

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-8

УДК 616-053

Взаимосвязь между фактором роста фибробластов 21 (FGF-21) и клинико-лабораторными показателями у пациенток гериатрического профиля с ревматоидным артритом

Ю.Р. Ахвердян , Е.В. Папичев , Б.В. Заводовский ,
Ю.В. Полякова , Л.Е. Сивордова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», ул. Землячки, д. 76, г. Волгоград, 400138, Российская Федерация
Автор для переписки: Ю.Р. Ахвердян (*doctor_2001@mail.ru*)

Резюме

Актуальность: Известно, что системный уровень FGF-21 связан с ожирением и воспалительными цитокинами, а также со снижением функционального состояния при ревматоидном артрите (РА). Возможно моделирование тяжести течения РА у мышей путем введения экзогенного FGF-21. Все эти факты свидетельствуют о важной роли FGF-21 в прогрессировании данного заболевания. Известно, что концентрация FGF-21 в сыворотке крови положительно коррелирует с возрастом. Учитывая связь между FGF-21, метаболическими изменениями и наличием хронического воспаления, можно предположить наличие определенных корреляций у пожилых пациентов с РА. **Цель исследования:** Изучить взаимосвязи между уровнем FGF-21 сыворотки крови и клинико-лабораторными показателями у пожилых пациенток с ревматоидным артритом. **Материалы и методы:** Под нашим наблюдением находилось 88 женщин с верифицированным диагнозом РА, средний возраст пациенток составил $67,3 \pm 4,8$ (60,7-74,5) лет. Активность болезни по DAS 28 составила $3,52 \pm 1,14$ (3,28-3,76) баллов. Базисная терапия больных РА соответствовала клиническим рекомендациям. **Результаты:** Была выявлена положительная корреляция между системным уровнем FGF-21 и весом, а также ИМТ ($p < 0,0001$), отрицательная корреляция с длительностью течения РА ($\rho = -0,22$; $p = 0,041$). Также обнаружена взаимосвязь между уровнем FGF-21 и наличием сахарного диабета 2-го типа ($p = 0,027$). Других корреляций с коморбидными состояниями, в том числе с наличием остеопороза и остеопоротических переломов, выявлено не было. Выявлено, что уровень FGF-21 в сыворотке крови был достоверно выше у пациенток, принимающих глюкокортикостероиды на момент исследования ($p = 0,001$). **Заключение:**

Дальнейшее изучение значения FGF-21 у пациентов с РА открывает широкие перспективы для использования данного миокина в качестве лекарственного средства или терапевтической мишени.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов; FGF-21; инсулинорезистентность; метаболический синдром; ревматоидный артрит

Для цитирования: Ахвердян ЮР, Папичев ЕВ, Заводовский БВ, и др. Взаимосвязь между фактором роста фибробластов 21 (FGF-21) и клинико-лабораторными показателями у пациенток гериатрического профиля с ревматоидным артритом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(2):303-315. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-8

The relationship between fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and clinical and laboratory parameters in geriatric patients with rheumatoid arthritis

Yury R. Akhverdyan , Eugene V. Papichev , Boris V. Zavadovsky ,
Yulia V. Polyakova , Larissa E. Seewordova 

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology,
76 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia

Corresponding author: Yury R. Akhverdyan (*doctor_2001@mail.ru*)

Abstract

Background: Systemic FGF-21 levels are known to be associated with obesity and inflammatory cytokines, and with reduced functional status in rheumatoid arthritis (RA). It is possible to model the severity of RA in mice by administering exogenous FGF-21. All these facts indicate an important role of FGF-21 in the progression of this disease. It is known that the concentration of FGF-21 in blood serum is positively correlated with age. Given the association between FGF-21, metabolic changes, and the presence of chronic inflammation, certain correlations can be hypothesized in older RA patients. **The aim of the study:** To study the relationship between serum FGF-21 levels and clinical and laboratory parameters in elderly patients with rheumatoid arthritis. **Materials and methods:** We observed 88 women with a verified diagnosis of RA; the average age of the patients was 67.4±6.9 (61.7-73.4) years. Disease activity according to DAS 28 was 3.52±1.14 (3.28-3.76) points. Basic therapy for patients with RA complied with clinical recommendations. **Results:** A positive correlation was found between the systemic level of FGF-21 and weight, as well as BMI ($p<0.0001$), and a negative correlation with the duration of RA ($\rho=-0.22$; $p=0.041$). A relationship was also found between the level of FGF-21 and the presence of type 2 diabetes mellitus ($p=0.027$). There were no other correlations with comorbid conditions, including the presence of osteoporosis and osteoporetic fractures. It was found that the level of FGF-21 in the blood serum was significantly higher in patients taking glucocorticosteroids at the time of the study ($p=0.001$). **Conclusion:** Further study of the significance of FGF-21 in patients with RA opens up broad prospects for the use of this myokine as a drug or therapeutic target.

Keywords: fibroblast growth factor; FGF-21; insulin resistance; metabolic syndrome; rheumatoid arthritis

For citation: Akhverdyan YuR, Papichev EV, Zavodovsky BV, et al. The relationship between fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and clinical and laboratory parameters in geriatric patients with rheumatoid arthritis. *Research Results in Biomedicine*. 2026;12(2):303-315. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-8

Введение. На сегодняшний день известно, что скелетные мышцы являются источником миокинов, которые осуществляют связь между различными органами и системами организма, с целью адаптации метаболизма к различным изменяющимся условиям окружающей среды [1, 2]. Фактор роста фибробластов 21 (FGF-21) представляет собой миокин из семейства FGF, который действует как эндокринный гормон и регулятор обмена веществ. Хотя точные мишени FGF-21 до сих пор изучены недостаточно, есть доказательства того, что FGF-21 играет важную роль в реакции организма на метаболический стресс, которая включает в себя множество физиологических реакций на различных уровнях, изменяющих метаболические процессы в организме. Данные реакции возникают в ответ на голодание, недоедание, ожирение, недостаток аминокислот, митохондриальные дисфункции и физические упражнения [3, 4]. Несколько исследований доказали, что FGF-21 стимулирует окисление жирных кислот, выработку кетоновых тел и ингибирование липогенеза, вызывает обратное развитие стеатоза печени [5, 6], может ингибировать кальцификацию сосудов [7]. Существующие надежды на терапию на основе FGF-21 основаны на многочисленных исследованиях, как на животных, так и на различных группах пациентов, в которых экзогенный FGF-21 в фармакологических концентрациях индуцирует мощное снижение уровня глюкозы в крови, улучшает чувствительность к инсулину и усиливает функцию и массу бета-клеток поджелудочной железы [8, 9]. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор остается неясной связь между уровнями циркулирующего FGF-21 и развитием сердечно-сосудистых заболеваний,

поскольку различными авторами были получены противоречивые результаты. В более ранних исследованиях показано, что уровень FGF-21 в сыворотке крови был повышен у пациентов с атеросклерозом или ишемической болезнью сердца, тогда как в ряде других исследований данная связь обнаружена не была [10]. Более высокие уровни FGF-21 в плазме связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов из группы высокого риска, получающих статины. Показано, что более высокие дозы аторвастатина связаны со снижением уровня FGF-21 [11]. Таким образом, FGF21 представляет определенную ценность в прогнозировании риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих статины. Также известно, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа повышена концентрация системного FGF-21, но еще предстоит выяснить, может ли он предсказать возникновение сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и у пациентов без сахарного диабета.

Многие авторы указывают на достаточно противоречивую и даже негативную роль FGF-21 при целом ряде заболеваний. В частности, высокая концентрация FGF-21 в сыворотке крови коррелировала с высоким уровнем смертности у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [12], кроме того, высокий уровень FGF-21 в сыворотке крови был признан независимым предиктором ишемической болезни сердца [13]. Наличие высокого уровня FGF-21 в сыворотке крови в сочетании с фактором роста/дифференцировки 15 (Growth differentiation factor 15, GDF15) и гуманином, которые считаются маркерами окислительного стресса и воспаления, является предиктором заболеваемости и

смертности [14]. Известно, что концентрация FGF-21 в сыворотке крови положительно и значимо коррелирует с возрастом [14]. На сегодняшний день существует достаточно большое количество исследований, посвященных роли FGF-21 в развитии различной патологии у пожилых пациентов. Это совершенно логично, поскольку для данной группы пациентов крайне актуальны нарушения липидного, углеводного обмена, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология и целый ряд других нарушений, которые могут быть связаны с FGF-21. Например, ряд исследователей указывает на возможную связь повышенного уровня FGF-21 и атеросклероза сонных артерий у пожилых пациентов [15], а также с наличием когнитивных расстройств [16]. Также отмечается более высокий уровень FGF-21 в крови у пожилых пациентов с кахексией [17]. С другой стороны, показано, что FGF-21 является регулятором окислительного стресса, контролируя липидный и энергетический обмен, а также метаболические параметры сыворотки, может снижать у пожилых пациентов гипергликемию и дислипидемию, смягчать сердечно-сосудистые заболевания и регулировать окислительный стресс [15, 18]. Все это свидетельствует о важной, но в то же время неоднозначной роли FGF-21 в метаболических процессах и необходимости ее дальнейшего изучения. Открытие того, что FGF-21 регулирует метаболизм глюкозы и липидов, предотвращает ожирение и резистентность к инсулину у мышей и людей сделало его многообещающей терапевтической мишенью для коррекции метаболических заболеваний и снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии [19]. Ряд препаратов на основе FGF-21 уже внедрен в клиническую практику.

В доступной нам литературе крайне мало исследований, посвященных изучению взаимосвязи уровня FGF-21 и показателей углеводного обмена у пожилых пациентов с имеющимся

хроническим воспалением, например, ревматоидным артритом (РА). Многие из имеющихся фактов также достаточно противоречивы. Известно, что уровень FGF-21 связан с ожирением и воспалительными цитокинами, а также со снижением функционального состояния при РА [20]. В другом исследовании у пожилых пациентов с РА выявлено, что высокий уровень С-реактивного белка ассоциирован с более высоким уровнем FGF-21 [21]. В то же время, возможно моделирование и снижение тяжести течения РА у мышей путем введения экзогенного FGF-21 [22]. Также известно, что более высокий уровень FGF-21 был связан с мужским полом, нечерной расой, курением, более высоким индексом массы тела (ИМТ), более высокими показателями DAS28 и MD-NAQ, наличием ревматоидных узелков, более высокой частотой серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ), большей продолжительностью заболевания и более низким уровнем метотрексата и гидроксихлорохина [23]. У лиц с более высоким уровнем FGF-21 также было больше сопутствующих заболеваний и чаще встречались сердечная недостаточность, а также коморбидные состояния: ХОБЛ/бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертония, гиперлипидемия, заболевания печени и новообразования, однако более высокий уровень FGF-21 был связан с более низким риском инфарктов на фоне ИБС [23]. Все эти факты свидетельствуют о важной роли FGF-21 в прогрессировании РА. Учитывая связь между FGF-21, метаболическими изменениями и наличием хронического воспаления, можно предположить наличие определенных корреляций у пожилых пациентов с РА. Учитывая вышеизложенные факты, мы считаем актуальным изучение роли FGF-21 в данной группе пациентов.

Цель исследования. Изучить взаимосвязи между уровнем FGF-21 сыворотки крови и клинико-лабораторными показателями у пожилых пациенток с ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе ФГБНУ «НИИ Клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского», все пациенты проживали на территории Волгоградской области. Под нашим наблюдением находилось 88 женщин с верифицированным диагнозом РА. Критерием включения в исследование являлся диагноз РА, который устанавливался на основании клинической классификации EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) и возраст 60 лет и старше. Критериями исключения являлись травмы или оперативные вмешательства за последние 3 месяца, наличие онкологических заболеваний, наличие декомпенсированных состояний. Учитывая, что РА страдают в большинстве случаев женщины, мужчины в исследование включены не были, с целью исключения влияния пола на возможные имеющиеся корреляции.

Средний возраст пациенток составил $67,3 \pm 4,8$ (60,7-74,5) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 28,5 [24,1-32,3] кг/м², длительность течения РА была 10,0 [4,5-17,0] лет, РФ выявлен у 64 (72,7%) пациенток, АЦЦП – у 59 (67%) больных. Наличие суставных эрозий диагностировано в 62 (70,4%) случаев. По клинической стадии заболевания пациентки разделились следующим образом: ранняя стадия – 12 (13,6%), развернутая – 31 (35,2%), поздняя – 45 (51,1%) пациенток. Рентгеновская стадия I диагностирована у 8 (9,1%) пациенток, II – 34 (38,6%), III – 42 (47,7%), IV – 4 (4,5%) пациенток.

Активность болезни по DAS 28 составила $3,52 \pm 1,14$ (3,28-3,76) баллов. У 41 (46,6%) пациенток РА был осложнен остеопорозом, 14 (15,9%) больных страдали вторичным остеоартритом, 17 (19,3%) имели анемию хронического воспалительного генеза, у одной пациентки (1,37%) был диагностирован аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей,

сахарным диабетом 2-го типа (СД) страдали 8 пациенток (9,1%). У ряда пациенток имелись внесуставные проявления РА: ревматоидный узелки, генерализованная амиотрофия, лимфаденопатия, кожный васкулит. Согласно экспресс-оценке когнитивных способностей Rapid Cognitive Screen (RCS) пациентки распределились следующим образом: норма – 61 (69,3%) пациенток, умеренное когнитивное расстройство – 27 (30,7%) пациенток, деменция – 0 (0%) больных. Скрининг статуса питания SNAQ не выявил пациенток со значительным риском снижения массы тела на 5% на протяжении ближайших 6 месяцев. Традиционные шкалы оценки риска падений Морсе, опросник SARC-F для скрининга саркопении, шкала FRAIL и их аналоги не использовались, поскольку имеющиеся у пациентов затруднения могут быть связаны с основным заболеванием (РА).

Базисная терапия больных РА соответствовала клиническим рекомендациям. Число пациенток принимающих ГКС (глюкокортикостероиды) во время исследования составило 57 (64,8%) человек, средняя доза ГКС 8,0 [5,0-10,0] мг, продолжительность терапии ГКС – 24 [6,0-65,0] мес. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А. Б. Зборовского» от 29.04.2022 г., протокол №1. Всем пациентам проводилось стандартное клинко-лабораторное обследование. Уровень FGF-21 определялся с помощью набора RD191108200R Human FGF-21 ELISA предназначен для количественного определения фактора роста фибробластов 21 человека. Согласно инструкции, нормальные значения для женщин 50-84 лет были в пределах $322,3 \pm 337,3$ (65,3-1209,8) пг/мл.

Статистическая обработка данных включала определение нормальности

распределения данных методом анализа гистограмм, проведения теста Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Показатели подверженные нормальному распределению представлены в форме $M \pm SD$ (95% ДИ), ненормальному – $Me [Q1-Q3]$. Достоверность различия средних величин ненормально распределенных показателей проводилась с использованием межгруппового анализа (тест Манна-

Уитни, Z-критерий, аналог критерия Стьюдента (t) для непараметрических данных), а также с помощью корреляции Спирмена (ρ). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Нами были исследованы возможные корреляции уровня FGF-21 в сыворотке крови пациентов с РА и конституциональными факторами (возраст, вес, рост, ИМТ, Табл. 1).

Таблица 1
Взаимосвязь между конституциональными факторами и уровнем FGF-21

Table 1

Relationship between constitutional factors and FGF-21 levels

Фактор	Корреляция
Возраст	$\rho=0,20$; $p=0,057$
Вес	$\rho=0,56$; $p<0,0001$
Рост	$\rho=-0,17$; $p=0,118$
ИМТ	$\rho=0,59$; $p<0,0001$

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод о наличии положительной корреляции у пациенток с РА между концентрацией FGF-21 и весом, а также ИМТ ($p < 0,0001$). Также близка к статистически достоверной корреляция

уровня FGF-21 с возрастом ($p=0,057$).

Далее мы провели внутригрупповой анализ различия медиан FGF-21 в зависимости от клинико-лабораторных характеристик РА (Табл. 2) и коморбидных состояний (Табл. 3).

Таблица 2
Взаимосвязь между уровнем FGF-21 и клинико-лабораторными характеристиками РА

Table 2

Relationship between FGF-21 level and clinical and laboratory characteristics of RA

Клинико-лабораторные характеристики РА	Корреляции
Длительность РА	$\rho=-0,22$; $p=0,041$
РФ	$\rho=0,15$; $p=0,174$
АЦЦП	$\rho=-0,09$; $p=0,416$
DAS 28	$\rho=0,07$; $p=0,531$
ЧБС (число болезненных суставов)	$\rho=-0,04$; $p=0,732$
ЧПС (число припухших суставов)	$\rho=0,02$; $p=0,883$
ВАШ (Визуально Аналоговая Шкала)	$\rho=-0,02$; $p=0,862$
СРБ	$\rho=0,12$; $p=0,253$
Доза ГКС на момент обследования	$\rho=0,16$; $p=0,223$
Кумулятивная доза ГКС	$\rho=0,06$; $p=0,589$
Длительность приема ГКС	$\rho=-0,01$; $p=0,905$
Средняя годовая доза ГКС	$\rho=0,14$; $p=0,244$

Согласно данным таблицы 2, имеется отрицательная корреляция между уровнем FGF-21 и длительностью течения РА ($\rho=-0,22$; $p=0,041$). Данные, приведенные в таблице 3 свидетельствуют о том, что у пациенток с СД 2-го типа средний уровень

FGF-21 статистически значимо выше, чем у пациенток, не страдающих СД 2-го типа (1668 и 738,0 пг/мл соответственно, $p=0,027$). Более того, средний уровень FGF-21 у пациенток с РА, имеющих СД, превышал нормальные значения

(65,3-1209,8 пг/мл). Других корреляций уровня FGF-21, в том числе с наличием

остеопороза и остеопоротическими переломами, выявлено не было.

Таблица 3

Взаимосвязь между уровнем FGF-21 и коморбидными состояниями

Table 3

Relationship between the level of FGF-21 and comorbid conditions

Коморбидность (n) Да (67) Нет (21)	Z=0,909; p=0,363 812,3 [318,1-1473,3] 731,4 [219,9-1303,2]
Сахарный диабет (n) Да (8) Нет (80)	Z=-2,21; p=0,027 1668,1 [1139,0-2283,8] 738,0 [300,1-1249,3]
Гипертоническая болезнь (n) Да 58 Нет 30	Z=1,298; p=0,194 816,5 [398,4-1514,3] 705,3 [283,8-1248,8]
Инсульт (n) Да 3 Нет 85	Z=-0,712; p=0,476 1235,9 [612,9-1497,3] 782,5 [303,3-1340,1]
ИБС (n) Да 15 Нет 73	Z=-1,015; p=0,310 1194,1 [311,0-1538,2] 745,3 [303,4-1340,8]
Остеопороз (n) Да 41 Нет 47	Z=0,910; p=0,363 763,6 [259,5-1250,2] 791,4 [398,0-1799,7]
Остеопоротические переломы (n) Да 17 Нет 71	Z=0,835; p=0,404 687,5 [259,4-1277,6] 814,2 [326,7-1497,9]

Также мы выявили зависимость уровня FGF-21 от наличия приема ГКС: у пациенток, принимающих ГКС на момент исследования уровень FGF-21 в сыворотке

крови был статистически достоверно выше, чем у пациенток без ГКС (983,7 и 398,4 пг/мл соответственно, p=0,001). Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Взаимосвязь между уровнем FGF-21 и приемом ГКС

Table 4

Relationship between the level of FGF-21 and the use of corticosteroids

Принимают ГКС	Уровень FGF-21, пг/мл
Да (58 пациенток)	983,7 [556,2-1799,6]
Нет (30 пациенток)	398,4 [239,4-936,8] Z=3,25; p=0,001

Отметим, что зависимости концентрации FGF-21 от длительности приема ГКС, кумулятивной дозы или средней годовой дозы ГКС нами выявлено не было (таблица 1). В нашем исследовании у пожилых пациенток с РА мы выявили положительную корреляцию между концентрацией FGF-21 в сыворотке крови и весом, а также ИМТ. Данный факт легко объясним, учитывая, что жировая ткань является одной из первичных тканей-

мишеней для FGF-21. Также, на наш взгляд, логична и отрицательная корреляция между уровнем FGF-21 и длительностью течения РА. По мере прогрессирования РА, этап первоначального увеличения концентрации FGF-21, может переходить в следующий этап – снижение уровня FGF-21, что может свидетельствовать о срыве адаптационных возможностей организма. Мы не видим противоречия между полученными результатами и

литературными данными, которые свидетельствуют о том, что системная концентрация FGF-21 имеет положительную корреляцию с воспалительными цитокинами, а также с ухудшением функции суставов на фоне РА [20]. Вероятно, в ранние сроки развития РА, особенно в молодом возрасте, повышение концентрации FGF-21 можно рассматривать как компенсаторный фактор, направленный на нормализацию нарушений метаболизма. Однако, по мере прогрессирования, на поздних стадиях РА, особенно в пожилом возрасте, наступает декомпенсация адаптационных механизмов, что может сопровождаться снижением уровня FGF-21.

Кроме того, мы, как и другие авторы, не выявили корреляций с показателями тяжести заболевания и маркерами воспаления (DAS28, СРБ, РФ, АЦЦП). Также была обнаружена взаимосвязь между уровнем FGF-21 и наличием сахарного диабета 2-го типа. Полученные результаты совпадают с литературными данными, которые получены у групп пациентов более молодого возраста, а также у пациентов, не имеющих системных заболеваний соединительной ткани. FGF-21 оказывает положительное влияние на углеводный обмен, стимулируя усвоение глюкозы. С возрастом и по мере прогрессирования сахарного диабета системный уровень FGF-21 повышается, вероятно, это носит компенсаторный характер, данный механизм направлен на нормализацию метаболических нарушений. В дальнейшем, в силу ряда причин, которые на сегодняшний день изучены недостаточно, возможно стойкое повышение уровня FGF-21, что может происходить не только при СД, но и при целом ряде других патологических состояний. В подобных случаях, FGF-21 можно рассматривать как маркер прогрессирования заболевания.

Отдельного внимания заслуживает факт, что у пациенток, принимающих ГКС на момент исследования, уровень FGF-21 в сыворотке крови был достоверно выше,

чем у пациенток без ГКС-терапии. Однако, не было выявлено зависимости ни от длительности приема ГКС, ни от кумулятивной или средней годовой дозы ГКС. Существуют исследования, в которых получены противоположные результаты и показано достоверное снижение концентрации FGF-21 у пациентов с метаболическим синдромом на фоне терапии дексаметазоном [24]. Действительно, ГКС способны регулировать метаболизм FGF-21 [25], кроме того, FGF-21 может служить негативным регулятором костного метаболизма на фоне приема ГКС [26]. Однако, в нашем исследовании мы не выявили корреляций между уровнем FGF-21 и наличием остеопороза или остеопоротических переломами.

Согласно современным данным [27], экзогенное введение FGF-21 лабораторным мышам повышало уровень ГКС в плазме, вес надпочечников, а также экспрессию генов-мишеней глюкокортикоидных рецепторов. В другом исследовании было показано, что FGF-21 уменьшает побочные эффекты дексаметазона, а комбинация дексаметазон плюс FGF-21 оказалась более эффективной, чем дексаметазон или FGF-21, используемые по отдельности [28]. Возможным объяснением полученных нами результатов зависимости уровня FGF-21 от приема ГКС, может служить то, что повышение уровня FGF-21 происходит с целью возможной компенсации известных метаболических нарушений, которые происходят на фоне приема ГКС, в первую очередь, нарушений обмена глюкозы и липидов. Также можно предположить, что в какой-то степени, определенные противоречивые эффекты FGF-21 объясняются тем, что его действие является дозозависимым.

Заключение. На сегодняшний день можно считать доказанным утверждение, что биологическая роль FGF-21 заключается в защите организма от стрессовых факторов. Данный миокин определенно относится к молекулам, оказывающим выраженное системное

метаболическое влияние. Оценка роли FGF-21 достаточно сложна из-за разнообразия его метаболических функций в разных органах-мишенях. На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос, что является более перспективным: использование FGF-21 в качестве терапевтической молекулы, учитывая благотворное влияние на течение ряда метаболических процессов, или рациональнее блокировать FGF-21 с целью предотвращения развития и уменьшения прогрессирования заболеваний. Дальнейшее изучение значения FGF-21 у пациентов с РА открывает широкие перспективы для использования данного миокина в качестве лекарственного средства или терапевтической мишени.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Whitham M, Febbraio M. A. The ever-expanding myokinome: discovery challenges and therapeutic implications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15:719-729. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.153>
2. Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(11):654-667. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0386-0>
3. Lewis JE, Ebling FJP, Samms RJ, et al. Going back to the biology of FGF-21: New insights. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019;30(8):491-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.007>
4. Klierer SA, Mangelsdorf DJ. A dozen years of discovery: Insights into the physiology and

pharmacology of FGF-21. *Cell Metabolism*. 2019;29(2):246-253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.004>

5. Lewis JE, Monnier C, Marshall H, et al. Whole-body and adipose tissue-specific mechanisms underlying the metabolic effects of fibroblast growth factor 21 in the Siberian hamster. *Molecular Metabolism*. 2020;31:45-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.10.009>

6. Praktiknjo M, Djayadi N, Mohr R, et al. Fibroblast growth factor 21 is independently associated with severe hepatic steatosis in non-obese HIV-infected patients. *Liver International*. 2019;39(8):1514-1520. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14107>

7. Shi Y, Lu W, Hou Y, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates vascular calcification by inhibiting osteogenic transition in vitamin D3 plus nicotine-treated rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;495(4):2448-2455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.115>

8. Tan H, Yue T, Chen Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine. *International Journal of Biological Sciences*. 2023;19(1):66-88. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.73936>

9. Samms RJ, Lewis JE, Norton L, et al. FGF-21 is an insulin-dependent postprandial hormone in adult humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(10):3806-3813. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01257>

10. Wu L, Qian L, Zhang L, et al. Fibroblast growth factor 21 is related to atherosclerosis independent of nonalcoholic fatty liver disease and predicts atherosclerotic cardiovascular events. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(11):e015226. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015226>

11. Ong KL, Hui N, Januszewski AS, et al. High plasma FGF21 levels predicts major cardiovascular events in patients treated with atorvastatin (from the Treating to New Targets [TNT] Study). *Metabolism*. 2019;93:93-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.006>

12. Kohara M, Masuda T, Shiizaki K, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS ONE*. 2017;12:e0178971. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178971>

13. Lee CH, Woo YC, Chow WS, et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21

measurement in primary prevention of coronary heart disease among chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e005344. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005344>

14. Conte M, Ostan R, Fabbri C, et al. Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;74(5):600-607. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly153>

15. Bian J, Chen L, Li Q, et al. Relationship between Serum FGF-21 and vWF Expression and Carotid Atherosclerosis in Elderly Patients with Hypertension. *Journal of Healthcare Engineering*. 2022;2022:6777771. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/6777771>

16. Phrommintikul A, Sa-Nguanmoo P, Srietchwande J, et al. Factors associated with cognitive impairment in elderly versus nonelderly patients with metabolic syndrome: the different roles of FGF-21. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5174. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23550-9>

17. Franz K, Ost M, Otten L, et al. Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia. *Nutrition*. 2019;63-64:81-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

18. Zhao M, Jung Y, Jiang Z, et al. Regulation of energy metabolism by receptor tyrosine kinase ligands. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:354. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00354>

19. Staiger H, Keuper M, Berti L, et al. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocrine Reviews*. 2017;38(5):468-488. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00016>

20. Gould PW, Zemel BS, Taratuta EG, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor-21 Levels in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics, Body Composition, and Physical Functioning. *Journal of Rheumatology*. 2021;48(4):504-512. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200673>

21. Baker JF, Katz P, Weber DR, et al. Adipocytokines and Associations With Abnormal Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2023;75(3):616-624. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24790>

22. Opoku YK, Liu Z, Liu H, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Ameliorates Rheumatoid Arthritis by Maintaining Articular Integrity. *International Journal of Peptide Research*

and Therapeutics. 2020;26:651-659. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09872-w>

23. Federico LE, Johnson TM, England BR, et al. Circulating Adipokines and Associations With Incident Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2023;75(4):768-777. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24885>

24. Ebrahimi F, Urwyler SA, Betz MJ, et al. Effects of interleukin-1 antagonism and corticosteroids on fibroblast growth factor-21 in patients with metabolic syndrome. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7911. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87207-w>

25. Patel R, Bookout AL, Magomedova L, et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF-21 in a feed-forward loop. *Molecular Endocrinology*. 2015;29(2):213-223. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1259>

26. Guan Y, Huang J, Huanget S, et al. FGF-21 mediates corticosteroid-related bone mass loss through PPAR- γ . In: 2019 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). San Diego, CA, USA: IEEE; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1109/BIBM47256.2019.8983042>

27. Larson KR, Jayakrishnan D, Soto Sauza KA, et al. FGF-21 Induces Skeletal Muscle Atrophy and Increases Amino Acids in Female Mice: A Potential Role for Glucocorticoids. *Endocrinology*. 2024;165(3):bqae004. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bqae004>

28. Sun X, Xie YZ, Jiang YY, et al. FGF21 Enhances Therapeutic Efficacy and Reduces Side Effects of Dexamethasone in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Inflammation*. 2021;44(1):249-260. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01327-5>

References

1. Whitham M, Febbraio M. A. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15:719-729. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.153>

2. Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(11):654-667. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0386-0>

3. Lewis JE, Ebling FJP, Samms RJ, et al. Going back to the biology of FGF-21: New insights. *Trends in Endocrinology and*

- Metabolism. 2019;30(8):491-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.007>
4. Klierer SA, Mangelsdorf DJ. A dozen years of discovery: Insights into the physiology and pharmacology of FGF-21. *Cell Metabolism*. 2019;29(2):246-253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.004>
 5. Lewis JE, Monnier C, Marshall H, et al. Whole-body and adipose tissue-specific mechanisms underlying the metabolic effects of fibroblast growth factor 21 in the Siberian hamster. *Molecular Metabolism*. 2020;31:45-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.10.009>
 6. Praktijnjo M, Djayadi N, Mohr R, et al. Fibroblast growth factor 21 is independently associated with severe hepatic steatosis in non-obese HIV-infected patients. *Liver International*. 2019;39(8):1514-1520. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14107>
 7. Shi Y, Lu W, Hou Y, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates vascular calcification by inhibiting osteogenic transition in vitamin D3 plus nicotine-treated rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;495(4):2448-2455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.115>
 8. Tan H, Yue T, Chen Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine. *International Journal of Biological Sciences*. 2023;19(1):66-88. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.73936>
 9. Samms RJ, Lewis JE, Norton L, et al. FGF-21 is an insulin-dependent postprandial hormone in adult humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(10):3806-3813. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01257>
 10. Wu L, Qian L, Zhang L, et al. Fibroblast growth factor 21 is related to atherosclerosis independent of nonalcoholic fatty liver disease and predicts atherosclerotic cardiovascular events. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(11):e015226. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015226>
 11. Ong KL, Hui N, Januszewski AS, et al. High plasma FGF21 levels predicts major cardiovascular events in patients treated with atorvastatin (from the Treating to New Targets [TNT] Study). *Metabolism*. 2019;93:93-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.006>
 12. Kohara M, Masuda T, Shiizaki K, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS ONE*. 2017;12:e0178971. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178971>
 13. Lee CH, Woo YC, Chow WS, et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21 measurement in primary prevention of coronary heart disease among chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e005344. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005344>
 14. Conte M, Ostan R, Fabbri C, et al. Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;74(5):600-607. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly153>
 15. Bian J, Chen L, Li Q, et al. Relationship between Serum FGF-21 and vWF Expression and Carotid Atherosclerosis in Elderly Patients with Hypertension. *Journal of Healthcare Engineering*. 2022;2022:6777771. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/6777771>
 16. Phrommintikul A, Sa-Nguanmoo P, Sripetchwandee J, et al. Factors associated with cognitive impairment in elderly versus nonelderly patients with metabolic syndrome: the different roles of FGF-21. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5174. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23550-9>
 17. Franz K, Ost M, Otten L, et al. Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia. *Nutrition*. 2019;63-64:81-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>
 18. Zhao M, Jung Y, Jiang Z, et al. Regulation of energy metabolism by receptor tyrosine kinase ligands. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:354. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00354>
 19. Staiger H, Keuper M, Berti L, et al. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocrine Reviews*. 2017;38(5):468-488. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00016>
 20. Gould PW, Zemel BS, Taratuta EG, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor-21 Levels in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics, Body Composition, and Physical Functioning. *Journal of Rheumatology*. 2021;48(4):504-512. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200673>
 21. Baker JF, Katz P, Weber DR, et al. Adipocytokines and Associations With Abnormal Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2023;75(3):616-624. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24790>

22. Opoku YK, Liu Z, Liu H, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Ameliorates Rheumatoid Arthritis by Maintaining Articular Integrity. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2020;26:651-659. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09872-w>

23. Federico LE, Johnson TM, England BR, et al. Circulating Adipokines and Associations With Incident Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2023;75(4):768-777. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24885>

24. Ebrahimi F, Urwyler SA, Betz MJ, et al. Effects of interleukin-1 antagonism and corticosteroids on fibroblast growth factor-21 in patients with metabolic syndrome. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7911. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87207-w>

25. Patel R, Bookout AL, Magomedova L, et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF-21 in a feed-forward loop. *Molecular Endocrinology*. 2015;29(2):213-223. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1259>

26. Guan Y, Huang J, Huanget S, et al. FGF-21 mediates corticosteroid-related bone mass loss through PPAR- γ . In: 2019 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). San Diego, CA, USA: IEEE; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1109/BIBM47256.2019.8983042>

27. Larson KR, Jayakrishnan D, Soto Sauza KA, et al. FGF-21 Induces Skeletal Muscle Atrophy and Increases Amino Acids in Female Mice: A Potential Role for Glucocorticoids. *Endocrinology*. 2024;165(3):bqae004. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae004>

28. Sun X, Xie YZ, Jiang YY, et al. FGF21 Enhances Therapeutic Efficacy and Reduces Side Effects of Dexamethasone in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Inflammation*. 2021;44(1):249-260. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01327-5>

Статья поступила в редакцию 16 июня 2024 г.
Поступила после доработки 19 июля 2024 г.
Принята к печати 22 августа 2024 г.

Received 16 June 2024

Revised 19 July 2024

Accepted 22 August 2024

Информация об авторах

Юрий Рубенович Ахвердян, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и

профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: doctor_2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>.

Евгений Васильевич Папичев, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: e_papichev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>.

Борис Валерьевич Заводовский, доктор медицинских наук, заместитель директора по научным вопросам ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: pebma@pebma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

Юлия Васильевна Полякова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: jpolyakova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>.

Лариса Евгеньевна Сивордова, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: seeword@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

Information about the authors

Yury R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia, E-mail: doctor_2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>.

Eugene V. Papichev, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases,

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia, E-mail: e_papichev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>.

Boris V. Zavodovsky, Doct. Sci. (Medicine), Deputy Director for Scientific Affairs, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia, E-mail: pebma@pebma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

Yulia V. Polyakova, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Methods of

Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia, E-mail: jpolyakova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>.

Larissa E. Seewordova, Cand. Sci. (Medicine), Lead Researcher at the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia, E-mail: seeword@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.