the treatment of metabolic complications such as diabetes and fatty liver disease. At the same time, data are provided on the connection between elevated levels of FGF21 in blood serum and a number of pathological conditions, such as type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, and end-stage renal failure. The facts about the controversial role of FGF21 against the background of systemic inflammation in patients with rheumatoid arthritis (RA) are reviewed. On the one hand, FGF21 may have a protective effect in patients with RA; on the other hand, serum FGF21 can be considered as a predictor of future decline in functional status and a potential marker for the progression of systemic inflammation in patients with RA. The prospects for using FGF21 for therapeutic purposes are assessed.

<b>Keywords:</b>	fibroblast growth factor; FGF 21; diabetes; metabolic syndrome; rheumatoid arthritis.
<b>Funding:</b>	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
<b>For citation:</b>	Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Polyakova Yu.V., Seewordova L.E., Rozhkova E.S. The value of fibroblast growth factor 21 in health and pathology (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):28-35. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-28-35">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-28-35</a>

## Введение

Около двадцати лет назад была выдвинута гипотеза, что существует целый ряд цитокинов, которые индуцируются и секретируются скелетными мышцами в процессе физической активности. Позже данные молекулы были названы миокинами. На сегодняшний день получены веские доказательства того, что скелетные мышцы во время физических упражнений секретируют широкий спектр молекул, таких как цитокины, микроРНК, экзосомы, митохондриальную ДНК и целый ряд других. Таким образом, считается, что скелетные мышцы являются источником миокинов, метаболитов и мышечных молекул. Они регулируют связь между удаленными органами, чтобы адаптировать метаболизм всего организма к режиму пищевой нагрузки и факторам окружающей среды [1, 2].

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) – пептидный гормон, который синтезируется не только в скелетных мышцах, но и в белой жировой ткани (WAT), тимусе и поджелудочной железе и регулирует энергетический гомеостаз. Биология FGF21 сложна из-за его разнообразных метаболических функций в различных органах-мишенях и его способности действовать как аутокринный, паракринный и эндокринный фактор. В данном обзоре проведен

анализ литературных данных, определяющих современные представления о биологической роли FGF21.

Цель обзора: оценить возможность использования FGF21 в качестве диагностического маркера и терапевтической мишени.

### 1.1. Семейство факторов роста фибробластов (FGF)

Семейство факторов роста фибробластов (FGF) представляет собой группу многофункциональных сигнальных молекул, которые выполняют широкий спектр функций, участвуя в таких процессах, как рост клеток, дифференцировка и эмбриональное развитие. Семейство состоит из 23 родственных белков, каждый из которых сгруппирован в подсемейства, основанные на генетическом и функциональном сходстве: внутриклеточные белки (FGF11, 12, 13, 14), эндокринные (FGF15, 19, 21, 23) и паракринные (FGF1, 2, 3, 4, 5 и ряд других) [3]. Большинство FGF имеют небольшие размеры с молекулярной массой от 17 до 34 кДа. Передача сигналов происходит после того, как пептиды FGF связываются с одним из нескольких рецепторов тирозинкиназы (FGFR), которые экспрессируются на плазматической мембране. Протео-

гликан гепаринсульфата необходим для взаимодействия рецептора с лигандом. При этом все, кроме эндокринных FGF, обладают гепарин-связывающим доменом [3].

Эндокринные FGF отличаются отсутствием гепарин-связывающего домена, и для передачи сигналов им требуется облигатный ко-рецептор: KLB и/или Klotho [4]. FGF19 вырабатывается в подвздошной кишке и регулирует синтез и секрецию желчных кислот, в то время как FGF23 вырабатывается преимущественно в костях и регулирует метаболизм фосфатов. FGF21 представлен более широко и обладает чрезвычайно разнообразными метаболическими эффектами.

Ген FGF21 млекопитающих (19q13.33) обладает высокой консервативностью. Действительно, отмечена разница всего в одну или две аминокислоты между человеком и гориллой или человеком и шимпанзе, а также существует почти 80% гомологии между FGF21 человека и грызунов [5]. FGF21 также обнаружен у других позвоночных, включая рыб и рептилий.

У человека FGF21 (идентификатор гена – 26291) находится на хромосоме 19 (19q13.33) и содержит три экзона. Для человека было зарегистрировано более 40 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP).

FGF21 человека состоит из 209 аминокислотных остатков. В функционально активной форме он секретруется как полипептид, состоящий из 181 аминокислотного остатка.

## 1.2. Регуляция экспрессии и рецепторный аппарат

Было обнаружено, что экспрессия FGF21 зависела от активности PKR-подобной ER-киназы (PERK) – эукариотического фактора инициации и 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ )-активирующего транскрипционного фактора 4 (ATF4) как *in vitro*, так и *in vivo* [6].

Несколько исследований показали, что и другие транскрипционные факторы участвуют в регуляции экспрессии FGF21. Ряд авторов предполагают, что экспрессия FGF21 регулируется рецептором ретиноевой кислоты бета (RAR $\beta$ ). Это связано с тем, что метаболический эффект лиганда RAR $\beta$ , ретиноевой кислоты [7], на потерю массы тела и метаболизм глюкозы и липидов аналогичен эффекту FGF21, что было продемонстрировано *in vitro* [7], но еще не подтверждено *in vivo*.

Внепеченочные ткани, такие как скелетные мышцы, WAT и бурая жировая ткань (BAT), регулируют FGF21 с помощью нескольких транскрипционных факторов. Действительно, активация PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами – PPAR $\alpha$  в печени и PPAR $\gamma$  в адипоцитах) увеличивает выработку FGF21 в белой жировой ткани, где он действует как аутокринный или эндокринный фактор для улучшения действия инсулина [8]. В бурой жировой ткани FGF21 регулируется активирующим фактором транскрипции 2 (ATF2), в то время как скелетные мышцы контролируются ATF4 и сигнальным путем ферментов фосфоинозитид-3-киназы и киназы АКТ (PI3K-АКТ).

Эффекты FGF21 зависят от его взаимодействия с рецептором (Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFR) и ко-фактором Клото (Klotho) [9]. FGF21-зависимые сигнальные рецепторы FGFR чрезвычайно сложны, и их функция широко обсуждается. Сложность состоит в том, что FGF21 активируется и высвобождается в различных условиях, таких как энергетический стресс, стресс эндо-

плазматического ретикулума (ER), митохондриальная дисфункция и холодовой стресс. Гены-супрессоры Klotho и Beta-Klotho являются важными ко-рецепторами для взаимодействия и активации FGFR. Комплекс FGF21-Klotho связывает несколько FGFR, включая FGFR1c, -2c, -3c и -4, как *in vitro*, так и *in vivo* [10].

Метаболические эффекты фармакологически вводимого FGF21 обусловлены его действием на рецептор FGF1c (FGFR1c) в присутствии его облигатного ко-рецептора  $\beta$ -Клото (KLB). Важно отметить, что для действия FGF21 необходимы как FGFR1c, так и KLB, поскольку потеря любого из этих белков отменяет метаболические эффекты FGF21 [11].

Известно, что FGF21 регулирует глюконеогенез, функции митохондрий, кетогенез, липидный и энергетические обмен [12]. Физиологическая роль FGF21 заключается в модуляции метаболических процессов, необходимых для адаптации организма к голоданию. У людей FGF21 представляет собой индуцированный голоданием белок, который повышается после 7 дней голодания и адаптирует метаболизм к отсутствию питательных веществ [13].

Во время голодания индуцируется экспрессия FGF21 в печени (рис. 1). Циркулирующий FGF21 активирует ось гипоталамо-гипофиз-надпочечники, увеличивая высвобождение глюкокортикоидов и усиливая глюконеогенез. Когда питательные вещества поступают в желудочно-кишечный тракт, инсулин высвобождается из поджелудочной железы, при этом FGF21 усиливает стимулированное инсулином поглощение глюкозы в периферических тканях.

FGF21 экспрессируется в нескольких тканях, таких как печень, адипоциты, поджелудочная железа и головной мозг, где он проходит через гематоэнцефалический барьер. В ряде работ сообщалось об экспрессии мРНК FGF21 в яичках, желудочно-кишечном тракте, головном мозге, скелетных мышцах, бурой жировой ткани и сердце [14].

Жировая ткань рассматривается как одна из первичных тканей-мишеней действия FGF21, поскольку она экспрессирует как FGFR1c, так и KLB [15], а липодистрофические мышцы невосприимчивы к метаболическим преимуществам фармакологического введения FGF21.

Несколько исследований доказали, что FGF21 стимулирует окисление жирных кислот, выработку кетоновых тел и ингибирование липогенеза [16].

В печени FGF21 играет важную роль в регуляции окисления жирных кислот как натошак, так и у мышей, потребляющих кетогенную диету с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов. FGF21 также регулирует метаболизм жирных кислот у мышей, придерживающихся диеты, способствующей липотоксичности печени. В белой жировой ткани FGF21 регулирует метаболизм глюкозы. В поджелудочной железе FGF21 при экспериментальном панкреатите, по-видимому, играет противовоспалительную роль. Он также оказывает противовоспалительное действие на сердечную мышцу. В скелетных мышцах FGF21 индуцируется в ситуациях мышечного стресса, особенно при митохондриальных миопатиях [17].

FGF21 был предложен в качестве нового терапевтического средства для лечения метаболических осложнений, таких как диабет и жировая болезнь печени. Было показано, что введение FGF21 снижало уровень глюкозы и триглицеридов в плазме крови до почти нормально-

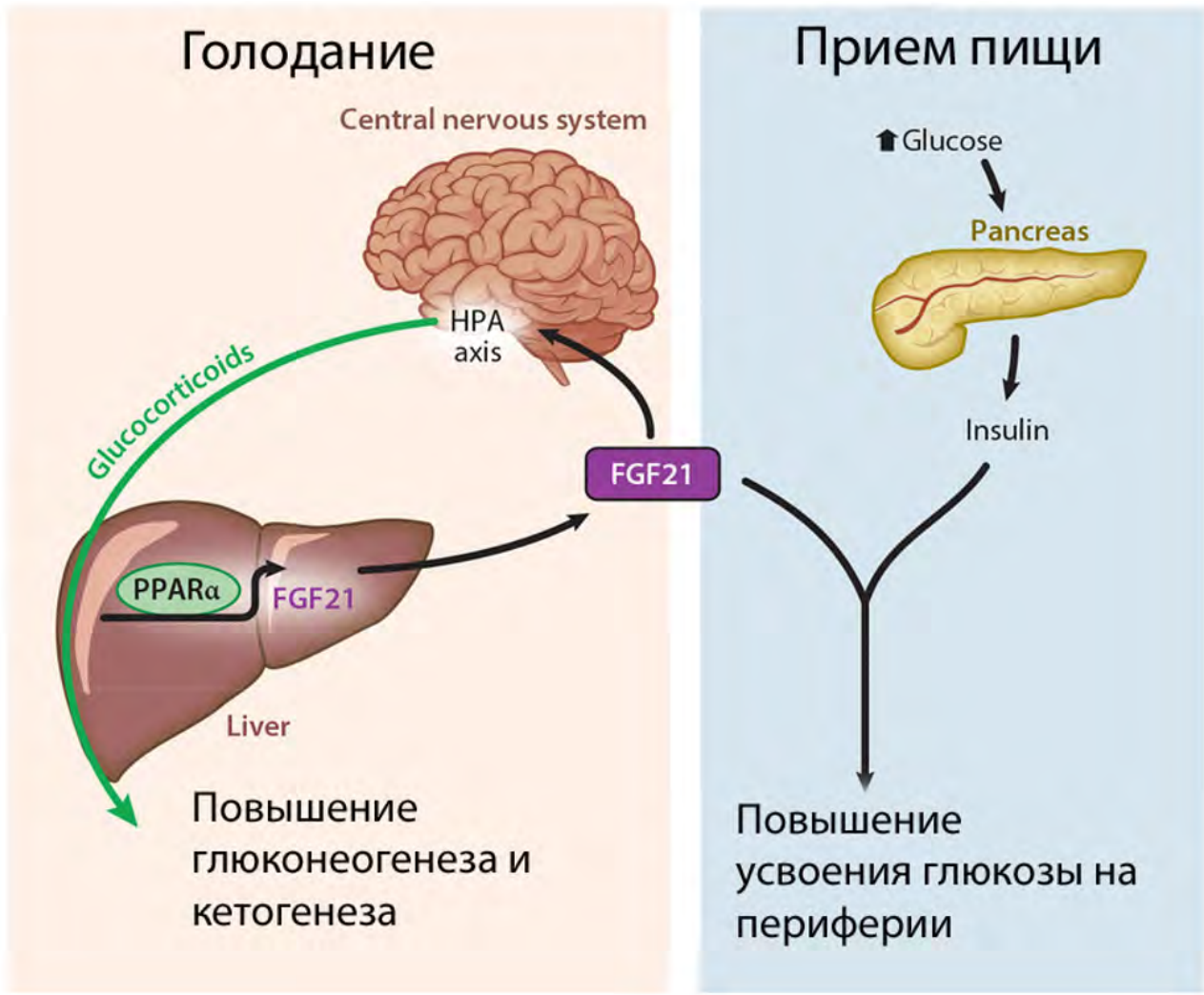


Рис. 1. Роль FGF21 в период голодания и при возобновлении питания  
Fig. 1. The role of FGF21 during fasting and feeding

го уровня у мышей как *ob/ob*, так и *db/db*. Эти эффекты сохранялись в течение 24 ч после введения последней дозы FGF21 [18]. В последующие годы несколько групп исследователей продолжили изучать метаболическую роль FGF21 у животных. Их результаты показали, что FGF21 опосредует адаптивную реакцию голодания, индуцируя кетогенез, глюконеогенез, липолиз и  $\beta$ -окисление липидов, увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами [19]. Появились надежды на разработку методов терапии, основанные на многочисленных положительных метаболических эффектах, наблюдаемых на моделях грызунов и приматов, в которых экзогенный FGF21 в фармакологических концентрациях индуцировал мощное снижение уровня глюкозы в крови, улучшал чувствительность к инсулину и усиливал функцию и массу бета-клеток поджелудочной железы [20]. Кроме того, фармакологические эффекты FGF-21 приводили к регрессии гепатостеатоза, снижению уровня триглицеридов в плазме и снижению массы тела и жировой ткани [21]. Все эти изменения указывали на снижение риска сердечно-сосудистой патологии при терапии на основе FGF21. Существуют данные о вазопротективном эффекте FGF21, экзогенное введение данного пептида снижало повреждение и кальцификацию аорты у крыс [22].

Более того, некоторые исследования показали, что введение FGF21 предотвращает ожирение, вызванное диетой, и резистентность к инсулину не только у мышей, но и у людей [23].

Таким образом, были документально подтверждены протективные метаболические эффекты FGF21, в том числе потеря веса и улучшение гликемического профиля. А открытие того, что FGF21 положительно влияет на метаболизм липидов и глюкозы [24], снижает инсулинорезистентность, сделало его многообещающей терапевтической мишенью для метаболических заболеваний.

### 1.3. Корреляции уровня FGF21 с некоторыми патологическими процессами

Несмотря на многочисленные положительные эффекты FGF21, выявлено повышение данного фактора при сахарном диабете 2-го типа, ишемической болезни сердца, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и ряде других заболеваний [25, 26]. Это может свидетельствовать о резистентности к фактору роста фибробластов 21 или компенсаторном ответе на метаболический стресс. Например, существует парадоксальная положительная корреляция между повышенным уровнем FGF21 в сыворотке крови и метаболическими нарушениями, такими

как ожирение, диабет, митохондриальные дисфункции и старение [27].

В других исследованиях сывороточный уровень FGF21 использовался в качестве предиктора прогрессирования заболевания. Например, более высокие уровни циркулирующего FGF21 были связаны с высоким уровнем смертности у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [28]. В ряде работ уровень FGF21 в сыворотке крови был признан независимым предиктором возникновения ишемической болезни сердца [29]. Более того, было обнаружено, что уровни FGF21 в сыворотке крови положительно и значимо коррелируют с возрастом [30]. Важно отметить, что наличие высоких уровней FGF21 в сыворотке крови в сочетании с фактором дифференцировки роста 15 (GDF15) и гуманином, которые являются маркерами митохондриальной функции, имеет обратную корреляцию с выживаемостью у пожилых людей [30]. Таким образом, фактор можно рассматривать как потенциальный маркер целого ряда заболеваний [24].

Интересна корреляция уровней FGF21 и белка активации фибробластов (fibroblast activation protein, FAP). Известно, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдается повышенный уровень циркулирующего FAP, что связано со снижением соотношения биологически активного и общего FGF21 в ответ на пероральный глюкозотолерантный тест. Исследования с использованием нагрузочного глюкозотолерантного теста показали, что именно инсулин, а не глюкоза, отвечает за постпрандиальное повышение FGF21 [31]. Повышение уровня FGF21 в плазме коррелировало с выраженностью резистентности к инсулину со стороны всего тела (в первую очередь мышц) и печени. Было показано, что у людей, страдающих ожирением, уровни FGF21 не изменились после хронических физических нагрузок [32], несмотря на хорошо известный положительный эффект физической активности. Это может быть связано с уровнем миокина FAP, который, как известно, повышается во время физических упражнений [33].

Отметим, что даже у здоровых людей наблюдается большая вариабельность уровня FGF21 в сыворотке крови, варьирующаяся от 5 пг/мл до 5 нг/мл [13].

## 2.1. Уровень FGF21 у пациентов с ревматоидным артритом

Учитывая тесную связь между наличием инсулинорезистентности, нарушением липидного обмена и системным воспалением, актуально изучение эффектов FGF21 у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, например, с ревматоидным артритом (РА). Известно, что фактор роста фибробластов 21, как и многие другие миокины и адипокины, модулирует воспаление, играя значительную роль при иммуноопосредованных заболеваниях [34]. В ряде работ оценивались гистопатологические изменения у мышей с коллаген-индуцированным артритом (CIA) на фоне подкожного введения FGF21. Были сделаны выводы о том, что FGF21 значительно смягчает тяжесть артрита за счет снижения экспрессии катепсина К при одновременном повышении экспрессии IL-10 [35]. В совокупности полученные результаты позволяют предположить, что FGF21 сохраняет целостность суставной структуры, тем самым предотвращая разрушение хряща и кости у мышей с CIA. Таким образом, FGF21 имеет терапевтические перспективы при лечении РА.

В то же время, согласно данным литературы, у паци-

ентов с РА уровни FGF21 имеют положительную корреляцию с ожирением и воспалительными цитокинами, а также с ухудшением функции суставов на фоне РА [36]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что FGF21 может выявлять пациентов с риском снижения функциональной активности. Доказаны положительные корреляции уровня FGF21 сыворотки крови с возрастом, курением, употреблением метотрексата, ожирением и воспалительными цитокинами: рецептором фактора некроза опухоли I типа, YKL-40, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и резистинном. Самый высокий квартиль FGF21 ассоциирован с худшими показателями SPPB и HAQ [37].

Сразу в нескольких исследованиях оценивались системные уровни FGF21 у пациентов с РА. В одних исследованиях были обнаружены повышенные уровни FGF21 у серопозитивных пациентов с РА, но не было корреляции с показателями тяжести заболевания. В других исследованиях продемонстрировано, что в мышинных моделях РА экзогенный FGF21 может оказывать терапевтическое действие [38]. Однако доказательств ограничены, и роль FGF21 в развитии РА на сегодняшний день не ясна.

Данные о влиянии FGF21 на показатели углеводного обмена у пациентов с РА на сегодняшний день крайне немногочисленны.

## Обсуждение

В течение многих лет физиологи пытались объяснить, каким путем мышечная активность может оказывать влияние на организм в целом, какой именно механизм лежит в основе взаимодействия мышц с центральными и периферическими органами. В наше время мы можем точно утверждать, что за неким «фактором упражнений» или «фактором труда» стоят определенные гормоны (миокины), действие которых и обуславливает некоторые полезные для здоровья эффекты физических упражнений.

Но далеко не все эффекты миокинов имеют исключительно положительный результат. Можно привести пример интерлейкина-6 (IL-6), который является типичным провоспалительным цитокином, в то же время ген IL-6 активируется при мышечных сокращениях. Предполагается, что биологическая роль усиления продукция интерлейкина-6 заключается в защите организма от стрессовых факторов.

FGF21 также является в крайней степени дискуссионным гормоном, который определенно относится к факторам, оказывающим выраженное системное метаболическое влияние. Биология FGF21 по своей сути сложна из-за его разнообразных метаболических функций в разных органах-мишенях. Как показано выше, на полезное и/или вредное действие FGF21 влияет множество условий, включая орган или ткань, где происходит воздействие, уровень FGF21 в сыворотке крови, возраст и наличие коморбидности, а также уровень и активность других цитокинов.

Системная концентрация FGF21 зависит от возраста пациента, времени суток, когда берется кровь, состояния «сытости» пациента (натощак или после еды). Все эти факторы влияют на секрецию FGF21 и затрудняют ход научных исследований. Одной из важных проблем является большая вариабельность измерений уровней FGF21 в крови между различными исследованиями как на мышах, так и на людях. Таким образом, необходима стандартизация процедуры измерения FGF21, чтобы понять, является ли порог сывороточных концентраций опреде-

ляющим фактором для его различных эффектов. Таким образом, природа и функции FGF21, как и большинства миокинов и других молекул мышечного происхождения, до сих пор изучены недостаточно.

Тем не менее, у нас есть четкое представление о различных тканевых источниках и мишенях, которые участвуют в эффектах FGF21. Достаточно хорошо изучен рецепторный аппарат. Мы также знаем условия, которые запускают экспрессию FGF21 в скелетных мышцах (например, митохондриальная дисфункция и стресс ER). Что до сих пор не ясно, так это связь между метаболическими изменениями, опосредованными FGF21, и вкладом этих изменений в прогрессирование / начало заболевания. Более того, молекулы, которые синергируют, усиливают или противодействуют действию FGF21, до сих пор неизвестны.

Хотя на сегодняшний день изучены еще далеко не все мишени FGF21, уже можно достоверно утверждать, что FGF21 играет важную роль в реакции организма на метаболический стресс, которая включает в себя множество физиологических реакций на различные условия, изменяющие метаболические потребности организма, включая голодание, недоедание, ожирение, недостаток аминокислот, митохондриальные дисфункции и ряд других состояний. К числу подтвержденных «полезных» метаболических эффектов FGF21 относят нормализацию веса и улучшение гликемического профиля [39, 40].

Действительно, уровни FGF21 увеличены во многих из этих физиологических состояний, включая голодание, ожирение, метаболический синдром, резистентность к инсулину и физические упражнения [41–43]. Они также связаны с возрастом и повышены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, заболеваниями сердца, жировой болезнью печени и кахексией [44, 45]. Кроме того, FGF21 вырабатывается скелетными мышцами во время стресса, а высокие уровни циркулирующего FGF21 связаны с состояниями мышечного стресса и митохондриальными дисфункциями [45].

Вероятнее всего, FGF21 является универсальным «антистрессовым» гормоном, который вырабатывается организмом с целью адаптации и нормализации метаболических процессов в изменившихся условиях. Поэтому на начальных этапах развития целого ряда патологических процессов уровень FGF21 может быть повышен. Сохраняющийся повышенный уровень или снижение концентрации FGF21 по мере развития и прогрессирования патологического процесса может быть свидетельством срыва адаптационных возможностей организма, а сам FGF21 в этих условиях может быть использован как прогностический маркер развития целого ряда патологических состояний.

Результаты последних исследований позволяют выдвинуть концепцию о том, что действие FGF21 является дозозависимым. Поэтому, во-первых, необходимо более точно определить, какая концентрация, или кратное увеличение в плазме, является наиболее релевантной для получения полезного или вредного эффекта. Во-вторых, важно проанализировать другие факторы (например, цитокины, метаболиты, например, FAP), которые могут модулировать действие FGF21 в тканях-мишенях и, следовательно, вызывать положительный (здоровый) или отрицательный (нездоровый) эффект.

Принимая во внимание многочисленные научные данные, можно достаточно уверенно утверждать, что

FGF21 может использоваться как диагностический маркер для прогнозирования развития целого ряда патологических состояний (сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, терминальной стадии почечной недостаточности и других). Учитывая полученные данные о взаимосвязи между уровнем FGF21 и долгосрочными функциональными изменениями у пациентов с РА, можно выдвинуть гипотезу о том, что сывороточный FGF21 служит биомаркером неблагоприятных метаболических процессов, предиктором будущего снижения функционального состояния. Таким образом, FGF21 может быть потенциальным маркером воспалительных процессов у пациентов с РА.

На сегодняшний день уже существует группа противоопухолевых препаратов ингибиторов тирозинкиназы (рецептора фактора роста фибробластов FGFR), представителем которой является эрдафитиниб. Еще в 2005 г. было высказано предположение, что на основе FGF21 могут быть разработаны противодиабетические препараты [18]. Действительно, группа препаратов на основе FGF21 имеет большой потенциал для дальнейшего развития уже в самом ближайшем будущем [46–48].

### Заключение

Можно выдвинуть гипотезу о том, что значение FGF21 в организме человека заключается в положительном влиянии на углеводный обмен путем стимуляции усвоения глюкозы. По мере развития нарушений углеводного обмена и появления сахарного диабета уровень FGF21 в сыворотке крови повышается, что, предположительно, имеет компенсаторный характер. При дальнейшем ухудшении патологического процесса возможно стойкое повышение концентрации FGF21, что в данных ситуациях позволяет использовать FGF21 в качестве прогностического маркера прогрессирования заболевания. Вероятно, аналогичная ситуация происходит и в случае развития РА: на первых этапах заболевания повышение FGF21 развивается в рамках компенсации, а дальнейший рост концентрации FGF21 говорит о срыве адаптационных возможностей организма и приводит к ухудшению функции суставов у пациентов с РА.

Таким образом, FGF21 является некой универсальной молекулой, которая индуцируется в ответ на стресс для защиты организма.

На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что FGF21 принадлежит к многообещающему классу миокинов и является крайне перспективным для использования в качестве лекарственного средства и терапевтической мишени. В ближайшее время станет ясно, какое применение FGF21 более эффективно: в качестве терапевтической молекулы, учитывая благотворное влияние FGF21 на развитие ряда метаболических заболеваний, или же рациональнее блокировать FGF21 с целью предотвращения развития и уменьшения прогрессирования заболеваний.

## Литература / References

- Rai M., Demontis F. Systemic nutrient and stress signaling via myokines and myometabolites. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:85–107. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105305>.
- Whitham M., Febbraio M.A. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15:719–729. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.153>.
- Ornitz D.M., Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2001;2(3):reviews3005. <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005>.
- Bon Durant L.D., Potthoff M.J. Fibroblast growth factor 21: A versatile regulator of metabolic homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.* 2018;38:173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064800>.
- Suntsova M.V., Buzdin A.A. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics.* 2020;21(7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>.
- Kim S.H., Kim K.H., Kim H.-K., Kim M.-J., Back S.H., Konishi M. et al. Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress. *Diabetologia.* 2015;58:809–818. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3475-6>.
- Hirai T., Nomura K., Ikai R., Nakashima K.-I., Inoue M. Baicalein stimulates fibroblast growth factor 21 expression by up-regulating retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\alpha$  in C2C12 myotubes. *Biomed. Pharmacother.* 2019;109:503–510. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.154>.
- Sugden M.C., Caton P.W., Holness M.J., Miller J.J. Receptors peroxisome proliferator-activated receptors. In: Jez J. (ed.) *Encyclopedia of biological chemistry*: 3rd edition. Elsevier, 2021:229–235.
- Ogawa Y., Kurosu H., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P., Goetz R. et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(18):7432–7437. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701600104>.
- Agrawal A., Parlee S., Perez-Tilve D., Li P., Pan J., Mroz P.A. et al. Molecular elements in FGF19 and FGF21 defining KLB/FGFR activity and specificity. *Mol. Metab.* 2018;13:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.05.003>.
- Ding X., Boney-Montoya J., Owen B.M., Bookout A.L., Coate K.C. et al. Beta Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab.* 2012;16:387–393.
- Lees E.K., Krol E., Grant L., Shearer K., Wyse C., Moncur E. et al. Methionine restriction restores a younger metabolic phenotype in adult mice with alterations in fibroblast growth factor 21. *Aging Cell.* 2014;13(5):817–827. <https://doi.org/10.1111/acer.12238>.
- Fazeli P.K., Lun M., Kim S.M., Bredella M.A., Wright S., Zhang Y. et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J. Clin. Invest.* 2015;125:4601–4611. <https://doi.org/10.1172/JCI83349>.
- Patel R., Bookout A.L., Magomedova L., Owen B.M., Consiglio G.P., Shimizu M. et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol. Endocrinol.* 2015;29:213–223. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1259>.
- Veniant M.M., Hale C., Helmering J., Chen M.M., Stanislaus S., Busby J. et al. FGF21 promotes metabolic homeostasis via white adipose and leptin in mice. *PLoS One.* 2012;7(7): e40164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040164>.
- Fisher F.M., Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:223–241. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>.
- Tezze C., Romanello V., Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front. Physiol.* 2019;10:419. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00419>.
- Kharitononkov A., Shiyanova T.L., Koester A., Ford A.M., Micanovic R., Galbreath E.J. et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 2005;115:1627–1635. <https://doi.org/10.1172/JCI23606>.
- Inagaki T., Lin V.Y., Goetz R., Mohammadi M., Mangelsdorf D.J., Kliewer S.A. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab.* 2008;8:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.05.006>.
- Johnson C.L., Weston J.Y., Chadi S.A., Fazio E.N., Huff M.W., Kharitononkov A. et al. Fibroblast growth factor 21 reduces the severity of cerulein-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1795–1804. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.064>.
- Jimenez V., Jambrija C., Casana E., Sacristan V., Muñoz S., Darriba S. et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol. Med.* 2018;10(8):e8791. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708791>.
- Shi Y., Lu W., Hou Y., Fu K., Gan F., Liu J. Fibroblast growth factor 21 ameliorates vascular calcification by inhibiting osteogenic transition in vitamin D3 plus nicotine-treated rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;495(4):2448–2455. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.115>.
- Staiger H., Keuper M., Berti L., Hrade de Angelis M., Häring H.-U. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocr. Rev.* 2017;38(5):468–488. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00016>.
- Прошай Г.А., Ворохобина Н.В., Загарских Е.Ю., Парцерняк С.А., Парцерняк А.С. Фактор роста фибробластов 21 и его влияние на метаболические процессы в организме человека. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2018;13(1):38–45. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.104>.
- Proshchai G.A., Vorokhobina N.V., Zagarskikh E.Y., Partsernyak S.A., Partsernyak A.S. Fibroblast growth factor 21 and its influence on metabolic processes in the human body. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 2018;13(1):38–45. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.104>.
- Chavez A.O., Molina-Carrion M., Abdul-Ghani M.A., Folli F., DeFronzo R.A., Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care.* 2009;32:1542–1546. <https://doi.org/10.2337/dc09-0684>.
- Zhang X., Yeung D.C.Y., Karpisek M., Stejskal D., Zhou Z.-G., Liu F. et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes.* 2008;57(5):1246–1253. <https://doi.org/10.2337/db07-1476>.
- Tezze C., Romanello V., Desbats M.A., Fadini G.P., Albiero M., Favaro G. et al. Age-associated loss of opa1 in muscle impacts muscle mass, metabolic homeostasis, systemic inflammation, and epithelial senescence. *Cell Metab.* 2017;25(6):1374.e6–1389.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.021>.
- Kohara M., Masuda T., Shiizaki K., Akimoto T., Watanabe Y., Honma S. et al. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS One.* 2017;12:e0178971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178971>.
- Lee C.H., Woo Y.C., Chow W.S., Cheung C.Y.Y., Fong C.H.Y., Yuen M.M.A. et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21 measurement in primary prevention of coronary heart disease among chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e005344. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005344>.
- Conte M., Ostan R., Fabbri C., Santoro A., Guidarelli G., Vitale G. et al. Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2019;74(5):600–607. <https://doi.org/10.1093/gerona/gy153>.
- Samms R.J., Lewis J.E., Norton L., Stephens F.B., Gaffney C.J., Butterfield T. et al. FGF21 is an insulin-dependent postprandial hormone in adult humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:3806–3813. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01257>.
- Besse-Patin A., Montastier E., Vinel C., Castan-Laurell I., Louche K., Drey C. et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int. J. Obes.* 2014;38:707–713. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.158>.
- Parmar B., Lewis J.E., Samms R.J., Ebling F.J.P., Cheng C.C., Adams A.C. et al. Eccentric exercise increases circulating fibroblast activation protein  $\alpha$  but not bioactive fibroblast growth factor 21 in healthy humans. *Exp. Physiol.* 2018;103(6):876–883. <https://doi.org/10.1113/EP086669>.
- Liu L., Shi Z., Ji X., Zhang W., Luan J., Zahr T., Qiang L. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(5):272. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04286-2>.
- Opoku Y.K., Liu, Z., Liu, H. et al. Fibroblast growth factor-21 ameliorates rheumatoid arthritis by maintaining articular integrity. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2020;26:651–659. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09872-w>.
- Gould P.W., Zemel B.S., Taratuta E.G., Baker J.F. Circulating fibroblast growth factor-21 levels in rheumatoid arthritis: associations with disease characteristics, body composition, and physical functioning. *J. Rheumatol.* 2021;48(4):504–512. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200673>.
- Yu D., Ye X., Che R., Wu Q., Qi J., Song L. et al. FGF21 exerts comparable pharmacological efficacy with Adalimumab in ameliorating collagen-induced rheumatoid arthritis by regulating systematic inflammatory response. *Biomed. Pharmacother.* 2017;89:751–760. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.059>.
- Yu Y., Li S., Liu Y., Tian G., Yuan Q., Bai F. et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ameliorates collagen-induced arthritis through modulating oxidative stress and suppressing nuclear factor-kappa B pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2015;25(1):74–82. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.005>.
- Kliewer S.A., Mangelsdorf D.J. A dozen years of discovery: Insights into

- the physiology and pharmacology of FGF21. *Cell. Metab.* 2019;29:246–253. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.004>.
40. Lewis J.E., Ebling F.J.P., Samms R.J., Tsintzas K. Going back to the biology of FGF21: New insights. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019;30:491–504. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.007>.
41. Gómez-Sámano M.Á., Grajales-Gómez M., Zuarth-Vázquez J.M., Navarro-Flores M.F., Martínez-Saavedra M., Juárez-León Ó.A. et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress. *Redox Biol.* 2017;11:335–341. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.024>.
42. Wang Y., Ye J., Cao Y., Zhang R., Liu Y., Zhang S. et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.* 2019;95:134–139. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136002>.
43. Franz K., Ost M., Otten L., Herpich C., Coleman V., Endres A. et al. Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia. *Nutrition.* 2019;63–64:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>.
44. Praktiknjo M., Djayadi N., Mohr R., Schierwagen R., Bischoff J., Dold L. et al. Fibroblast growth factor 21 is independently associated with severe hepatic steatosis in non-obese HIV-infected patients. *Liver Int.* 2019;39:1514–1520. <https://doi.org/10.1111/liv.14107>.
45. Ost M., Coleman V., Voigt A., van Schothorst E.M., Keipert S., van der Stelt I. et al. Muscle mitochondrial stress adaptation operates independently of endogenous FGF21 action. *Mol. Metab.* 2016;5(2):79–90. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.11.002>.
46. Sanyal A., Charles E.D., Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Harrison S.A., Abdelmalek M.F. et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet.* 2019;392:2705–2717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31785-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31785-9).
47. Kaufman A., Abuqayyas L., Denney W.S., Tillman E.J., Rolph T. AKR-001, an Fc-FGF21 analog, showed sustained pharmacodynamic effects on insulin sensitivity and lipid metabolism in type 2 diabetes patients. *Cell Rep. Med.* 2020;1(4):100057. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100057>.
48. Charles E.D., Neuschwander-Tetri B.A., Pablo Frias J., Kundu S., Luo Y., Tirucherai G.S. et al. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: Results from a randomized phase 2 study. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):41–49. <https://doi.org/10.1002/oby.22344>.

## Информация о вкладе авторов

Ахвердян Ю.Р. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Папичев Е.В. – сбор и анализ информации; Заводовский Б.В. – концепция и дизайн исследования; Полякова Ю.В. – сбор и анализ информации; Сивордова Л.Е. – написание текста; Рожкова Е.С. – написание текста.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Ахвердян Юрий Рубенович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского; доцент, кафедра клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, e-mail: [doctor\\_2001@mail.ru](mailto:doctor_2001@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0001-8010-6777>.

**Папичев Евгений Васильевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского; доцент, кафедра клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, e-mail: [e\\_papichev@mail.ru](mailto:e_papichev@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-8799-2991>.

**Заводовский Борис Валерьевич**, д-р мед. наук, заместитель директора по научным вопросам, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского; ведущий кафедрой клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, e-mail: [pebma@pebma.ru](mailto:pebma@pebma.ru); <http://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

**Полякова Юлия Васильевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия, e-mail: [jpolyakova@yandex.ru](mailto:jpolyakova@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3022-4166>.

**Сивордова Лариса Евгеньевна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия, e-mail: [seeword@mail.ru](mailto:seeword@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

**Рожкова Екатерина Сергеевна**, ассистент, кафедра клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, <http://orcid.org/0009-0001-5028-5409>.

Поступила 12.04.2024;  
рецензия получена 26.04.2024;  
принята к публикации 30.07.2025.

## Information on author contributions

Akhverdyan Y.R. – study concept and design, text writing; Papichev E.V. – data collection and analysis; Zavodovsky B.V. – study concept and design; Polyakova Y.V. – data collection and analysis; Seewordova L.E. – text writing; Rozhkova E.S. – text writing.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Yury R. Akhverdyan**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Methods for the Treatment and Prevention of Joint Diseases, A.B. Zborovsky RICER; Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, e-mail: [doctor\\_2001@mail.ru](mailto:doctor_2001@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0001-8010-6777>.

**Evgeny V. Papichev**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, A.B. Zborovsky RICER; Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, e-mail: [e\\_papichev@mail.ru](mailto:e_papichev@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-8799-2991>.

**Boris V. Zavodovsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Methods for the Treatment and Prevention of Joint Diseases, A.B. Zborovsky RICER, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, e-mail: [pebma@pebma.ru](mailto:pebma@pebma.ru); <http://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

**Julia V. Polyakova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, A.B. Zborovsky RICER, Volgograd, Russia, e-mail: [jpolyakova@yandex.ru](mailto:jpolyakova@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3022-4166>.

**Larisa E. Seewordova**, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, A.B. Zborovsky RICER, Volgograd, Russia, e-mail: [seeword@mail.ru](mailto:seeword@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

**Ekaterina S. Rozhkova**, Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, <http://orcid.org/0009-0001-5028-5409>.

Received 12.04.2024;  
review received 26.04.2024;  
accepted for publication 30.07.2025.