

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 611.018.21:616-008.9



Фактор роста фибробластов 21: новое звено в развитии и коррекции метаболических нарушений

А. А. Михайлова, М. В. Шарыпова,
А. В. Симаненкова, Ю. В. Чебуркин,
О. С. Фукс, Н. В. Тимкина, В. А. Дячук, Т. Л. Каронова
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Михайлова Арина Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: armikhaylova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
03.07.24 и принята к печати 20.09.24.

Резюме

В последние годы фактор роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) привлекает все большее научное внимание как метаболический регулятор. Он участвует в формировании чувствительности тканей к инсулину, оказывает благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен, а также обладает антигипергликемическими и гиполипидемическими свойствами. Повышение уровня FGF21 выявлено у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и рядом других заболеваний. Это может свидетельствовать как о резистентности к FGF21, так и о компенсаторном ответе на метаболический стресс. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что FGF21 может рассматриваться как маркер ряда метаболических нарушений, а также как потенциальный лекарственный препарат для лечения социально значимых заболеваний. **Цель данного обзора** — обобщить данные, посвященные изучению диагностической и потенциальной терапевтической роли FGF21 в отношении метаболических нарушений.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 21, FGF21, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения

Для цитирования: Михайлова А. А., Шарыпова М. В., Симаненкова А. В., Чебуркин Ю. В., Фукс О. С., Тимкина Н. В., Дячук В. А., Каронова Т. Л. Фактор роста фибробластов 21: новое звено в развитии и коррекции метаболических нарушений. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):441–450. doi:10.18705/1607-419X-2024-2455. EDN: AEKLUB

Fibroblast growth factor 21: a novel link in the development and treatment of metabolic disorders

A. A. Mikhaylova, M. V. Sharypova,
A. V. Simanenkova, Y. V. Cheburkin,
O. S. Fuks, N. V. Timkina, V. A. Dyachuk, T. L. Karonova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Arina A. Mikhaylova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: armikhaylova@yandex.ru

Received 3 July 2024;
accepted 20 September 2024.

Abstract

In recent years, fibroblast growth factor 21 (FGF21) has garnered increasing attention as a metabolic regulator. It plays a role in the development of tissue insulin sensitivity, exerts beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism, and exhibits antihyperglycemic and antilipidemic properties. Elevated FGF21 levels have been observed in patients with type 2 diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, and a range of other conditions. This may indicate either resistance to FGF21 or a compensatory response to metabolic stress. Evidence suggests that FGF21 can be considered both a marker of several metabolic disorders and a potential therapeutic agent for the treatment of significant societal health issues. **Objective.** The objective of this review is to summarize the data published to date in the literature, including meta-analyses, reviews, and original studies, focusing on the diagnostic and potential therapeutic role of FGF21 in metabolic disorders.

Key words: fibroblast growth factor 21, FGF21, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, cardiovascular disease, metabolic disorders

For citation: Mikhaylova AA, Sharypova MV, Simanenkova AV, Cheburkin YV, Fuks OS, Timkina NV, Dyachuk VA, Karonova TL. Fibroblast growth factor 21: a novel link in the development and treatment of metabolic disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):441–450. doi:10.18705/1607-419X-2024-2455. EDN: AEKLUB

Введение

Факторы роста фибробластов (FGF) представляют собой сигнальные белки с разнообразными функциями в клеточном развитии, восстановлении и метаболизме. На сегодняшний день известно о двадцати двух структурно родственных факторах роста, которые условно подразделяются на три отдельные группы в зависимости от механизмов действия, а именно: интракринное, паракринное/аутокринное и эндокринное подсемейство FGF. Данные факторы роста преимущественно связаны с регуляцией метаболической активности клеток, к примеру, гомеостаз липидов, глюкозы, энергии, желчных кислот и минерального обмена [1].

Известно, что к подсемейству гормоноподобных или эндокринных FGF принадлежат такие сигнальные молекулы, как FGF19, FGF21 и FGF23. На сегодняшний день хорошо известна роль FGF23, участвующего в регуляции кальций-фосфорного обмена, в то время как другие представители эндокринного подсемейства, FGF19 и FGF21, ассоциированы с метаболическими нарушениями. С момента открытия FGF21 рассматривался как метаболический регулятор [2], ключевые этапы изучения которого представлены на рисунке 1.

Источники синтеза FGF21 и потенциальные механизмы их регуляции

Как уже было отмечено, первые упоминания об открытии FGF21 появились в 2000 году, когда на животных моделях была выявлена экспрессия соответствующей мРНК. Так, у мышей наибольшая концентрация мРНК FGF21 наблюдалась в печени, а более низкие ее значения определялись в тимусе. Исследователи также идентифицировали ДНК в печени и тимусе человека [3].

В течение следующих лет было установлено, что экспрессия гена FGF21 в печени регулируется альфа- и гамма-рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором альфа (PPAR α , peroxisome proliferator-activated receptor alpha) [4] и глюкагон-стимулируемой протеинкиназой A (PKA, protein kinase A) [5]. Дополнительно была выявлена глюкозо-опосредованная активация белка, связывающего элементы углеводного ответа (ChREBP, carbohydrate-responsive element-binding protein), который также участвует в стимуляции экспрессии гена FGF21 в адипоцитах [1, 6].

На сегодняшний день ключевым источником синтеза эндогенного FGF21 считается печень, где его продукция преимущественно стимулируется такими факторами, как голод или, напротив, избыточное поступление пищи, богатой углеводами и жи-

рами, а также некоторыми лекарственными препаратами, например, агонистами ядерных рецепторов PPAR γ . Предполагается, что синтез FGF21 именно гепатоцитами обеспечивает его попадание в системный кровоток и реализацию эндокринных эффектов [7]. Как и гепатоциты, миоциты и кардиомиоциты также способны к синтезу циркулирующего FGF21, причем его секреция усиливается при физической активности, голодании, а также при таких патологических состояниях, как сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца [8, 9]. На фоне голодания, напротив, отмечается снижение синтеза FGF21 в бета-клетках, ответственных за секрецию инсулина, причем секретируемый FGF21 обладает в большей степени паракринным или аутокринным воздействием [10, 11].

Кроме того, на сегодняшний день научный и практический интерес также представляет изучение функционального значения FGF21, синтезируемого в бурой жировой ткани. Результаты исследований показывают, что синтез эндогенного FGF21, индуцируемый холодом или симпатомиметическим влиянием, может способствовать повышению активности митохондрий и стимулировать расщепление жиров, обеспечивая термогенез [12]. В то же время FGF21, продуцируемый белой жировой тканью, так же, как под воздействием холо-

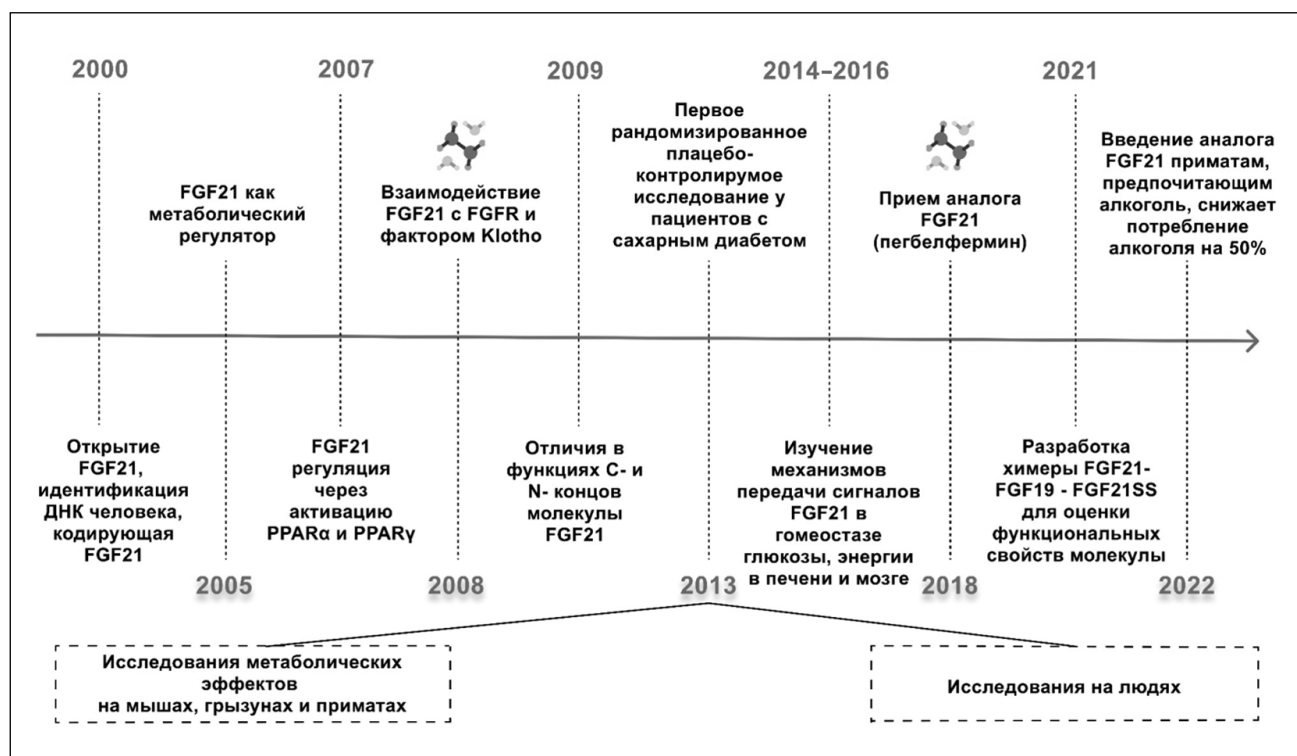


Рисунок 1. Ключевые этапы изучения FGF21

Примечание: FGF21 — фактор роста фибробластов 21; FGFR — рецептор фактора роста фибробластов. PPAR- γ - α — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма/альфа.

да, так и в случае дисфункции адипоцитов на фоне ожирения и метаболического синдрома, обладает более широким спектром действия, направленным на регуляцию метаболизма глюкозы и липидов [13].

Таким образом, условия, требующие мобилизации энергетических запасов, индуцируют FGF21, происходящий из печени и бурой жировой ткани, в то время как условия, способствующие накоплению энергии, индуцируют FGF21, происходящий из белой жировой ткани и поджелудочной железы.

Механизм действия FGF21

Лишь в 2008 году было выявлено, что эффект FGF21 реализуется за счет взаимодействия со своим рецептором FGFR, где в качестве корецептора выступает фактор β -Klotho [14]. Как известно, β -Klotho представляет собой трансмембранный белок, который принимает участие в секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы [15].

На сегодняшний день имеются данные о трех изоформах белка Klotho: α -Klotho, β -Klotho и γ -Klotho. α -Klotho включает растворимую и мембран-связанную изоформы (экспрессируется в основном в почках и в меньшей степени в головном мозге, поджелудочной железе). β -Klotho (локализуется

в печени) и γ -Klotho (найден в почках, бурой жировой ткани и структурах глаза) представляют собой мембран-связанные изоформы [16]. Установлено, что FGF21 связывается только с β -Klotho на поверхности клеток, обеспечивая взаимодействие комплекса лиганд-рецептор с изоформами FGFR: FGFR1с в жировой ткани, FGFR2с в печени и FGFR1с/FGFR3с в поджелудочной железе [17].

Несколько позже также было установлено, что молекула FGF21 имеет два концевых участка, функции которых отличаются: С-концевой участок необходим для связывания с β -Klotho, а N-концевой участок имеет решающее значение для активации FGFR [18, 19]. Связывание FGF21 с FGFR с Klotho в качестве кофактора вызывает образование тройного комплекса FGF-FGFR-Klotho, что приводит к активации рецептора. Реализация биологических эффектов активированного FGFR ассоциирована с внутриклеточными сигнальными путями, такими как RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC γ , а также STAT [12] (рис. 2).

Метаболические эффекты FGF21

Известно, что синтез FGF21 индуцируется как гипергликемией, так и высоким уровнем свободных

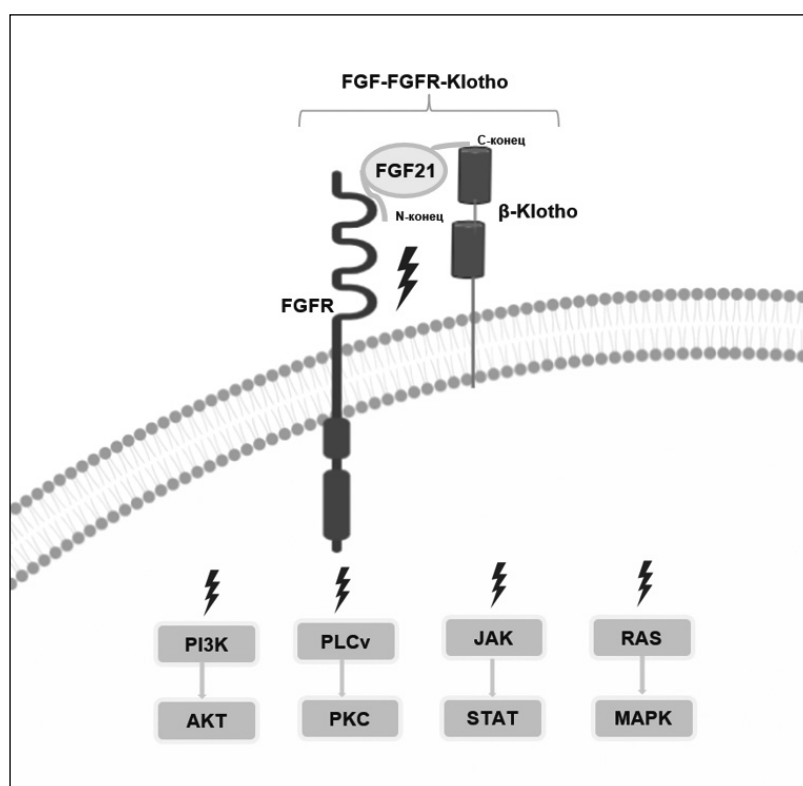


Рисунок 2. Схема образования комплекса FGF-FGFR-Klotho

Примечание: FGF21 — фактор роста фибробластов 21; FGFR — рецептор фактора роста фибробластов. Связывание эндокринного FGF с FGFR и с β -Klotho в качестве кофактора вызывает образование тройного комплекса FGF-FGFR-Klotho, что приводит к реализации биологических эффектов посредством влияния на внутриклеточные сигнальные пути (RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC γ , STAT).

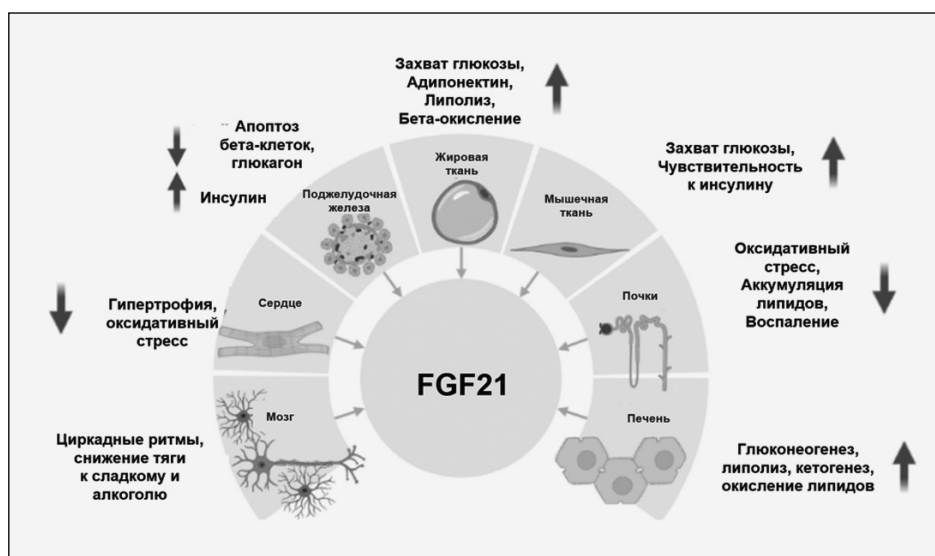


Рисунок 3. Системные эффекты фактора роста фибробластов 21 (FGF21) (адаптировано из [23])

Примечание: FGF21 — фактор роста фибробластов 21.

жирных кислот, что, как правило, сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину [18]. Например, повышение FGF21 наблюдается при кетогенной, низкобелковой или высокоуглеводной диетах, при ожирении, лактации, а также терапии гормоном роста и интенсивной физической активности [1].

С точки зрения ключевых эффектов FGF21 в отношении метаболической регуляции, показано, что FGF21 стимулирует окисление жирных кислот в печени и уменьшает поступление липидов в печень за счет увеличения катаболизма периферических липопротеинов и уменьшения липолиза адипоцитов [20]. FGF21 также снижает внутрипеченочный окислительный стресс, ингибируя путь NF- κ B, уменьшая количество провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β) и увеличивая количество противовоспалительных цитокинов (IL-10). Ограниченные данные подтверждают, что FGF21 может уменьшать фиброз печени за счет снижения печеночной экспрессии TGF- β , α -SMA и коллагена. Кроме того, снижение липогенеза в печени *de novo* увеличивает митохондриальное β -окисление жирных кислот, тем самым уменьшая внутрипеченочное накопление липидов [21].

В жировой ткани FGF21 способствует утилизации глюкозы и увеличению расхода энергии за счет повышения чувствительности жировой ткани к инсулину и термогенеза бурой жировой ткани. Дополнительно установлено, что FGF21 снижает потребление простых углеводов посредством влияния на центр насыщения в вентромедиальных ядрах гипоталамуса [22, 23] (рис. 3).

Изучение эффектов FGF21 в настоящее время продолжается как в рамках экспериментальных, так и клинических исследований. В систематическом обзоре Z. Qian и соавторов (2022) отмечено повышение сывороточного уровня FGF21 при сахарном диабете 2-го типа и его осложнениях (диабетическая нефропатия, диабетическая макроангиопатия), синдроме поликистозных яичников, гестационном диабете, ожирении, ишемической болезни сердца, неалкогольной жировой болезни печени, атеросклерозе, хронической болезни почек, а также митохондриальных заболеваниях. Таким образом, предполагается, что при метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с гиперлипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями возможно компенсаторное повышение уровня FGF21 [24].

Терапевтические возможности использования FGF21

В течение последнего десятилетия FGF21 все больше рассматривается как потенциальный терапевтический агент для коррекции метаболических нарушений [24]. Результаты исследований, посвященных введению FGF21 и его аналогов в рамках экспериментальных исследований грызунов для коррекции метаболических нарушений за последнее десятилетие, обобщены в таблице.

Положительные результаты экспериментальных исследований послужили предпосылкой для инициации клинических интервенционных исследований. Важно отметить, что нативный FGF21 непригоден для клинического использования из-за осо-

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ FGF21 В РАМКАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ У ГРЫЗУНОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ**

Авторы	Животная модель	Способ введения	Доза	Результат
Wen-Fei Wang, Китай, 2015	Мыши	Интраперитонеально	1 мг/кг	Уменьшение воспаления, ассоциированного с ожирением [25]
Tanajak P, Тайланд, 2016	Крысы	Интраперитонеально	1 мг/кг	Снижение инсулинорезистентности, активация антиапоптотических и кардио-митохондриальных сигнальных путей [26]
Jian-Li He, Китай, 2016	Крысы	Введение внутривенно/Интраперитонеальная инфузия	1 мкг; 5 мкг/кг	Снижение уровня PPAR- γ - α в ядре одиночного тракта и узлового ганглия — позитивное влияние на нейроконтроль регуляции кровяного давления [27]
Guo Q, Китай, 2017	Мыши	Интраперитонеально	1 мг/кг	Подавление экспрессии адипонектина и снижение инсулинорезистентности [28]
Laeger T, Германия, 2017	Мыши	Подкожно	1 мкг/г	Предотвращение разрушения островков поджелудочной железы и развития гипергликемии, а также улучшение клиренса глюкозы [29]
Xuebo Pan, Китай, 2018	Мыши	Аденоассоциированные вирусные векторы для сверхэкспрессии FGF21 интраперитонеально	—	FGF21 стимулирует образование ACE2 и Ang-(1–7) в жировых клетках (адипоцитах) и клетках почек, что способствует протективному действию на сердечно-сосудистую систему [30]
Pei Chen, Китай, 2020	Крысы	Введение в узловатый ганглий	0,5 мкг/мкл	Прямая активация барорецепторов микроинъекцией FGF21 в узловатый ганглий снижает кровяное давление и повышает чувствительность барорефлекса [31]
Makarova E, Россия, 2021	Мыши	Подкожно	1 мг/кг	Снижение уровня инсулина в крови и уменьшение отложения жира в печени. Увеличение экспрессии генов Cpt1 и Irs1 в мышцах [32]
Diener JL, США, 2021	Мыши	Подкожно	10 мг/кг	Нормализация уровня глюкозы в крови, без улучшения функции β -клеток [33]
Qi Pan, Китай, 2021	Мыши	Подкожно	1 мг/кг	Положительный эффект в отношении лечения сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени [34]
Kevser Tanbek, Турция, 2023	Крысы	Введение в III желудочек головного мозга	0,5 мкг/мкл	Повышение потребления пищи без изменения массы тела, а также повышение уровня инсулина и снижение уровня глюкагона [35]

Авторы	Животная модель	Способ введения	Доза	Результат
Stefano Bartesaghi, Швеция, 2022	Мыши	Подкожно	мРНК, кодирующая FGF21 (0,05 мг/кг)	Снижение массы тела, уровня инсулина в плазме и уменьшение выраженности стеатоза печени [36]
Tillman EJ, США, 2022	Крысы	Подкожно	Группы 10 и 100 мг/кг	Снижение массы тела, несмотря на увеличение потребления пищи [37]
Wei Xu, Китай, 2024	Мыши	Введение в паравентрикулярные ядра	1 мг/кг, 0,4 мкл/ч	FGF21 может защищать от повышения кровяного давления, вызванного чрезмерным потреблением соли, регулируя взаимосвязь между HNF4 α , ACE2 и Ang-(1–7) [38]
Sara Stanic, Чехия, 2024	Мыши	Подкожно	45 мкл	Стимуляция термогенеза в бурой жировой ткани за счет повышения активности симпатической нервной системы и стимуляции UCP1 [39]

Примечание: PPAR- γ - α — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма/альфа; FGF21 — фактор роста фибробластов 21; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; Ang-(1–7) — ангиотензин (1–7); Cpt1 — карнитин-пальмитилтрансфераза I; Irs1 — субстрат 1-рецептора инсулина; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; HNF4 α — ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа; UCP1 — разобщающий белок 1.

бенностей фармакокинетических и биофизических свойств, в частности, короткого периода полувыведения, образования преципитата, протеолитического расщепления и инактивации в плазме. Разработано большое количество агонистов FGF21 длительного действия и моноклональных антител к комплексам рецепторов FGFR1- β -Klotho. Несколько аналогов и FGF21-миметиков прошли ранние фазы клинических испытаний у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени [40].

Так, в одном из первых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований при введении аналогов FGF21 у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа было отмечено снижение уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также увеличение уровня липопротеинов высокой плотности. Дополнительно было установлено положительное влияние терапии на массу тела, базальный уровень инсулина, концентрацию адипонектина и показатели гликемии [35]. В то же время при уточнении влияния терапии на показатели углеводного обмена не было отмечено положительной динамики в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), однако отмечалось повышение уровня липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и адипонектина на фоне введения пегилированного аналога FGF21 [41]. Таким образом, было показано,

у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа аналоги FGF21 положительно влияют на липидный спектр и повышают уровень адипонектина, но оказывают минимальное влияние на гликемический контроль, тем самым подчеркивая межвидовые различия в действии FGF21.

На сегодняшний день в рамках 2-й и 3-й фазы клинических исследований оценивается влияние аналога FGF21, пегозафермина, в различных дозах на течение неалкогольной жировой болезни печени и тяжелой гипертриглицеридемии [42]. Кроме того, зарегистрировано исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности введения аналога FGF21 NNC0194–499 в комбинации с семаглутидом для лечения неалкогольной жировой болезни печени [43]. Предварительно опубликованные данные вышеуказанных работ показывают, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом установлено положительное влияние аналогов FGF21 на показатели жесткости и биомаркеры фиброза печени и уменьшение внутрипеченочной жировой фракции, однако долгосрочное влияние терапии на морфологию и клинические исходы неалкогольной жировой болезни печени диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Кроме того, группой ученых из Китая инициирована разработка химерной молекулы FGF21-FGF19-FGF21SS, которая демонстрирует лучшую термостабильность, чувствительность к инсулину,

снижение воспалительного ответа в адипоцитах, а также более низкие значения гликемии и инсулина в крови у мышей ob/ob, при этом не влияя на пролиферацию гепатоцитов [44].

Таким образом, предполагается, что целенаправленная доставка аналогов FGF21, а также разработка тканеспецифичных агонистов рецептора FGF21 и сенситизаторов рецепторов FGF21 могут помочь улучшить терапевтическую эффективность и безопасность фармакотерапии на основе FGF21 [45, 46].

Заключение

Подводя итог, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать FGF21 как один из недавно открытых и активно изучаемых факторов, участвующих в патогенезе таких метаболических нарушений, как сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени и дислипидемия. Создание аналогов FGF21, а также их применение в комбинации с другими известными метаболическими протекторами может рассматриваться как эффективная терапевтическая стратегия для преодоления бремени социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2022–301 от 20.04.2022). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301 dated 20.04.2022).

Список литературы / References

1. Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ. Metabolic actions of fibroblast growth factor 21. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):523–529. doi:10.1097/MOP.0b013e3283557d22
2. Chen Z, Yang L, Liu Y, Huang P, Song H, Zheng P. The potential function and clinical application of FGF21 in metabolic diseases. *Front Pharmacol*. 2022;13:1089214. doi:10.3389/fphar.2022.1089214
3. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1492(1):203–206. doi:10.1016/S0167-4781(00)00067-1
4. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARα and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab*. 2007;5(6):426–437. doi:10.1016/j.cmet.2007.05.002
5. Berglund ED, Kang L, Lee-Young RS, Hasenour CM, Lustig DG, Lynes SE et al. Glucagon and lipid interactions in the regulation of hepatic AMPK signaling and expression of PPARα and FGF21 transcripts in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(4):E607–E614. doi:10.1152/ajpendo.00263.2010
6. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627–1635. doi:10.1172/JCI23606
7. Spann RA, Morrison CD, den Hartigh LJ. The nuanced metabolic functions of endogenous FGF21 depend on the nature of the stimulus, tissue source, and experimental model. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:802541. doi:10.3389/fendo.2021.802541
8. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front Physiol*. 2019;10:419. doi:10.3389/fphys.2019.00419
9. Li S, Chen J, Wei P, Zou T, You J. Fibroblast growth factor 21: a fascinating perspective on the regulation of muscle metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16951. doi:10.3390/ijms242316951
10. Kaur N, Gare SR, Shen J, Raja R, Fonseka O, Liu W. Multi-organ FGF21-FGFR1 signaling in metabolic health and disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:962561. doi:10.3389/fcvm.2022.962561
11. Pan Y, Wang B, Zheng J, Xiong R, Fan Z, Ye Y et al. Pancreatic fibroblast growth factor 21 protects against type 2 diabetes in mice by promoting insulin expression and secretion in a PI3K/Akt signaling-dependent manner. *J Cell Mol Med*. 2019;23(2):1059–1071. doi:10.1111/jcmm.14007
12. Klein Hazebroek M, Keipert S. Adapting to the cold: a role for endogenous fibroblast growth factor 21 in thermoregulation? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:389. doi:10.3389/fendo.2020.00389
13. BonDurant LD, Ameka M, Naber MC, Markan KR, Idiaga SO, Acevedo MR et al. FGF21 Regulates metabolism through adipose-dependent and independent mechanisms. *Cell Metab*. 2017;25(4):935–44.e4. doi:10.1016/j.cmet.2017.03.005
14. Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, Oki J, Koyama Y, Kimura M et al. betaKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Mol Endocrinol*. 2008;22(4):1006–1014. doi:10.1210/me.2007-0313
15. Geng L, Liao B, Jin L, Yu J, Zhao X, Zhao Y et al. β-Klotho promotes glycolysis and glucose-stimulated insulin secretion via GP130. *Nat Metab*. 2022;4(5):608–626. doi:10.1038/s42255-022-00572-2
16. Villarroja F, Cereijo R, Villarroja J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):26–35. doi:10.1038/nrendo.2016.136
17. Flippo KH, Potthoff MJ. Metabolic messengers: FGF21. *Nat Metab*. 2021;3(3):309–317. doi:10.1038/s42255-021-00354-2
18. Liu Y, Liu Y, Deng J, Li W, Nie X. Fibroblast growth factor in diabetic foot ulcer: progress and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:744868. doi:10.3389/fendo.2021.744868
19. Yie J, Hecht R, Patel J, Stevens J, Wang W, Hawkins N et al. FGF21 N- and C-termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Lett*. 2009;583(1):19–24. doi:10.1016/j.febslet.2008.11.023
20. Ye M, Lu W, Wang X, Wang C, Abbruzzese JL, Liang G et al. FGF21-FGFR1 coordinates phospholipid homeostasis, lipid droplet function, and ER stress in obesity. *Endocrinology*. 2016;157(12):4754–4769. doi:10.1210/en.2016-1710
21. Raptis DD, Mantzoros CS, Polyzos SA. Fibroblast growth factor-21 as a potential therapeutic target of nonalcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:77–96. doi:10.2147/TCRM.S352008

22. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Köster A, Sandusky GE 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):2470–2478. doi:10.2337/db05-1435
23. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GE. The potential effect of metformin on fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Inflammopharmacology*. 2023;31(4):1751–1760. doi:10.1007/s10787-023-01255-4
24. Qian Z, Zhang Y, Yang N, Nie H, Yang Z, Luo P et al. Close association between lifestyle and circulating FGF21 levels: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:984828. doi:10.3389/fendo.2022.984828
25. Wang WF, Li SM, Ren GP, Zheng W, Lu YJ, Yu YH et al. Recombinant murine fibroblast growth factor 21 ameliorates obesity-related inflammation in monosodium glutamate-induced obesity rats. *Endocrine*. 2015;49(1):119–129. doi:10.1007/s12020-014-0433-5
26. Tanajak P, Sa-Nguanmoo P, Wang X, Liang G, Li X, Jiang C et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) therapy attenuates left ventricular dysfunction and metabolic disturbance by improving FGF21 sensitivity, cardiac mitochondrial redox homeostasis and structural changes in pre-diabetic rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;217(4):287–299. doi:10.1111/apha.12698
27. He JL, Zhao M, Xia JJ, Guan J, Liu Y, Wang LQ et al. FGF21 ameliorates the neurocontrol of blood pressure in the high fructose-drinking rats. *Sci Rep*. 2016;6:29582.
28. Guo Q, Xu L, Liu J, Li H, Sun H, Wu S et al. Fibroblast growth factor 21 reverses suppression of adiponectin expression via inhibiting endoplasmic reticulum stress in adipose tissue of obese mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(4):441–447. doi:10.1177/1535370216677354
29. Laeger T, Baumeier C, Wilhelm I, Würfel J, Kamitz A, Schürmann A. FGF21 improves glucose homeostasis in an obese diabetes-prone mouse model independent of body fat changes. *Diabetologia*. 2017;60(11):2274–2284. doi:10.1007/s00125-017-4389-x
30. Pan X, Shao Y, Wu F, Wang Y, Xiong R, Zheng J 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):1323–1337.e5. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.002
31. Chen P, Xu B, Feng Y, Li KX, Liu Z, Sun X et al. FGF-21 ameliorates essential hypertension of SHR via baroreflex afferent function. *Brain Res Bull*. 2020;154:9–20. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.10.003
32. Makarova E, Kazantseva A, Dubinina A, Denisova E, Jakovleva T, Balybina N et al. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) administration sex-specifically affects blood insulin levels and liver steatosis in obese Ay Mice. *Cells*. 2021;10(12):3440. doi:10.3390/cells10123440
33. Diener JL, Mowbray S, Huang WJ, Yowe D, Xu J, Caplan S et al. FGF21 normalizes plasma glucose in mouse models of type 1 diabetes and insulin receptor dysfunction. *Endocrinology*. 2021;162(9):bqab092. doi:10.1210/endo/bqab092
34. Pan Q, Lin S, Li Y, Liu L, Li X, Gao X et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine*. 2021;63:103202. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103202
35. Tanbek K, Yılmaz U, Gul M, Koç A, Sandal S. Effects of central FGF21 infusion on the glucose homeostasis in rats (brain-pancreas axis). *Arch Physiol Biochem*. 2023;130(5):515–522. doi:10.1080/13813455.2023.2166964
36. Bartesaghi S, Wallenius K, Hovdal D, Liljeblad M, Wallin S, Dekker N et al. Subcutaneous delivery of FGF21 mRNA therapy reverses obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022;28:500–513. doi:10.1016/j.omtn.2022.04.010
37. Tillman EJ, Brock WJ, Rolph T. Efruxifermin, a long-acting Fc-fusion FGF21 analogue, reduces body weight gain but does not increase sympathetic tone or urine volume in Sprague Dawley rats. *British J Pharm*. 2022;179(7):1384–1394. doi:10.1111/bph.15725
38. Xu W, Gao X, Luo H, Chen Y. FGF21 attenuates salt-sensitive hypertension via regulating HNF4a/ACE2 axis in the hypothalamic paraventricular nucleus of mice. *Clin Exp Hypertens*. 2024;46(1):2361671. doi:10.1080/10641963.2024.2361671
39. Stanic S, Bardova K, Janovska P, Rossmeisl M, Kopecky J, Zouhar P. Prolonged FGF21 treatment increases energy expenditure and induces weight loss in obese mice independently of UCP1 and adrenergic signaling. *Biochem Pharmacol*. 2024;221:116042. doi:10.1016/j.bcp.2024.116042
40. Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):654–667. doi:10.1038/s41574-020-0386-0
41. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2013;18(3):333–340. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.005
42. Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Pablo Frias J, Kundu S, Luo Y, Tiruchera GS 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. doi:10.1002/oby.22344
43. Filtz A, Parihar S, Greenberg GS, Park CM, Scotti A, Lorenzatti D et al. New approaches to triglyceride reduction: Is there any hope left? *Am J Prev Cardiol*. 2024;18:100648. doi:10.1016/j.ajpc.2024.100648
44. Research study on whether a combination of 2 medicines (NNC01940499 and Semaglutide) works in people with Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH); ClinicalTrials.gov ID NCT05016882. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016882>
45. Zhu L, Zhao H, Liu J, Cai H, Wu B, Liu Z et al. Dynamic folding modulation generates FGF21 variant against diabetes. *EMBO Rep*. 2021;22(1):e51352. doi:10.15252/embr.202051352
46. Talukdar S, Kharitonov A. FGF19 and FGF21: in NASH we trust. *Mol Metab*. 2021;46:101152. doi:10.1016/j.molmet.2020.101152

Информация об авторах

Михайлова Арина Алексеевна — врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», аспирант кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: armikhaylova@yandex.ru;

Шарыпова Марина Валерьевна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: sharypova186@gmail.com;

Симаненкова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, ассистент кафедры факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Чебуркин Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской ла-

боратории нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний, заведующий научно-исследовательской лабораторией инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1896-5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Фукус Оксана Станиславовна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks_os@mail.ru;

Тимкина Наталья Владимировна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Дячук Вячеслав Алексеевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8100-7367, e-mail: dyachuk_va@almazovcentre.ru;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.

Author information

Arina A. Mikhailova, MD, Endocrinologist, Junior Researcher, Research Laboratory of new Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: armikhaylova@yandex.ru;

Marina V. Sharypova, MD, Laboratory Assistant Researcher, Research Laboratory of new Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: sharypova186@gmail.com;

Anna V. Simanenkova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Assistant, Department of Faculty Therapy at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Yuri V. Cheburkin, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases, Head, Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1896-5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Oksana S. Fuks, MD, Research Assistant, Laboratory of Novel Coronavirus Infection and Post-COVID Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks_os@mail.ru;

Natalya V. Timkina, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Vyacheslav A. Dyachuk, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Head, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8100-7367, e-mail: dyachuk_va@almazovcentre.ru;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of New Coronavirus infection and Postcovid syndrome, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Chief Researcher, Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Professor, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.