

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108900>

Обзорная статья



Фактор роста фибробластов 21 — новый инструмент в многокомпонентной оценке сердечно-сосудистых заболеваний

А.М. Алиева¹, И.Е. Байкова¹, Е.В. Резник¹, Р.К. Валиев², И.З. Ахматов³,
Р.А. Аракелян¹, М.Н. Сарыев², И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;

² Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова, Москва, Российская Федерация;

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В современном мире остается актуальным поиск и изучение новых биологических маркеров, способных помогать ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимой терапии, являться прогностическим критерием возможных клинических исходов и значимым показателем в стратификации риска. Прошло почти двадцать лет с тех пор, как был идентифицирован и клонирован фактор роста фибробластов 21 (FGF21), 21-й член семейства FGF. FGF21 является секретируемым белком, который действует как метаболический регулятор и принимает участие в процессах гомеостаза глюкозы, кетогенеза и регуляции чувствительности к инсулину. Экспрессия FGF21 контролируется PPAR α -рецептором, активирующим пролиферацию пероксисом. Доказано, что основным местом продукции FGF21 является печень. Внепеченочные ткани, такие как белая жировая ткань, бурая жировая ткань и скелетные мышцы, также экспрессируют FGF21. Человеческий FGF21 состоит из 209 аминокислот, а мышинный аналог — из 210. Мышиный и человеческий FGF21 имеют 75% гомологию. Эндокринные действия FGF21 включают усиление поглощения глюкозы адипоцитами белой жировой ткани посредством однонаправленного белка-переносчика глюкозы и активацию термогенной активности бурой жировой ткани. FGF21 также обладает аутокринными / паракринными эффектами, например, такими как индукция печеночного кетогенеза. Действие FGF21 на клетки-мишени происходит при участии рецепторов FGFR1, FGFR4 и β -Klotho — однопроводного трансмембранного белка, который функционирует как облигатный кофактор передачи сигналов FGF21. Исследования на животных четко продемонстрировали, что FGF21 действует непосредственно на сердечную ткань, предотвращая развитие сердечной гипертрофии, уменьшая постинфарктное повреждение и развитие диабетической кардиомиопатии. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность FGF21 в качестве нового биологического маркера для диагностики и оценки прогноза у больных кардиологического профиля. Роль FGF21 при заболеваниях сердца весьма интересна вследствие его кардиопротективных эффектов. Окончательное подтверждение диагностической, предиктивной и возможно терапевтической роли данного маркера будет получена в результате будущих крупномасштабных проспективных исследований.

Ключевые слова: биологический маркер; сердечно-сосудистые заболевания; фактор роста фибробластов 21; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность

Как цитировать:

Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Валиев Р.К., Ахматов И.З., Аракелян Р.А., Сарыев М.Н., Никитин И.Г. Фактор роста фибробластов 21 — новый инструмент в многокомпонентной оценке сердечно-сосудистых заболеваний // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 1. С. 75–88.

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108900>

Рукопись поступила: 06.12.2021

Рукопись одобрена: 23.12.2021

Опубликована: 15.03.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108900>

Review article

Fibroblast growth factor 21 as a new tool in the multicomponent assessment of cardiovascular diseases

Amina M. Alieva¹, Irina E. Baikova¹, Elena V. Reznik¹, Ramiz K. Valiev², Islam Z. Akhmatov³, Roza A. Arakelyan¹, Mukhammetsakhmet N. Saryev², Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

³ Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

ABSTRACT

Currently, the search and study of new biological markers that can assist in the early diagnosis of cardiovascular diseases, serving as a laboratory tool for assessing the efficiency of ongoing therapy and being a prognostic criterion of possible clinical outcomes and a significant indicator in risk stratification, remain relevant. Two decades have passed since fibroblast growth factor 21 (FGF21), the 21st member of the FGF family, was identified and cloned. FGF21 is a secreted protein that acts as a metabolic regulator and participates in glucose homeostasis, ketogenesis, and regulation of insulin sensitivity. FGF21 expression is controlled by PPAR alpha receptor, which activates peroxisome proliferation. The liver is the main site of FGF21 production. Extrahepatic tissues such as white adipose tissue, brown adipose tissue, and skeletal muscle also express FGF21. Human FGF21 contains 209 amino acids, whereas the mouse counterpart has 210. Mouse and human FGF21 have 75% homology. Endocrine actions of FGF21 include enhancing glucose uptake by adipocytes of white adipose tissue via a unidirectional glucose transporter protein and activating the thermogenic function of brown adipose tissue. Furthermore, FGF21 has autocrine/paracrine effects, such as the induction of hepatic ketogenesis. FGF21 affects target cells with the participation of FGFR1 and FGFR4 receptors and beta-Klotho, a single-pass transmembrane protein that functions as an obligate cofactor of FGF21 signaling. Animal studies have clearly demonstrated that FGF21 acts directly on cardiac tissue, preventing the development of cardiac hypertrophy and reducing post-infarction damage and diabetic cardiomyopathy. Accumulating data emphasize the value of FGF21 as a new biological marker for diagnosis and prognosis assessment in patients with cardiac issues. Moreover, the role of FGF21 in heart diseases is very interesting because of its cardioprotective effects. Future large-scale prospective studies are necessary to confirm the diagnostic, predictive, and possibly therapeutic role of this marker.

Keywords: biological marker; cardiovascular diseases; fibroblast growth factor 21; myocardial infarction; heart failure

To cite this article:

Alieva AM, Baikova IE, Reznik EV, Valiev RK, Akhmatov IZ, Arakelyan RA, Saryev MN, Nikitin IG. Fibroblast growth factor 21 as a new tool in the multicomponent assessment of cardiovascular diseases. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2022;28(1):75–88.

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108900>

Received: 06.12.2021

Accepted: 23.12.2021

Published: 15.03.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Прошло почти 20 лет с тех пор, как был идентифицирован и клонирован фактор роста фибробластов 21 (FGF21), 21-й член семейства FGF [1]. Факторы роста фибробластов (FGF) широко экспрессируются в организме человека и животных и выполняют многочисленные сложные физиологические функции: регулируют рост, пролиферацию, дифференцировку клеток, метаболические процессы, восстановление тканей, участие в воспалительных процессах [2]. Показано, что среди всех представителей данного семейства FGF21 является секретлируемым белком, который действует как метаболический регулятор и участвует в процессах гомеостаза глюкозы, кетогенеза и регуляции чувствительности к инсулину [2]. Экспрессию FGF21 контролирует PPAR α (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом) [1]. Доказано, что основным местом продукции FGF21 является печень [1]. Внепеченочные ткани, такие как белая жировая ткань (white adipose tissue, WAT), бурая жировая ткань (brown adipose tissue, BAT) и скелетные мышцы, также экспрессируют FGF21 [2, 3]. Человеческий FGF21 состоит из 209 аминокислот, а мышинный аналог — из 210. Мышиный и человеческий FGF21 имеют 75% гомологию [4].

Эндокринные действия FGF21 включают усиление поглощения глюкозы адипоцитами WAT посредством Glut1 (однонаправленного белка-переносчика глюкозы), активацию термогенной активности BAT и участие в так называемом процессе «потемнения» WAT (появлении коричневых жировых клеток) [3, 4]. FGF21 также обладает аутокринными/паракринными эффектами, такими как индукция печеночного кетогенеза (1). Действие FGF21 на клетки-мишени происходит при участии рецепторов FGF (в основном FGFR1 и FGFR4 в жировой ткани и печени соответственно) и β -Klotho (однопроходного трансмембранного белка), который функционирует как облигатный кофактор передачи сигналов FGF21 [3,5].

Цель обзора — рассмотреть FGF21 в роли диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций. Поиск источников литературы проводился в базах данных PubMed, eLibrary, MedLine, Google Scholar, Science Direct по следующим ключевым словам: «биологические маркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «фактор роста фибробластов 21», «biological markers», «cardiovascular disease», «fibroblast growth factor 21 (FGF21)». Обзор в основном включает описание исследований за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период. Результаты различных исследований

показывают, что существует огромный научный интерес к роли FGF21 при ССЗ.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНОГО FGF21

Ранее сердце не рассматривалось в качестве мишени или источника FGF21 [3]. Но ряд научно-исследовательских работ продемонстрировал, что FGF21 участвует в регуляции сердечной функции. Было показано, что FGF21 играет важную роль в процессах ремоделирования сердца [6–9]. A. Planavila et al. представили первое сообщение о кардиозащитных аспектах FGF21 [6]. Исследование ученых показало, что значительные количества рецепторов FGF21, FGFR1 и кофактора β -Klotho обнаружены в клетках сердца [6]. В кардиомиоцитах FGF21 активирует сигнальный путь внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (ERK) [6]. *In vivo* сердца мышей с нокаутом FGF21 показали увеличение массы и дилатацию полостей [6]. В ответ на инфузию изопроterenолом, используемого для индукции сердечной гипертрофии, размер сердца и объем кардиомиоцитов увеличились в большей степени у мышей с нокаутом FGF21 по сравнению с дикими мышами [6]. Лечение FGF21 предотвращало развитие гипертрофии сердца, усиливало окисление жирных кислот и уменьшало индукцию провоспалительных путей в сердце [6]. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе этих защитных эффектов FGF21, также показало, что обработка изопроterenолом мышей с нокаутом FGF21 увеличила активность провоспалительных маркеров и экспрессию коактиватора 1 PPAR γ (коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-альфа PGC1 α). А как было доказано, PGC1 α является коактиватором транскрипции и участвует в контроле энергетического метаболизма, а также окислительного стресса в сердце [10].

Экспрессия PGC1 α в сердце подавляется гипертрофическими [11] и провоспалительными стимулами [12, 13]. Ингибирующее действие FGF21 на гипертрофию сердца и воспаление связано с индукцией PGC1 α [6]. E. Stachowiak et al. показали, что FGF21 индуцирует фосфорилирование белка, связывающего цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) (CREB) в кардиомиоцитах [14]. FGF21 также увеличивает экспрессию PGC1 α , мишени CREB [15] и репрессора провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B (ядерного фактора, усиливающего легкие кап-цепи активированных В-клеток) [16]. Таким образом, при гипертрофии сердца FGF21 оказывает защитное действие посредством PGC1 α (рис. 1) [3].

Таким образом, в ответ на повреждение кардиомиоциты индуцируют экспрессию FGF21 [3]. На сегодняшний день известен один путь транскрипции, участвующий в регулировании данного процесса — путь Sirt1-PPAR α (Sirt1 — никотинамид-аденин-динуклеотид-зависимая

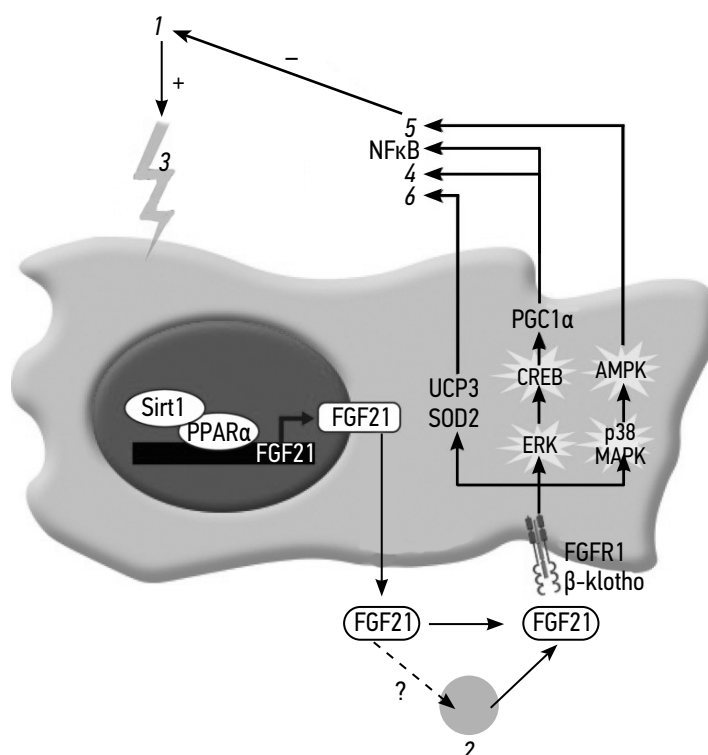


Рис. 1. Внутриклеточные механизмы, участвующие в контроле выработки FGF21 и его воздействия на сердце [3].

1 — сердечная патология; 2 — кровоток; 3 — стресс; 4 — метаболизм жирных кислот; 5 — апоптоз; 6 — реактивные формы кислорода.

Fig. 1. Intracellular mechanisms involved in the control of FGF21 production and its effects on the heart [3].

1, cardiac pathology; 2, blood flow; 3, stress; 4, fatty acid metabolism; 5, apoptosis; 6, reactive oxygen species.

деацетилаза) [3]. Молекулярные механизмы, участвующие в опосредованной FGF21 кардиопротекции, включают активацию рецептора FGF21, FGFR1, кофактора β -Klotho и последующую активацию пути ERK1/2. Также фосфорилированный CREB и p38-MAPK (p38 митоген-активированная протеинкиназа) действуют через различные внутриклеточные механизмы, обеспечивая защиту сердца от повреждения [3].

М. Brahma et al. высказали предположение, что FGF21 принимает участие в модуляции метаболизма сердечных липидов и гомеостаза [17]. Фактически FGF21 становится ключевым регулятором метаболизма в целом, обеспечивая значительную пользу для здоровья и защитные эффекты от метаболических нарушений, связанных с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и дислипидемией [3, 17, 18].

Парадоксально, однако ряд исследований показали связь ожирения с повышенными уровнями FGF21, что указывает на нарушение передачи сигналов FGF21 [19–21]. Таким образом, ожирение рассматривается в контексте состояния устойчивости к FGF21 [3]. Этот феномен уменьшения активности FGF21 при ожирении был обусловлен аномальным снижением экспрессии корецептора FGF21 и β -Klotho в WAT [22]. У крыс с ожирением отмечено снижение экспрессии белка β -Klotho в сердце, что указывает на резистентность к FGF21 [23].

Вероятно, делеция FGF21 у грызунов увеличивает накопление липидов в сердце [24]. X. Yan et al. исследовали мышей с нокаутом FGF21, страдающих диабетом. Авторы пришли к выводу, что накопление липидов в сердце, усугубленное делецией FGF21, вероятно, опосредовано регуляцией мембранного белка CD36, управляемого ядерным редокс-чувствительным транскрипционным фактором NRF2 [24]. C. Zhang et al. показали, что FGF21 предотвращает индуцированный диабетом апоптоз сердца путем активации пути ERK — p38MAPK — AMPK (5'АМФ-активируемая протеинкиназа) (см. рис. 1) [25].

Некоторые исследователи продемонстрировали, что печень реагирует на ишемическое повреждение миокарда увеличением секреции кардиозащитных факторов [8, 26]. Одним из таких факторов, идентифицированных с помощью профилирования экспрессии генов на основе микрочипов и анализа протеинов, оказался FGF21, который значительно повышается после инфаркта миокарда (ИМ) в печени, а также в жировой ткани. Авторы также сообщили, что FGF21 действует на ишемические кардиомиоциты, смягчая острое повреждение миокарда [26, 27].

Таким образом, исследования на животных четко продемонстрировали, что FGF21 действует непосредственно на сердечную ткань, предотвращая развитие сердечной гипертрофии, уменьшая постинфарктное повреждение и развитие диабетической кардиомиопатии.

А. Planavila et al. доложили, что FGF21 экспрессируется и секретируется клетками сердца в ответ на различные факторы стресса, такие как гипертрофия и ИМ [6]. Анализ различных клеток, выделенных из сердца, показал, что FGF21 в основном продуцируется кардиомиоцитами [6]. Мышинные модели экспериментально индуцированной гипертрофии сердца и ИМ показали значительное увеличение экспрессии FGF21 в сердце [6]. Было выявлено увеличение экспрессии сердечного FGF21 у крыс с ожирением [23], при СД 1-го типа [25], в условиях голодания [17], после повреждения эндоплазматического ретикула (endoplasmic reticulum, ER) [17] и на фоне прооксидантного/провоспалительного состояния [14]. Также показано, что сердце человека является источником FGF21, уровень которого увеличивается при сердечной недостаточности (CH) [7]. В совокупности эти исследования показывают, что FGF21 является кардиопротективной молекулой, секретируемой сердцем в условиях стресса.

Экспрессия гена FGF21 регулируется в сердце посредством пути Sirt1-PPAR α , участвующего в контроле транскрипции FGF21 [6, 7]. Этот путь транскрипции играет ключевую роль в контроле экспрессии и высвобождения FGF21 в сердце. Исследования с использованием генетических моделей мышей показали, что уровни экспрессии сердечного FGF21 снижены у PPAR α -нокаутированных мышей и Sirt1-нокаутированных мышей по сравнению с мышами дикого типа. Исследования *in vitro* культивируемых кардиомиоцитов также продемонстрировали, что ингибирование PPAR α нарушает индукцию экспрессии FGF21, вызванную сверхэкспрессией Sirt1.

Установлено, что индукторы стресса эндоплазматического ретикула (ER-стресс), такие как пальмитат насыщенных жирных кислот и туникамицин (липопептидный антибиотик), значительно увеличивают экспрессию FGF21 в клетках сердца [18]. Была подчеркнута потенциальная роль FGF21 в условиях митохондриальной дисфункции. Несколько исследований показали, что скелетные мышцы продуцируют FGF21 и что дефицит митохондриальной дыхательной цепи приводит к индукции экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) FGF21 в скелетных мышцах [28–31]. F. Ribas et al. обнаружили, что фармакологическое изменение митохондриальной дыхательной цепи в клетках скелетных мышц сильно индуцирует экспрессию гена FGF21 и высвобождение белка FGF21 [29]. A. Suomalainen et al. сообщили, что дефицит митохондриальной дыхательной цепи сильно коррелирует с повышенными уровнями FGF21 в плазме [32]. Кроме того, выявлено, что в сердечной ткани мышей дисфункция митохондрий и стрессовые реакции приводят к резкой, примерно 300-кратной, индукции FGF21 [33].

S. Dogan et al. доказали, что фактор активации транскрипции (4 ATF4) участвует в экспрессии сердечного FGF21 в ответ на митохондриальную дисфункцию или стресс [33]. Связывание ATF4 с промотором гена FGF21 контролирует транскрипцию гена FGF21 в сердце и скелетных мышцах

в ответ на сигналы, вызванные дисфункцией митохондрий и стрессом ER.

Было показано, что FGF21 экспрессируется и секретируется сердечными клетками в ответ на кардиальный стресс и секретируемый FGF21 способен ингибировать повреждение сердца [6]. А. Planavila et al. продемонстрировали, что сердце локально генерирует FGF21 через путь Sirt1-PPAR α , предотвращая гипертрофию, метаболическую дисрегуляцию и активацию провоспалительных путей. В совокупности результаты этого исследования описывают новый механизм контроля сердечного воспаления и метаболизма с помощью локально продуцируемого FGF21. Было также обнаружено, что аутокринный FGF21, высвобождаемый кардиомиоцитами, выполняет в сердце антиоксидантные функции, предотвращая накопление в нем активных форм кислорода (АФК) [7, 34]. Таким образом, высвобождение FGF21 сердечными клетками, по-видимому, является одновременно сердечной реакцией на окислительный стресс и сигналом для предотвращения накопления АФК.

Было доложено, что при физиологической гипертрофии сердечной мышцы, такой как во время беременности, циркулирующие уровни FGF21 и уровни его экспрессии в сердце повышены [35–37]. Напротив, при патологической гипертрофии уровни циркулирующего FGF21 не изменяются, а уровни экспрессии FGF21 увеличиваются только в сердечной ткани, что указывает на преобладающую аутокринную роль FGF21 в патологических условиях [6]. У трансгенных мышей со сверхэкспрессией FGF21, специфичной для сердца, S. Liu et al. обнаружили повышенные уровни циркулирующего FGF21 и повышенную массу тела [26].

В исследование J. Li et al. были включены пациенты с острым ИМ и аритмиями, а также здоровые добровольцы. Образцы крови брали в 1-й и 7–10-й дни от начала развития ИМ. Обнаружено, что уровень FGF21 у больных ИМ значительно вырос на 1-й день и вернулся к норме на 7–10-й день. Чтобы прояснить участие FGF21 в нарушениях сердечного ритма, были созданы 2 типа моделей аритмии на животных, включающие модель аритмии ишемического генеза (модель MI на крысах) и модель аритмии неишемического генеза (модель аритмии морской свинки, индуцированной убаином). Результаты анализа показали, что частота и продолжительность ишемической аритмии у крыс с ИМ, получавших рекомбинантный основной FGF21 человека (rhbFGF21), были значительно снижены в разные моменты времени после ИМ по сравнению с крысами с ИМ, которым вводился чистый физиологический раствор. У грызунов, получавших rhbFGF21, начало первых желудочковых аритмий было отсрочено, а также уменьшилась желудочковая эктопическая активность. Исследование *in vitro* продемонстрировало, что введение FGF21 способно сократить продолжительность потенциала действия в клетках AC16, обработанных перекисью водорода. Было показано, что FGF21 может улучшать

электрофизиологическую функцию клеток AC16, которая характеризуется восстановлением сердечного натриевого тока (I Na) и калиевых каналов внутреннего выпрямления (I K1) в клетках AC16. Авторы пришли к выводу, что FGF21 обладает антиаритмическим эффектом [38].

C. Liu et al. исследовали роль FGF21 в метаболизме липопротеинов путем фармакологического введения рекомбинантного белка FGF21 с увеличенным периодом полужизни грызунам с высоким уровнем холестерина (APOE*3-Leiden). FGF21 снижал общий холестерин в плазме, способствовал активации BAT и потемнению WAT. Кроме того, FGF21 уменьшил жировые отложения, улучшил толерантность к глюкозе и заметно снизил выраженность стеатоза печени. Также FGF21 в значительной степени уменьшил площадь и тяжесть атеросклеротического поражения сосудов и улучшил стабильность атеросклеротических бляшек [39].

J. Li et al. изучали связь FGF21 с фиброзом миокарда. Взрослых самцов крыс Спрег-Дули (Sprague-Dawley), которым вводили rhbFGF21, обследовали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и окрашивания тканей гематоксилин-эозином и трихромом Массона. Было показано, что FGF21 улучшал ремоделирование сердца, что характеризовалось снижением интенсивности экспрессии ряда воспалительных факторов, а также факторов, связанных с фиброзом. Более того, было обнаружено нивелирование эффектов FGF21 при блокаде рецепторов FGF [40].

Целью исследования M. Chen et al. явилась оценка влияния FGF21 на ремоделирование предсердий. Взрослым мышам вводили ангиотензин II (Ang II). Также мышам методом случайной выборки вводили FGF21. Восприимчивость к фибрилляции предсердий (ФП) оценивалась методами электростимуляции и оптического картирования. Показано, что введение FGF21 уменьшало индуцируемость ФП / предсердной тахикардии. Исследование *in vitro* продемонстрировало, что FGF21 блокирует повышенную выработку коллагена и ослабляет окислительный стресс. Также обнаружено, что FGF21 ослабляет окислительный стресс посредством индукции антиоксидантных генов. FGF21 уменьшал деградацию миофибрилл и подавление кальциевых каналов L-типа, а также повышал регуляцию рецепторов рианодин-чувствительных каналов (класс кальциевых каналов). Ученые сделали вывод, что введение FGF21 эффективно уменьшает ремоделирование предсердий за счет снижения окислительного стресса [41].

Таким образом, FGF21 обладает эндогенными, ауторегуляторными и кардиозащитными свойствами (рис. 2) [3].

FGF21 У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Клинические исследования последних лет показали связь уровней FGF21 с ожирением, СД2 и заболеваниями

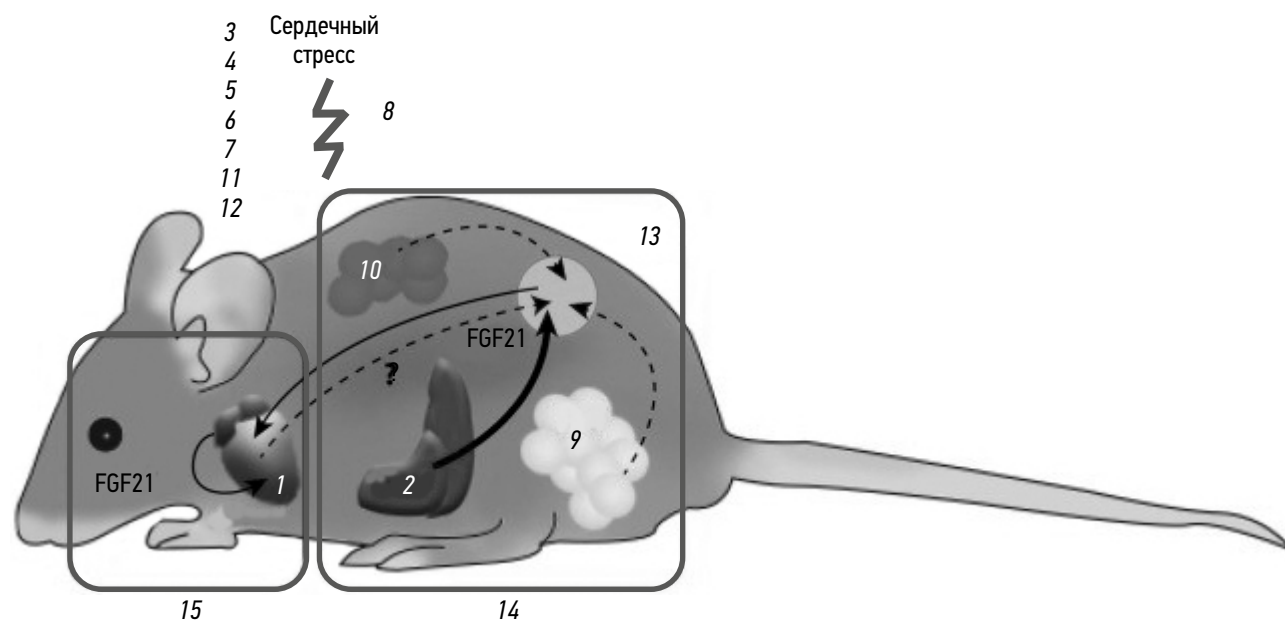


Рис. 2. Основные свойства рекомбинантного белка FGF21.

1 — сердце; 2 — печень; 3 — инфаркт миокарда; 4 — оксидантный стресс; 5 — стресс эндоплазматического ретикулума; 6 — диабетическая кардиомиопатия; 7 — митохондриальная дисфункция; 8 — миокардиальная ишемия; 9 — белая жировая ткань; 10 — бурая жировая ткань; 11 — провоспалительные стимулы; 12 — гипертрофические стимулы; 13 — кровоток; 14 — эндокринная активность; 15 — ауто-/паракринная активность.

Fig. 2. Main properties of FGF21.

1, heart; 2, liver; 3, myocardial infarction; 4, oxidative stress; 5, endoplasmic reticulum stress; 6, diabetic cardiomyopathy; 7, mitochondrial dysfunction; 8, myocardial ischemia; 9, white adipose tissue; 10, brown adipose tissue; 11, proinflammatory stimuli; 12, hypertrophic stimuli; 13, blood flow; 14, endocrine activity; 15, auto/paracrine activity.

сердца [42–48]. Y. Zhang et al. анализировали связь между FGF21 и риском ССЗ на примере 29 156 пациентов. Концентрация FGF21 в сыворотке крови была значительно выше у лиц с ССЗ (уровень значимости $p < 0,001$), особенно при ишемической болезни сердца (ИБС) ($p < 0,001$) и артериальной гипертензии (АГ) ($p < 0,001$). Линейная связь между FGF21 и сосудистыми параметрами, включавшими скорость пульсовой волны (коэффициент корреляции $r=0,32$), толщину интима-медиа сонной артерии ($r=0,21$), лодыжечно-плечевой индекс ($r=0,33$), систолическое АД ($r=0,13$) и диастолическое АД ($r=0,05$) была незначительной. Частота ССЗ оказалась значительно выше у лиц с более высокими показателями FGF21 ($p=0,03$) [49].

K. Ong et al. при обследовании 9697 человек с СД 2-го типа, участвовавших в рандомизированном контролируемом исследовании FIELD («Влияние фенофибрат на потребность в лазерном лечении диабетической ретинопатии»), показали, что высокие уровни FGF21 в плазме крови были связаны с серьезным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с СД2 [50].

Исследование F. Gan et al. было направлено на изучение взаимосвязи между уровнем FGF21 в сыворотке крови с долгосрочным прогнозом у 1132 пациентов с СД2 и кальцификацией коронарных артерий (КА). Ориентируясь на исходный уровень FGF21, больных разделили на 4 группы (по 283 в каждой): группа с низким уровнем FGF21 (LFG), группа с низким средним уровнем FGF21 (LMFG), группа с высоким средним уровнем FGF21 (HMFG) и группа с высоким FGF21 (HFG). Анализировали основные неблагоприятные СССР, включающие коронарную реваскуляризацию, острый коронарный синдром (ОКС), СН, злокачественную аритмию и внезапную сердечную смерть. Все пациенты наблюдались в течение 1,5–5,1 ($2,7 \pm 2,2$) года. Диапазон уровня FGF-21 составил 67,5–314,7 пг/мл. Концентрация FGF21 $\leq 103,8$ пг/мл в группе LFG, 108,6–184,9 пг/мл в группе LMFG, 199,3–271,2 пг/мл в группе LMFG и больше 276,1 пг/мл в группе HFG. Показатель кальциевого индекса (CACS) составил 83,2–524,9, при этом средний показатель CACS составил $124,6 \pm 37,5$; $186,8 \pm 51,9$; $271,3 \pm 62,7$ и $349,2 \pm 80,6$ для 4 вышеуказанных групп соответственно. За время наблюдения 481 пациенту было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), из них 71, 107, 141 и 162 в каждой из групп соответственно. Злокачественная аритмия возникла у 89 больных, СН — у 127 и внезапная сердечная смерть — у 9 больных. Доктора сделали вывод, что более низкий исходный уровень FGF-21 в сыворотке крови является предиктором лучшего долгосрочного прогноза [51].

В исследование M. Haberka et al. было включено 66 пациентов с СД2 и ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий по данным коронарографии (КАГ). В крови определяли уровни адреномедуллина (ADM), FGF21, трансформирующего фактора роста β (TGF β), фосфолипидов, белка-переносчика (PLTP), рецептора

конечных продуктов гликирования (RAGE), тромбоспондина 1 (THSB1) и разобщающего белка 1 (UCP1). Авторы пришли к выводу, что у данной категории больных из всех изученных биомаркеров FGF21 показал наиболее значимую сниженную экспрессию [52].

Целью исследования L. Gu et al. была оценка FGF21 в качестве прогностического биологического маркера у 241 пациента с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Уровни FGF21 в сыворотке крови были значительно выше в группе ДКМП по сравнению с контрольной группой ($225,85 \pm 32,57$ против $145,36 \pm 30,57$, $p < 0,001$). Концентрация FGF21 положительно коррелировала с функциональным классом (ФК) СН по классификации NYHA (Функциональная классификация Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов хронической сердечной недостаточности — New York Heart Association Functional Classification) ($r=0,610$, $p < 0,001$) и уровнями предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($r=0,741$, $p < 0,001$). Более того, наблюдалась отрицательная корреляция между FGF21 и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ($r=-0,402$, $p < 0,001$). FGF21, NT-proBNP, ФВЛЖ продемонстрировали достоверную связь с IV ФК СН по NYHA ($p < 0,05$). AUC ROC (площадь под кривой ошибок) NT-proBNP для прогнозирования IV ФК СН по NYHA у пациентов с ДКМП была больше, чем у FGF21 (0,830 против 0,772, $p < 0,001$). Результаты анализа Каплана–Мейера показали, что вероятность выживания лиц с высокими уровнями FGF21 и NT-proBNP была значительно ниже, чем у лиц с низкими уровнями этих двух маркеров ($p < 0,001$). В многомерном анализе Кокса FGF21 (отношение рисков (HR) 2,561; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,705–3,849) и NT-proBNP (HR 4,458; 95% ДИ 2,645–7,513) были независимыми предикторами плохого прогноза у пациентов с ДКМП. Ученые резюмировали, что уровень FGF21 в сыворотке крови связан с тяжестью заболевания и прогнозом у пациентов с ДКМП; FGF21 можно позиционировать в качестве нового перспективного биологического биомаркера [53].

Целью исследования R. Ianos et al. была оценка возможности использования FGF21, галектина-3 (Gal-3) и копептина в качестве лабораторных маркеров для выявления СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ) у пациентов СД2. В исследование включили 69 больных, которые были разделены на 2 группы: с СНсФВ ($n=40$) и без СН ($n=29$). По сравнению с пациентами без СН, пациенты с СНсФВ имели значительно более высокие концентрации FGF21 (в среднем $146,79$ пг/мл против $298,98$ пг/мл). Значение AUC для FGF21 составило 0,88; 95% ДИ (0,80; 0,96), стандартная ошибка Se=85% (70,2; 94,3), стандартное отклонение Sp=79,3% (60,3; 92,0) при оптимальном пороговом значении $217,40$ пг/мл. Не получено статистически значимых данных, связанных с Gal-3 и копептином между когортами пациентов. Ученые констатировали, что FGF21 является многообещающим биологическим маркером для диагностики СНсФВ у пациентов с СД2 [54].

Исследование R. Chou et al. было посвящено изучению концентраций FGF21 в плазме у 95 пациентов с диастолической СН (контрольная группа $n=143$). Критерием диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ стали выявленные по ЭХОКГ нарушения расслабления и наполнения ЛЖ. Уровень FGF21 коррелировал с показателями ДД ЛЖ. Концентрации FGF21 и NT-proBNP показали хорошую прогностическую значимость в отношении однолетних неблагоприятных CCC [55].

В период с января по июнь 2016 г. Н. Chen и соавт. обследовали 238 больных (183 с ОИМ и 55 без ОИМ). В последующем 165 пациентов наблюдались в течение 24 мес. У лиц с ОИМ было выявлено повышение уровня FGF21. Высокий показатель FGF21 стал прогностическим маркером неблагоприятных клинических исходов у этих пациентов [56].

В исследование L. Gu и соавт. включили 348 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ \uparrow ST), перенесших экстренное ЧКВ. Первичной конечной точкой было возникновение неблагоприятных CCC в течение 2 лет. Контрольную группу составили 80 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, части из которых также было выполнено ЧКВ. Уровни FGF21 в сыворотке крови были значительно выше в группе ИМ \uparrow ST, чем в группе стабильной стенокардии напряжения ($225,03 \pm 37,98$ против $135,51 \pm 34,48$, $p < 0,001$). Анализ множественной линейной регрессии показал, что концентрации FGF21 коррелировали с уровнями NT-proBNP ($p < 0,001$). AUC для FGF21 и NT-proBNP составили 0,812 и 0,865 соответственно. Кривые Каплана–Мейера выявили, что пациенты с ИМ \uparrow ST с более низким уровнем FGF21 имели достаточно высокую выживаемость. Анализ Кокса показал, что высокие уровни FGF21 (HR: 2,011, 95% ДИ: 1,160–3,489) оказались мощным инструментом в прогнозировании риска неблагоприятных CCC среди пациентов с ИМ \uparrow ST. Доктора пришли к выводу, что повышенные концентрации FGF21 при поступлении являются мощным прогностическим фактором неблагоприятных CCC у пациентов с ИМ \uparrow ST после экстренного ЧКВ [57].

В исследовании W. Zhang et al. анализировали изменения уровней FGF21 у 55 пациентов с ОИМ, контрольная группа состояла из 45 человек без ОИМ. Пациенты с ОИМ в последующем наблюдались в течение 30 дней. Концентрации FGF21 у пациентов с ОИМ были значительно выше, чем в контрольной группе (0,25 (0,16–0,34) против 0,14 (0,11–0,20) нг/мл, $p < 0,001$). Уровни FGF21 достигли максимума примерно через 24 часа после начала ОИМ и оставались высокими в течение 7 дней. Уровень FGF21 (отношение шансов OR=16,93; 95% ДИ: 2,65–108,05; $p=0,003$) был определен как независимый показатель, связанный с наличием ОИМ. На 7-й день концентрации FGF21 были значительно выше у пациентов, у которых впоследствии развился повторный ИМ в течение следующих 30 дней по сравнению с пациентами, у которых не развился повторный ИМ (0,45 (0,22–0,64) против 0,21 (0,15–0,29) нг/мл соответственно, $p=0,014$) [58].

В исследование X. Han et al. было включено 113 пациентов с ФП и 60 здоровых людей из контрольной группы. Ученые констатировали, что уровни FGF-21 в сыворотке повышены у пациентов с ФП и связаны с изменением размеров предсердий, независимо от установленных факторов риска, таких как С-реактивный белок (СРБ) [59].

L. Basurto и соавт. провели исследование, целью которого явилось определение связи между моноцитарным хемотаксическим фактором 1 (MCP-1), FGF21 и толщиной интима–медиа сонной артерии по данным ультразвукового исследования у женщин в постменопаузе без клинических проявлений ССЗ. Авторы резюмировали, что уровни MCP-1 и FGF21 связаны с выраженностью атеросклероза у данной категории пациентов [60].

G. Gaich et al. изучили эффекты LY2405319 (LY) — аналога FGF21. Пациенты получали плацебо или 3, 10 или 20 мг LY ежедневно в течение 28 дней. Лечение LY привело к снижению концентрации холестерина и триглицеридов, а также повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Кроме того, было обнаружено благоприятное влияние LY на массу тела, уровень инсулина и адипонектина [18].

Следует отметить исследование отечественных ученых Г.А. Прошай и соавт., посвященное оценке возможности применения FGF21 в качестве биомаркера метаболических нарушений и преждевременного старения при полиморбидной кардиоваскулярной патологии. Авторы обследовали 199 мужчин в возрасте 35–55 лет, которые были стратифицированы на 3 контингента: контингент А — 117 человек с СД2, полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП), ожирением, андрогенным дефицитом и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР); контингент Б — 55 человек с ПССП, ожирением и ТДР; контингент В — группа контроля ($n=27$). Обследование пациентов включало определение уровня FGF 21, показателей углеводного и липидного обмена, гормонального статуса, суточное мониторирование АД и электрокардиограмму. При сравнении с группой контроля уровень FGF21 при наличии СД2 был в 3 раза выше. Наиболее значимый рост уровня FGF21 отмечен в группах больных с несколькими заболеваниями. Повышение уровня FGF21 у лиц молодого и среднего возраста вероятнее всего связано с компенсаторной реакцией на андрогенный дефицит, нарушения углеводного и липидного обмена. Авторы резюмировали, что сильные корреляционные связи между FGF21 и глюкозой, холестерином липопротеидов высокой плотности, общим тестостероном, аланинаминотрансферазой, систолическим АД в дневные часы позволяют рассматривать FGF21 в качестве раннего биологического маркера ССЗ и преждевременного старения у лиц молодого и среднего возраста [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остаются актуальными поиск и изучение новых биологических маркеров, способных

помогать ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимой терапии, являться прогностическим критерием возможных клинических исходов и значимым показателем в стратификации риска [62]. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность FGF21 в качестве нового биологического маркера для диагностики и оценки прогноза у больных кардиологического профиля. Роль FGF21 при заболеваниях сердца весьма интересна вследствие его кардиопротективных эффектов. Окончательное подтверждение диагностической, предиктивной и возможно терапевтической роли данного маркера будет получено в результате будущих крупномасштабных проспективных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lin W., Zhang T., Zhou Y., et al. Advances in Biological Functions and Clinical Studies of FGF21 // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021. Vol. 14. P. 3281–3290. doi: 10.2147/dmso.s317096
2. Badman M.K., Pissios P., Kennedy A.R., et al. Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR α and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States // *Cell Metab*. 2007. Vol. 5, N 6. P. 426–437. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.002
3. Planavila A., Redondo-Angulo I., Villarroya F. FGF21 and Cardiac Physiopathology // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015. Vol. 6. doi: 10.3389/fendo.2015.00133
4. Kokkinos J., Tang S., Rye K.-A., Ong K.L. The role of fibroblast growth factor 21 in atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 257. P. 259–265. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.033
5. Geng L., Lam K.S.L., Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic // *Nat Rev Endocrinol*. 2020. Vol. 16, N 11. P. 654–667. doi: 10.1038/s41574-020-0386-0
6. Planavila A., Redondo I., Hondares E., et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice // *Nat Commun*. 2013. Vol. 4, N 1. P. doi: 10.1038/ncomms3019
7. Planavila A., Redondo-Angulo I., Ribas F., et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress // *Cardiovasc Res*. 2015. Vol. 106, N 1. P. 19–31. doi: 10.1093/cvr/cvu263
8. Liu S.Q., Roberts D., Kharitonov A., et al. Endocrine Protection of Ischemic Myocardium by FGF21 from the Liver and Adipose Tissue // *Sci Rep*. 2013. Vol. 3, N 1. P. doi: 10.1038/srep02767
9. 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. Vol. 459, N 1. P. 124–130. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.081
10. Aubert G., Vega R.B., Kelly D.P. Perturbations in the gene regulatory pathways controlling mitochondrial energy production in the failing heart // *Biochim Biophys Acta*. 2013. Vol. 1833, N 4. P. 840–847. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.08.015
11. Lehman J.J., Kelly D.P. Transcriptional Activation Of Energy Metabolic Switches In The Developing And Hypertrophied Heart // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002. Vol. 29, N 4. P. 339–345. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03655.x
12. Schilling J., Lai L., Sambandam N., et al. Toll-Like Receptor-Mediated Inflammatory Signaling Reprograms Cardiac Energy Metabolism by Repressing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Co-activator-1 Signaling // *Circ Heart Fail*. 2011. Vol. 4, N 4. P. 474–482. doi: 10.1161/circheartfailure.110.959833
13. Álvarez-Guardia D., Palomer X., Coll T., et al. The p65 subunit of NF- κ B binds to PGC-1 α , linking inflammation and metabolic disturbances in cardiac cells // *Cardiovasc Res*. 2010. Vol. 87, N 3. P. 449–458. doi: 10.1093/cvr/cvq080
14. Stachowiak E.K., Fang X., Myers J., et al. cAMP-induced differentiation of human neuronal progenitor cells is mediated by nuclear fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) // *J Neurochem*. 2003. Vol. 84, N 6. P. 1296–1312. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01624.x
15. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1 // *Cardiovasc Res*. 2008. Vol. 79, N 2. P. 208–217. doi: 10.1093/cvr/cvn098
16. Eisele P.S., Salatino S., Sobek J., et al. The Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Coactivator 1 α/β (PGC-1) Coactivators Repress the Transcriptional Activity of NF- κ B in Skeletal Muscle Cells // *J Biol Chem*. 2013. Vol. 288, N 4. P. 2246–2260. doi: 10.1074/jbc.M112.375253

17. Brahma M.K., Adam R.C., Pollak N.M., et al. Fibroblast growth factor 21 is induced upon cardiac stress and alters cardiac lipid homeostasis // *J Lipid Res.* 2014. Vol. 55, N 11. P. 2229–2241. doi: 10.1194/jlr.M044784
18. Gaich G., Chien Jenny Y., Fu H., et al. The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes // *Cell Metab.* 2013. Vol. 18, N 3. P. 333–340. doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.005
19. Keipert S., Lutter D., Schroeder B.O., et al. Endogenous FGF21-signaling controls paradoxical obesity resistance of UCP1-deficient mice // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. doi: 10.1038/s41467-019-14069-2
20. Villarroya J., Flachs P., Redondo-Angulo I., et al. Fibroblast Growth Factor-21 and the Beneficial Effects of Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids // *Lipids.* 2014. Vol. 49, N 11. P. 1081–1089. doi: 10.1007/s11745-014-3948-x
21. Gallego-Escuredo J.M., Gómez-Ambrosi J., Catalan V., et al. Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients // *Int J Obes (Lond).* 2014. Vol. 39, N 1. P. 121–129. doi: 10.1038/ijo.2014.76
22. Villarroya F., Caelles C., Giral M., et al. TNF- α Represses β -Klotho Expression and Impairs FGF21 Action in Adipose Cells: Involvement of JNK1 in the FGF21 Pathway // *Endocrinology.* 2012. Vol. 153, N 9. P. 4238–4245. doi: 10.1210/en.2012-1193
23. Hirsch E., Patel V., Adya R., et al. Novel Insights into the Cardio-Protective Effects of FGF21 in Lean and Obese Rat Hearts // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 2. doi: 10.1371/journal.pone.0087102
24. Yan X., Chen J., Zhang C., et al. FGF 21 deletion exacerbates diabetic cardiomyopathy by aggravating cardiac lipid accumulation // *J Cell Mol Med.* 2015. Vol. 19, N 7. P. 1557–1568. doi: 10.1111/jcmm.12530
25. Zhang C., Huang Z., Gu J., et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway // *Diabetologia.* 2015. Vol. 58, N 8. P. 1937–1948. doi: 10.1007/s00125-015-3630-8
26. Liu S.Q. Liver cell-mediated alleviation of acute ischemic myocardial injury // *Front Biosci (Elite Ed).* 2010. Vol. E2, N 2. P. 711–724. doi: 10.2741/e131
27. Liu S.Q., Tefft B.J., Roberts D.T., et al. Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012. Vol. 303, N 12. P. H1446–H1458. doi: 10.1152/ajpheart.00362.2012
28. Kim K.H., Jeong Y.T., Oh H., et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine // *Nat Med.* 2012. Vol. 19, N 1. P. 83–92. doi: 10.1038/nm.3014
29. Ribas F., Villarroya J., Hondares E., et al. FGF21 expression and release in muscle cells: involvement of MyoD and regulation by mitochondria-driven signalling // *Biochem J.* 2014. Vol. 463, N 2. P. 191–199. doi: 10.1042/bj20140403
30. Hojman P., Pedersen M., Nielsen A.R., et al. Fibroblast Growth Factor-21 Is Induced in Human Skeletal Muscles by Hyperinsulinemia // *Diabetes.* 2009. Vol. 58, N 12. P. 2797–2801. doi: 10.2337/db09-0713
31. Tynjismaa H., Carroll C.J., Raimundo N., et al. Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response // *Hum Mol Genet.* 2010. Vol. 19, N 20. P. 3948–3958. doi: 10.1093/hmg/ddq310
32. Suomalainen A., Elo J.M., Pietiläinen K.H., et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study // *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10, N 9. P. 806–818. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70155-7
33. Dogan Sukru A., Pujol C., Maiti P., et al. Tissue-Specific Loss of DARS2 Activates Stress Responses Independently of Respiratory Chain Deficiency in the Heart // *Cell Metab.* 2014. Vol. 19, N 3. P. 458–469. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.004
34. Di Lisa F., Itoh N. Cardiac Fgf21 synthesis and release: an autocrine loop for boosting up antioxidant defenses in failing hearts // *Cardiovasc Res.* 2015. Vol. 106, N 1. P. 1–3. doi: 10.1093/cvr/cwv050
35. Redondo-Angulo I., Mas-Stachurska A., Sitges M., et al. Fgf21 is required for cardiac remodeling in pregnancy // *Cardiovasc Res.* 2017. Vol. 113, N 13. P. 1574–1584. doi: 10.1093/cvr/cvx088
36. Cui Y., Giesy S.L., Hassan M., et al. Hepatic FGF21 production is increased in late pregnancy in the mouse // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014. Vol. 307, N 3. P. R290–R298. doi: 10.1152/ajpregu.00554.2013
37. Redondo-Angulo I., Planavila A., Giral M., Villarroya F. Involvement of fibroblast growth factor-21 in gestation-induced cardiac hypertrophy // *Eur Heart J.* 2014. Vol. 35, N 1. P. 513–850. doi: 10.1093/eurheartj/ehu324
38. Li J., Li Y., Liu Y., et al. Fibroblast Growth Factor 21 Ameliorates Nav1.5 and Kir2.1 Channel Dysregulation in Human AC16 Cardiomyocytes // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. doi: 10.3389/fphar.2021.715466
39. Liu C., Schönte M., Zhou E., et al. Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis // *Cardiovasc Res.* 2022. Vol. 118, N 2. P. 489–502. doi: 10.1093/cvr/cvab076
40. Li J., Gong L., Zhang R., et al. Fibroblast growth factor 21 inhibited inflammation and fibrosis after myocardial infarction via EGR1 // *Eur J Pharmacol.* 2021. Vol. 910. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174470
41. Chen M., Zhong J., Wang Z., et al. Fibroblast Growth Factor 21 Protects Against Atrial Remodeling via Reducing Oxidative Stress // *Front Cardiovasc Med.* 2021. Vol. 8. doi: 10.3389/fcvm.2021.720581
42. Aleem M., Maqsood H., Younus S., et al. Fibroblast Growth Factor 21 and Its Association With Oxidative Stress and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus // *Cureus.* 2021. Vol. 13, N 9. P. e17723. doi: 10.7759/cureus.17723
43. Lin W., Zhang T., Zhou Y., et al. Advances in Biological Functions and Clinical Studies of FGF21 // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021. Vol. 14. P. 3281–3290. doi: 10.2147/dms.s317096
44. Balboa-Vásquez J., Domínguez-Reyes A., Escandón-San Martín Y., et al. Relación del factor de crecimiento de fibroblastos 21 con indicadores de masa y función muscular en personas mayores con sobrepeso u obesidad. Estudio exploratorio // *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2021. Vol. 56, N 2. P. 81–86. doi: 10.1016/j.regg.2020.11.004
45. Ren F., Huang J., Dai T., Gan F. Retrospective analysis of factors associated with serum levels of fibroblast growth factor-21 in patients with diabetes // *Ann Palliat Med.* 2021. Vol. 10, N 3. P. 3258–3266. doi: 10.21037/apm-21-525
46. Durnwald C., Mele L., Landon M.B., et al. Fibroblast Growth Factor 21 and Metabolic Dysfunction in Women with a Prior Glucose-Intolerant Pregnancy // *Am J Perinatol.* 2020. Vol. 38, N 13. P. 1380–1385. doi: 10.1055/s-0040-1712966

47. Huang S.-Y., Wu D.-A., Tsai J.-P., Hsu B.-G. Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 Are Positively Associated with Aortic Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 7. doi: 10.3390/ijerph18073434
48. Huang Z., Xu A., Cheung B.M.Y. The Potential Role of Fibroblast Growth Factor 21 in Lipid Metabolism and Hypertension // *Curr Hypertens Rep*. 2017. Vol. 19, N 4. doi: 10.1007/s11906-017-0730-5
49. Zhang Y., Yan J., Yang N., et al. High-Level Serum Fibroblast Growth Factor 21 Concentration Is Closely Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. doi: 10.3389/fcvm.2021.705273
50. Ong K.-L., Januszewski A.S., O'Connell R., et al. The relationship of fibroblast growth factor 21 with cardiovascular outcome events in the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study // *Diabetologia*. 2014. Vol. 58, N 3. P. 464–473. doi: 10.1007/s00125-014-3458-7
51. Gan F., Huang J., Dai T., et al. Serum level of fibroblast growth factor 21 predicts long-term prognosis in patients with both diabetes mellitus and coronary artery calcification // *Ann Palliat Med*. 2020. Vol. 9, N 2. P. 368–374. doi: 10.21037/apm.2020.03.28
52. Haberk M., Machnik G., Kowalówka A., et al. Epicardial, pericardial and perivascular fat quantity, genes expression and serum cytokines in coronary artery disease and diabetes // *Pol Arch Intern Med*. 2019. doi: 10.20452/pamw.14961
53. Gu L., Jiang W., Zheng R., et al. Fibroblast Growth Factor 21 Correlates with the Prognosis of Dilated Cardiomyopathy // *Cardiology*. 2021. Vol. 146, N 1. P. 27–33. doi: 10.1159/000509239
54. İanoş R.D., 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*. 2021. Vol. 11, N 9. P. doi: 10.3390/diagnostics11091577
55. Chou R.-H., Huang P.-H., Hsu C.-Y., et al. Circulating Fibroblast Growth Factor 21 is Associated with Diastolic Dysfunction in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6, N 1. P. doi: 10.1038/srep33953
56. Chen H., Lu N., Zheng M. A high circulating FGF21 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction // *Am J Transl Res*. 2018. Vol. 10, N 9. P. 2958–2966
57. Gu L., Jiang W., Qian H., et al. Elevated serum FGF21 predicts the major adverse cardiovascular events in STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention // *PeerJ*. 2021. Vol. 9, N P. doi: 10.7717/peerj.12235
58. Xu A., Zhang W., Chu S., et al. Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 is Independently Associated with Acute Myocardial Infarction // *PloS One*. 2015. Vol. 10, N 6. P. doi: 10.1371/journal.pone.0129791
59. Han X., Chen C., Cheng G., et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are increased in atrial fibrillation patients // *Cytokine*. 2015. Vol. 73, N 1. P. 176–180. doi: 10.1016/j.cyt.2015.02.019
60. Basurto L., Gregory M.A., Hernández S.B., et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women // *Exp Gerontol*. 2019. Vol. 124. doi: 10.1016/j.exger.2019.05.013
61. Прошай Г.А, Дударенко С.В, Парцерняк А.С, и др. Фактор роста фибробластов 21 с позиции перспективного маркера метаболических нарушений и преждевременного старения при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого и среднего возраста // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2020. Т. 4, № 2. С. 1002–1005.
62. Алиева А.М, Резник Е.В, Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

REFERENCES

1. Lin W, Zhang T, Zhou Y, et al. Advances in Biological Functions and Clinical Studies of FGF21. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:3281–3290. doi: 10.2147/dmso.s317096
2. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR α 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
3. Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroja F. FGF21 and Cardiac Physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6. doi: 10.3389/fendo.2015.00133
4. Kokkinos J, Tang S, Rye K-A, Ong KL. The role of fibroblast growth factor 21 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;257:259–265. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.033
5. 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
6. Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Commun*. 2013;4(1). doi: 10.1038/ncomms3019
7. 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
8. Liu SQ, Roberts D, Kharitonov A, et al. Endocrine Protection of Ischemic Myocardium by FGF21 from the Liver and Adipose Tissue. *Sci Rep*. 2013;3(1). doi: 10.1038/srep02767
9. 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):124–130. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.081
10. Aubert G, Vega RB, Kelly DP. Perturbations in the gene regulatory pathways controlling mitochondrial energy production in the failing heart. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(4):840–847. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.08.015
11. Lehman JJ, Kelly DP. Transcriptional Activation Of Energy Metabolic Switches In The Developing And Hypertrophied Heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(4):339–345. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03655.x
12. Schilling J, Lai L, Sambandam N, et al. Toll-Like Receptor-Mediated Inflammatory Signaling Reprograms Cardiac Energy Metabolism by Repressing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 Signaling. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):474–482. doi: 10.1161/circheartfailure.110.959833

13. Álvarez-Guardia D, Palomer X, Coll T, et al. The p65 subunit of NF- κ B binds to PGC-1 α , linking inflammation and metabolic disturbances in cardiac cells. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):449–458. doi: 10.1093/cvr/cvq080
14. Stachowiak EK, Fang X, Myers J, et al. cAMP-induced differentiation of human neuronal progenitor cells is mediated by nuclear fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1). *J Neurochem*. 2003;84(6):1296–1312. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01624.x
15. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1 *Cardiovasc Res*. 2008;79(2):208–217. doi: 10.1093/cvr/cvn098
16. Eisele PS, Salatino S, Sobek J, et al. The Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Coactivator 1 α/β (PGC-1) Coactivators Repress the Transcriptional Activity of NF- κ B in Skeletal Muscle Cells. *J Biol Chem*. 2013;288(4):2246–2260. doi: 10.1074/jbc.M112.375253
17. Brahma MK, Adam RC, Pollak NM, et al. Fibroblast growth factor 21 is induced upon cardiac stress and alters cardiac lipid homeostasis. *J Lipid Res*. 2014;55(11):2229–2241. doi: 10.1194/jlr.M044784
18. Gaich G, Chien Jenny Y, Fu H, 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
19. Keipert S, Lutter D, Schroeder BO, et al. Endogenous FGF21-signaling controls paradoxical obesity resistance of UCP1-deficient mice. *Nat Commun*. 2020;11(1). doi: 10.1038/s41467-019-14069-2
20. Villarroya J, Flachs P, Redondo-Angulo I, et al. Fibroblast Growth Factor-21 and the Beneficial Effects of Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Lipids*. 2014;49(11):1081–1089. doi: 10.1007/s11745-014-3948-x
21. Gallego-Escuredo JM, Gómez-Ambrosi J, Catalan V, et al. Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients. *Int J Obes (Lond)*. 2014;39(1):121–129. doi: 10.1038/ijo.2014.76
22. Villarroya F, Caelles C, Giral M, et al. TNF- α Represses β -Klotho Expression and Impairs FGF21 Action in Adipose Cells: Involvement of JNK1 in the FGF21 Pathway. *Endocrinology*. 2012;153(9):4238–4245. doi: 10.1210/en.2012-1193
23. Hirsch E, Patel V, Adya R, et al. Novel Insights into the Cardio-Protective Effects of FGF21 in Lean and Obese Rat Hearts. *PLoS One*. 2014;9(2). doi: 10.1371/journal.pone.0087102
24. Yan X, Chen J, Zhang C, et al. FGF 21 deletion exacerbates diabetic cardiomyopathy by aggravating cardiac lipid accumulation. *J Cell Mol Med*. 2015;19(7):1557–1568. doi: 10.1111/jcmm.12530
25. Zhang C, Huang Z, Gu J, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway. *Diabetologia*. 2015;58(8):1937–1948. doi: 10.1007/s00125-015-3630-8
26. Liu SQ. Liver cell-mediated alleviation of acute ischemic myocardial injury. *Front Biosci*. 2010;E2(2):711–724. doi: 10.2741/e131
27. Liu SQ, Tefft BJ, Roberts DT, et al. Cardioprotective proteins up-regulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(12):H1446–H1458. doi: 10.1152/ajpheart.00362.2012
28. Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med*. 2012;19(1):83–92. doi: 10.1038/nm.3014
29. Ribas F, Villarroya J, Hondares E, et al. FGF21 expression and release in muscle cells: involvement of MyoD and regulation by mitochondria-driven signalling. *Biochem J*. 2014;463(2):191–199. doi: 10.1042/bj20140403
30. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Is Induced in Human Skeletal Muscles by Hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2009;58(12):2797–2801. doi: 10.2337/db09-0713
31. Tynnismaa H, Carroll CJ, Raimundo N, et al. Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response. *Hum Mol Genet*. 2010;19(20):3948–3958. doi: 10.1093/hmg/ddq310
32. Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):806–818. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70155-7
33. Dogan Sukru A, Pujol C, Maiti P, et al. Tissue-Specific Loss of DARS2 Activates Stress Responses Independently of Respiratory Chain Deficiency in the Heart. *Cell Metab*. 2014;19(3):458–469. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.004
34. Di Lisa F, Itoh N. Cardiac Fgf21 synthesis and release: an autocrine loop for boosting up antioxidant defenses in failing hearts. *Cardiovasc Res*. 2015;106(1):1–3. doi: 10.1093/cvr/cvv050
35. Redondo-Angulo I, Mas-Stachurska A, Sitges M, et al. Fgf21 is required for cardiac remodeling in pregnancy. *Cardiovasc Res*. 2017;113(13):1574–1584. doi: 10.1093/cvr/cvx088
36. Cui Y, Giesy SL, Hassan M, et al. Hepatic FGF21 production is increased in late pregnancy in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(3):R290–R298. doi: 10.1152/ajpregu.00554.2013
37. Redondo-Angulo I, Planavila A, Giral M, Villarroya F. Involvement of fibroblast growth factor-21 in gestation-induced cardiac hypertrophy. *Eur Heart J*. 2014;35(suppl 1):513–850. doi: 10.1093/eurheartj/ehu324
38. Li J, Li Y, Liu Y, et al. Fibroblast Growth Factor 21 Ameliorates Nav1.5 and Kir2.1 Channel Dysregulation in Human AC16 Cardiomyocytes. *Front Pharmacol*. 2021;12. doi: 10.3389/fphar.2021.715466
39. Liu C, Schöнке M, Zhou E, et al. Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2022;118(2):489–502. doi: 10.1093/cvr/cvab076
40. Li J, Gong L, Zhang R, et al. Fibroblast growth factor 21 inhibited inflammation and fibrosis after myocardial infarction via EGR1. *Eur J Pharmacol*. 2021;910. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174470
41. Chen M, Zhong J, Wang Z, et al. Fibroblast Growth Factor 21 Protects Against Atrial Remodeling via Reducing Oxidative Stress. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi: 10.3389/fcvm.2021.720581
42. Aleem M, Maqsood H, Younus S, et al. Fibroblast Growth Factor 21 and Its Association With Oxidative Stress and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2021;13(9):e17723. doi: 10.7759/cureus.17723
43. Lin W, Zhang T, Zhou Y, et al. Advances in Biological Functions and Clinical Studies of FGF21. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:3281–3290. doi: 10.2147/dmso.s317096
44. Balboa-Vásquez J, Domínguez-Reyes A, Escandón-San Martín Y, et al. Relación del factor de crecimiento de fibroblastos 21 con indicadores de masa y función muscular en personas mayores con sobrepeso u obesidad. Estudio exploratorio. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56(2):81–86. doi: 10.1016/j.regg.2020.11.004

45. Ren F, Huang J, Dai T, Gan F. Retrospective analysis of factors associated with serum levels of fibroblast growth factor-21 in patients with diabetes. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):3258–3266. doi: 10.21037/apm-21-525
46. Durnwald C, Mele L, Landon MB, et al. Fibroblast Growth Factor 21 and Metabolic Dysfunction in Women with a Prior Glucose-Intolerant Pregnancy. *Am J Perinatol*. 2020;38(13):1380–1385. doi: 10.1055/s-0040-1712966
47. Huang S-Y, Wu D-A, Tsai J-P, Hsu B-G. Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 Are Positively Associated with Aortic Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7). doi: 10.3390/ijerph18073434
48. Huang Z, Xu A, Cheung BM. The Potential Role of Fibroblast Growth Factor 21 in Lipid Metabolism and Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2017;19(4). doi: 10.1007/s11906-017-0730-5
49. Zhang Y, Yan J, Yang N, et al. High-Level Serum Fibroblast Growth Factor 21 Concentration Is Closely Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi: 10.3389/fcvm.2021.705273
50. Ong K-L, Januszewski AS, O'Connell R, et al. The relationship of fibroblast growth factor 21 with cardiovascular outcome events in the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study. *Diabetologia*. 2014;58(3):464–473. doi: 10.1007/s00125-014-3458-7
51. Gan F, Huang J, Dai T, et al. Serum level of fibroblast growth factor 21 predicts long-term prognosis in patients with both diabetes mellitus and coronary artery calcification. *Ann Palliat Med*. 2020;9(2):368–374. doi: 10.21037/apm.2020.03.28
52. Haberka M, Machnik G, Kowalówka A, et al. Epicardial, pericardial and perivascular fat quantity, genes expression and serum cytokines in coronary artery disease and diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2019. doi: 10.20452/pamw.14961
53. Gu L, Jiang W, Zheng R, et al. Fibroblast Growth Factor 21 Correlates with the Prognosis of Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2021;146(1):27–33. doi: 10.1159/000509239
54. 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*. 2021;11(9). doi: 10.3390/diagnostics11091577
55. Chou R-H, Huang P-H, Hsu C-Y, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor 21 is Associated with Diastolic Dysfunction in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Sci Rep*. 2016;6(1). doi: 10.1038/srep33953
56. Chen H, Lu N, Zheng M. A high circulating FGF21 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2018;10(9):2958–2966
57. Gu L, Jiang W, Qian H, et al. Elevated serum FGF21 predicts the major adverse cardiovascular events in STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention. *PeerJ*. 2021;9. doi: 10.7717/peerj.12235
58. Xu A, Zhang W, Chu S, et al. Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 Is Independently Associated with Acute Myocardial Infarction. *PloS One*. 2015;10(6). doi: 10.1371/journal.pone.0129791
59. Han X, Chen C, Cheng G, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are increased in atrial fibrillation patients. *Cytokine*. 2015;73(1):176–180. doi: 10.1016/j.cyt.2015.02.019
60. Basurto L, Gregory MA, Hernández SB, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women. *Exp Gerontol*. 2019;124. doi: 10.1016/j.exger.2019.05.013
61. Proshai GA, Dudarenko SV, Partsernyak AS, et al. Fibroblast growth factor 21 from the perspective of a promising marker of metabolic disorders and premature aging in polymorbid cardiovascular pathology in young and middle-aged people. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2020;4(2):1002–1005. (In Russ).
62. Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical Value of Blood Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

ОБ АВТОРАХ

***Алиева Амина Магомедовна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, улица Островитянова д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>,
SPIN-код: 2749-6427, e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Ирина Евгеньевна Байкова, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>,
SPIN-код: 3054-8884, e-mail: 1498553@mail.ru

Резник Елена Владимировна, д. м. н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>,
ResearcherID: N-6856-2016, SPIN code: 3494-9080,
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Валиев Рамиз Камрадинович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-16133716>,
SPIN-код: 2855-286, e-mail: radiosurgery@bk.ru

Ахматов Ислам Заурбекович;
e-mail: ballard@internet.ru

AUTHORS INFO

***Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
SPIN code: 2749-6427, e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Irina E. Baikova, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>,
SPIN code: 3054-8884, e-mail: 1498553@mail.ru

Elena V. Reznik, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>,
ResearcherID: N-6856-2016, SPIN code: 3494-9080,
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Ramiz K. Valiev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>,
SPIN code: 2855-286, e-mail: radiosurgery@bk.ru

Islam Z. Akhmatov,
e-mail: ballard@internet.ru

Аракелян Роза Арамовна;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>,e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru**Сарыев Мухамметсахет Нурбердиевич;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>,e-mail: mishamoff@gmail.com**Никитин Игорь Геннадиевич, д. м. н., профессор;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>,e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru**Roza A. Arakelyan;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>,e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru**Mukhammetsakhet N. Saryev;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>,e-mail: mishamoff@gmail.com**Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>,e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author