

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-37-43

УДК 616-006.327

## ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 (FGF-23) В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Алтынай М. БАЛМУХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3531-2541>,Асия Б. КАНАТБАЕВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0357-2269>,Кайрат А. КАБУЛБАЕВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5977-1569>,Махсот И. КАРАСАЕВ<sup>2</sup>, Динара Ж. БАТЫРБАЕВА<sup>1</sup><sup>1</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан,<sup>2</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан

Балмуханова А.М.

На сегодняшний день хроническая болезнь почек (ХБП) занимает одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний по показателям заболеваемости и смертности. Одним из грозных осложнений являются минерально-костные нарушения, ухудшающие клиническое течение и прогноз пациентов. Фактор роста фибробластов 23 типа (FGF-23) – это новый биомаркер, являющийся регулятором фосфатного метаболизма и играющий важную роль в патогенезе многих осложнений при ХБП.

**Цель.** Изучить физиологическую роль FGF-23, а также его потенциальное клиническое влияние в прогрессировании ХБП и её осложнений.

**Материал и методы.** Проведен поиск литературы глубиной в 20 лет в международных научных базах PubMed/Medline, Web of Science и Google Scholar по следующим ключевым словам: «Фактор роста фибробластов 23», «FGF-23», «фосфатный гомеостаз», «хроническая болезнь почек», «минерально-костные нарушения», «гипертрофия левого желудочка».

**Результаты и обсуждение.** FGF-23 – это белок, секретируемый костными клетками, основная физиологическая роль которого заключается в регулировании выведения фосфатов с мочой для поддержания их стабильного уровня в сыворотке крови. Более того, FGF-23 снижает уровень кальцитриола и ингибирует секрецию паратиреоидного гормона. При ХБП отмечается постепенное повышение уровня FGF-23 по мере снижения почечной функции, что может расцениваться как физиологическая компенсация для стабилизации уровня фосфора в сыворотке крови. По данным различных исследований FGF-23 может также ассоциироваться и с сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность.

**Выводы.** Таким образом, FGF-23 – это не только маркер минерально-костных нарушений при ХБП, но и ключевое звено в патогенезе развития вторичного гиперпаратиреоза и сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая это, FGF-23 может представлять собой полифункциональную терапевтическую мишень, которая может улучшить прогноз жизни пациентов с ХБП.

**Ключевые слова:** фактор роста фибробластов, фосфор, паратгормон, гипертрофия левого желудочка, минерально-костные нарушения.

**Для цитирования:** Балмуханова А.М., Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., Карасаев М.И., Батырбаева Д.Ж. Значение фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в организме человека // Медицина (Алматы). – 2020. – № 7-8 (217-218). – С. 37-43. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-37-43

### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

#### АДАМ АҒЗАСЫНДА 23 (FGF-23) ФИБРОБЛАСТТАРДЫҢ ӨСУ ФАКТОРЫНЫҢ МӘНІ

Алтынай М. БАЛМУХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3531-2541>,Әсия Б. ҚАНАТБАЕВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0357-2269>,Қайрат А. ҚАБУЛБАЕВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5977-1569>,Махсот И. ҚАРАСАЕВ<sup>2</sup>, Динара Ж. БАТЫРБАЕВА<sup>1</sup><sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,<sup>2</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Осы күнге дейін созылмалы бүйрек ауруы (СБА) жұқпалы емес ауруларының арасында аурушандығы мен өлім-жітім жағынан алдыңғы орындардың бірін алады. Ең қауіпті және клиникалық ағымы мен науқастың болжауын қиындаттыратын асқынулардың бірі- сүйек минералының бұзылуы болып табылады. 23 Фибробласттардың өсу факторы (FGF-23) - бұл фосфат алмасуын реттейтін жаңа биомаркер және СБА көптеген асқынулардың патогенезінде маңызды рөл атқарады.

**Мақсаты.** FGF-23 физиологиялық рөлін, сондай-ақ оның СБА прогрессиясы және оның асқынуындағы әсерін зерттеу.

**Материал және әдістері.** PubMed/Medline, Web of Science және Google Scholar халықаралық

**Контакты:** Балмуханова Алтынай Максатовна, PhD докторант, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: altnay.balmukhanova@gmail.com

**Contacts:** Altnay M Balmukhanova, PhD doctoral student, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, e-mail: altnay.balmukhanova@gmail.com

Поступила: 18.12.2020

**Рецензенты:** Тулегенова Любовь Муратовна, доктор медицинских наук, и.о. профессора кафедры "Общей врачебной практики №2", НАО «ЗКГМУ им Марата Оспанова», e-mail: narsbars@mail.ru

Досым Сауле Мухаметжаровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Казахстанско-Российский медицинский университет, e-mail: sauledossym@gmail.com

ғылыми мәліметтер базаларында 20 жыл бойы тереңдетілген әдеби зерттеулер ізденісі жүргізілді. Іздеу үшін келесі терминдер қолданылды: «23 фибробласттардың өсу факторы», «FGF-23», «фосфатты гомеостаз», «бүйректің созылмалы ауруы», «сүйек минералының бұзылуы», «сол жақ қарыншаның гипертрофиясы».

**Нәтижелері және талқылауы.** FGF-23 - бұл сүйек жасушалары бөлетін ақуыз, оның негізгі физиологиялық рөлі – сарысуда фосфордың деңгейі тұрақты болуы үшін фосфатты несеппен шығарылуын реттеу. Сонымен қатар, FGF-23 кальцитриол деңгейін төмендетеді және паратиреоид гормонының секрециясын тежейді. СБА кезінде бүйрек функциясының төмендеуіне байланысты FGF-23 деңгейінің біртіндеп өсуі байқалады, оны сарысудағы фосфор деңгейін тұрақтандыру үшін физиологиялық өтемақы деп санауға болады. Әр түрлі зерттеулерге сәйкес, FGF-23 сол жақ қарыншаның гипертрофиясы және жүрек жеткіліксіздігі сияқты жүрек-қан тамырлық асқынулармен байланысты болуы мүмкін.

**Қорытынды.** Сонымен, FGF-23 тек СБА-да сүйек минералды бұзылыстарының маркері ғана емес, екіншілік гиперпаратиреоз бен кардиоваскулярлық асқынуларда негізгі бөлігі екен. Соны ескере отырып, FGF-23 көп салалы терапиялық нысана болып, СБА науқастардың өмірін жақсартудың болжауына әсер етеді.

**Негізгі сөздер:** 23 фибробласттың өсу факторы, фосфор, паратгормон, сол жақ қарыншаның гипертрофиясы, сүйек - минералының бұзылуы.

## SUMMARY

### THE SIGNIFICANCE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF-23) IN HUMANS

Altynay M BALMUKHANOVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3531-2541>  
Assiya B KANATBAYEVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0357-2269>,  
Kairat A KABULBAYEV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5977-1569>,  
Maxsot I KARASAYEV<sup>2</sup>, Dinara Zh BATYRBAYEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

Nowadays chronic kidney disease (CKD) is one of the leading chronic non-communicable diseases in terms of morbidity and mortality. One of the most serious complications is mineral-bone disorder, which worsen the clinical course and prognosis of patients. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a new biomarker that regulates phosphate metabolism and plays an important role in the pathogenesis of many complications in CKD.

**Purpose.** To study the physiological role of FGF-23, as well as its potential clinical significance in the progression of CKD and its complications.

**Material and methods.** A 20-year-deep literature search was conducted in the international scientific databases PubMed / Medline, Web of Science and Google Scholar for the following keywords: "Fibroblast growth factor 23", "FGF-23", "phosphate homeostasis", "chronic kidney disease", "Mineral and bone disorders", "left ventricular hypertrophy".

**Results and discussion.** FGF-23 is a protein secreted by bone cells and its primary physiological role is to regulate urinary excretion of phosphate to maintain a stable level in serum. Moreover, FGF-23 decreases calcitriol levels and inhibits parathyroid hormone secretion. In CKD, there is a gradual increase in FGF-23 levels as renal function declines, which can be regarded as physiological compensation to stabilize serum phosphate levels. According to the several studies, FGF-23 might be associated with cardiovascular complications, such as left ventricular hypertrophy and heart failure.

**Conclusion.** Thus, FGF-23 is not only a marker of mineral-bone disorders in CKD, but also a key link in the pathogenesis of the development of secondary hyperparathyroidism and cardiovascular complications. With this in mind, FGF-23 may represent a multifunctional therapeutic target that may improve the prognosis of patients with CKD.

**Keywords:** fibroblast growth factor-23, phosphate, parathyroid hormone, left ventricular hypertrophy, mineral-bone disorder.

**For reference:** Balmukhanova AM, Kanatbayeva AB, Kabulbayev KA, Karasayev MI, Bатыrbayeva DZh. The significance of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in humans. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;7-8(217-218): 37-43. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-37-43

**Н**а сегодняшний день проблема хронической болезни почек (ХБП) становится все более актуальной за счет высоких показателей заболеваемости и смертности среди взрослых и детей, тем самым занимая одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний [1, 2].

Как известно, ХБП нередко приводит к развитию различных осложнений, таких как минерально-костные нарушения, анемия, кардиоваскулярные изменения. Действительно, повышенный уровень фосфата в сыворотке крови, низкий уровень кальцитриола и высокие уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) представляют собой классическую

триаду, которая приводит к вторичному гиперпаратиреозу, причем каждый из вышеупомянутых звеньев независимо связан с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью пациентов с ХБП [3, 4]. В последнее время помимо известных факторов изучается роль фактора роста фибробластов 23 типа (FGF-23) как в развитии минерально-костных нарушений, так и в прогрессировании ХБП в целом.

**Цель исследования** – изучить физиологическую роль FGF-23, а также его потенциальное клиническое влияние в прогрессировании ХБП и его осложнений.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа литературы проводился поиск информации касательно данной проблемы глубиной в 20 лет в международных научных базах PubMed/Medline, Web of Science и Google Scholar. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «Фактор роста фибробластов 23», «FGF-23», «фосфатный гомеостаз», «хроническая болезнь почек», «минерально-костные нарушения», «гипертрофия левого желудочка».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Структура FGF-23.** Фактор роста фибробластов 23 (фосфатонин, FGF-23) был впервые изучен в 2000 г. у пациентов с аутосомно-доминантным гипофосфатемическим рахитом [5]. Данное заболевание характеризуется гипофосфатемией и выраженной гиперфосфатурией, что приводит к значительному отставанию в росте, скелетным деформациям и рахиту [6].

Позднее, наряду с другими белками FGF-19 и FGF-21, FGF-23 был идентифицирован как член подсемейства FGF-19; каждый из этих белков имеет свои различные физиологические функции. Так, FGF-23 представляет собой центральный регулятор фосфатного гомеостаза; FGF-19 подавляет экспрессию холестерин-7-гидроксилазы (CYP7A1), фермента, регулирующего скорость синтеза желчных кислот [7]; FGF-21 стимулирует инсулиннезависимое поглощение глюкозы адипоцитами и снижает уровень триглицеридов [8].

FGF-23 – это белок, состоящий из 251 аминокислоты (молекулярная масса 32 кДа), синтезируется и секретируется костными клетками, в основном остеобластами [9]. Он состоит из аминоконцевого сигнального пептида (остатки 1–24), за которым следует «FGF-подобная последовательность» (остатки 25–180) и удлиненная аминокислотная последовательность на карбоксильном конце (остатки 181–251), которая является уникальной по сравнению с другими членами семейства FGF [10] (рис. 1). Период полураспада интактного FGF-23 у здоровых людей составляет 58 минут [11]. Активной является только полноразмерная форма (интактный FGF-23), так как С-терминальная (карбоксильная) последовательность необходима для взаимодействия с кофактором  $\alpha$ -Klotho и последующей активации рецептора FGF, что позволяет фосфатонину проявить свои биологические эффекты [12].

Klotho – это 130-кДа трансмембранная  $\beta$ -глобуридаза, способная гидролизовать стероидные  $\beta$ -глобуриды. Данный белок был назван в честь Klotho, богини судьбы в греческой мифологии, прявшей нить жизни; название белка связано с его влиянием на процессы старения организма, что находит подтверждение в ранних исследованиях на животных [13]. Экспрессия гена Klotho обнаружена в клетках почечных канальцев, парацитовидных железах и сосудистом сплетении. Важно отметить, что почечная экспрессия Klotho в основном ограничивается дистальными канальцами, которые также являются областью для начального связывания FGF-23 [14]. Однако, реабсорбция фосфатов почками в основном происходит в проксимальных канальцах и в настоящее время остается неизвестной, как передача сигналов FGF-23 в дистальных канальцах приводит к снижению реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах.

**Физиологические функции FGF-23.** Основная физиологическая роль FGF-23 у здоровых людей заключается в регулировании выведения фосфатов с мочой для поддержания их стабильного уровня в сыворотке крови. Выведение фосфатов почками в основном регулируется клетками проксимальных канальцев, которые экспрессируют натрий-зависимые ко-транспортёры  $\text{Na}$  и  $\text{Pc}$  [15]. FGF-23 снижает действие обоих ко-транспортёров, тем самым индуцируя экскрецию фосфата; и кроме того, он может подавлять всасывание фосфатов в желудочно-кишечном тракте за счет снижения активности кишечного натрий-зависимого ко-транспортёра  $\text{Pb}$  [16].

Помимо этого, FGF-23 снижает уровень кальцитриола за счет ингибирования почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) [17, 18] и стимулирования 24-гидроксилазы (CYP24A1) [18], тем самым катализируя начало деградации витамина D; к тому же FGF-23 ингибирует секрецию паратормона [19]. Основными физиологическими стиму-

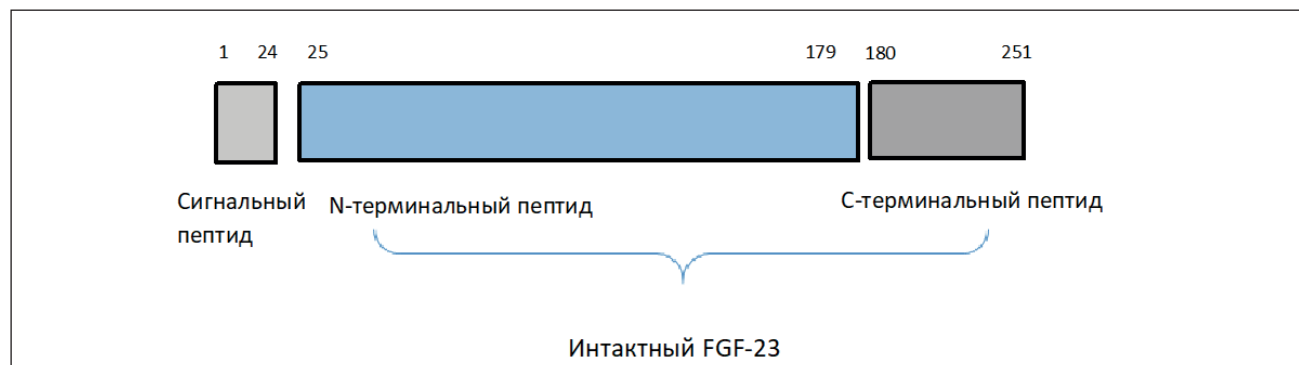


Рисунок 1 - Схематическая структура FGF-23

лами для увеличения экспрессии FGF-23 как *in vitro*, так и *in vivo* являются 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и высокое потребление фосфатов с пищей [20, 21, 22]. При употреблении пищи, богатой фосфором, высокий уровень FGF-23 вызывает фосфатурию и подавляет выработку кальцитриола, препятствуя эффективной абсорбции фосфора. Стойкая гиперфосфатемия является эффективным триггером для FGF-23, в то время как быстрые изменения концентрации фосфата в сыворотке крови могут и не вызвать резкое повышение уровня FGF-23 [23].

Удивительно, но крупные эпидемиологические исследования показали, что у здоровых лиц нет корреляции между уровнями FGF-23 и фосфором в сыворотке крови [24, 25]. Клинические исследования, оценивающие влияние потребления пищи, богатой фосфором, на уровень FGF-23, экскрецию фосфатов почками и их уровень в сыворотке крови у здоровых людей показали противоречивые результаты. Большинство исследований заключалось в изучении изменения уровня FGF-23 в периоды нагрузки фосфором и его ограничения с приемом пищи. Нагрузка фосфором обычно приводила к увеличению экскреции фосфатов почками [21, 22, 26, 27, 28], в то время как уровень фосфора в сыворотке крови оставался неизменным [21, 22, 26] или увеличивался незначительно [28]. Интересно, что в исследованиях Burnett и др. [22] и Ferrari и др. [26] уровни FGF-23 увеличивались примерно на 30% после нагрузки фосфором, в других опубликованных исследованиях значительного увеличения FGF-23 не было обнаружено [21, 27, 28]. И наоборот, по некоторым данным, ограничение фосфатов в пище снижало уровень FGF-23 [21, 22, 26].

Вероятным объяснением этих противоречивых результатов является то, что большинство исследований, не обнаруживших значительных изменений FGF-23, имели небольшую выборку, а нагрузка фосфатами была максимум 3 дня. Исходя из этого, предполагается, что на резкое и быстрое повышение фосфора возникает незамедлительное увеличение секреции ПТГ, это обеспечивает увеличение фосфатурии в течение нескольких часов, в то время как длительная и постоянная нагрузка фосфатами приводит к увеличению секреции FGF-23 [28].

FGF-23, ПТГ и кальцитриол могут взаимно обратно влиять друг на друга. FGF-R и Klotho экспрессируются в паращитовидных железах; FGF-23 может снижать транскрипцию мРНК ПТГ [29]. Активность FGF-23 не зависит от ПТГ, поскольку в эксперименте на животных было показано, что фосфатурические эффекты данного фосфатонина поддерживались и после паратиреоидэктомии [18]. И наоборот, ПТГ может стимулировать секрецию FGF-23 остеобластами, так как уровни FGF-23 увеличивались у грызунов с первичным гиперпаратиреозом [30]. Интересно, что для уменьшения кальцитриола требуется значительно меньше FGF-23, чем для снижения уровня фосфата в сыворотке крови, причем уровень кальцитриола снижается раньше возникновения фосфатурии [18]. Так, у грызунов инъекция рекомбинантного FGF-23 снижала уровень кальцитриола в течение нескольких часов за счет снижения почечной экспрессии 1 $\alpha$ -гидроксилазы и повышения экспрессии 24-гидроксилазы, которая контролирует деградацию кальцитриола [18].

**Особенности FGF-23 при патологии.** Несмотря на то, что первые исследования FGF-23 были связаны с гипофосфатемическим рахитом, наибольший клинический интерес представляет роль фосфатонина в развитии и прогрессировании ХБП. При ХБП уровни циркулирующего FGF-23 постепенно повышаются со снижением функции почек, и на терминальной стадии почечной недостаточности его уровень может превышать норму в 1000 раз [31].

Ранее предполагалось, что повышение уровня FGF-23 при ХБП возникает в основном из-за снижения почечного клиренса [32]. Однако, это противоречит тому, что при продвинутых стадиях ХБП увеличения деградированного FGF-23 не наблюдалось. Вместо этого данные указывают на наличие механизма повышенной секреции FGF-23 [33]. Также вероятно, что уровень FGF-23 зависит и от дефицита необходимого ко-фактора Klotho [33, 34]. Так, подобное образом в исследовании Koh и др. [34] есть сообщение о значительном снижении экспрессии мРНК Klotho в образцах биоптатов почек пациентов с ХБП. Более того, высокие уровни FGF-23 на ранних стадиях ХБП могут являться физиологической компенсацией для стабилизации уровня сывороточного фосфата по мере уменьшения числа неповрежденных нефронов [24, 31, 32].

Повышение уровня FGF-23 у пациентов с ХБП подавляет 1 $\alpha$ -гидроксилазу и приводит к раннему дефициту кальцитриола, который может инициировать развитие вторичного гиперпаратиреоза. Действительно, в исследовании SEEK была показана [35] значительная распространенность дефицита кальцитриола на ранних стадиях ХБП. Результаты исследования NephroTest [36] показали, что гиперпаратиреоз является первым метаболическим осложнением ХБП, возникающим задолго до начала анемии, ацидоза, гиперкалиемии или гиперфосфатемии. Эти результаты ставят под сомнение наше патофизиологическое понимание вторичного гиперпаратиреоза, который традиционно считался результатом потери почечной функции с уменьшением почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы, приводящей к низкой выработке кальцитриола в сыворотке и последующей гиперсекреции ПТГ. Но данная гипотеза не объясняет, почему раннее снижение почечной функции, например, на стадии 2-3, может последовательно приводить к снижению 1 $\alpha$ -гидроксилазы, в то время как секреция эритропоэтина остается неизменной. Дальнейшая неопределенность возникает ввиду результатов исследования на животных, демонстрирующих, что экспрессия мРНК 1 $\alpha$ -гидроксилазы незначительно снижается при ХБП [37] и что данный фермент также экспрессируется экстрапочечно, потенциально обеспечивая дополнительные источники кальцитриола [38]. Таким образом, возникает новое понимание патогенеза вторичного гиперпаратиреоза и дефицита витамина Д, где ранние стадии ХБП приводят к чрезмерной секреции FGF-23. Последующий контроль уровня фосфора в сыворотке крови происходит именно за счет снижения кальцитриола. Дефицит кальцитриола индуцирует секрецию ПТГ, а следовательно, прямо и косвенно инициирует вторичный гиперпаратиреоз.

Поскольку изменения в минеральном обмене связаны с повышенным кардиоваскулярным риском при ХБП, ве-

роятно, что FGF-23 принимает в этом непосредственное участие. В крупном исследовании EVOLVE авторами была продемонстрирована статистически значимая связь между уровнем FGF-23 и заболеваемостью инфарктом миокарда среди почти 3 тысяч пациентов, получавших заместительную почечную терапию [39]; аналогичные результаты были получены и при исследовании ХБП в целом [40, 41], а также среди общей популяции [42].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является важным фактором сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов с ХБП. В настоящее время существуют эпидемиологические данные, связывающие FGF-23 и ГЛЖ. Относительно небольшие исследования Hsu и др. в 2009 г. и Kirkcrantur и др. в 2011 году выявили положительную корреляцию между FGF-23 и массой левого желудочка у гемодиализных пациентов [43, 44]. Однако, в исследовании EVOLVE среди пациентов, находившихся на гемодиализе, связи между FGF-23 и сердечной недостаточностью не было выявлено [39]. У пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, связь с сердечной недостаточностью прослеживалась более четко [41, 45, 46, 47], за исключением исследования Vouma-de Krijger et al. [48], где FGF-23 не ассоциировался с застойной сердечной недостаточностью. Объединив результаты нескольких популяционных исследований [49, 50, 51] в метаанализ Marthi и др. рассчитали, что пациенты с высоким уровнем FGF-23 в сыворотке крови имели в 1,24 раза выше риск развития сердечной недостаточности по сравнению с низким уровнем FGF-23 [52].

В некоторых исследованиях на животных изучались потенциальные механизмы, с помощью которых FGF-23 может вызывать ГЛЖ. Для этого Faul и др. вводили рекомбинантный FGF-23 (rFGF-23) в изолированные кардиомиоциты мышам дикого типа и мышам с дефицитом Klotho, и впоследствии у мышей, в том числе у Klotho-нокаутных, наблюдались гипертрофический рост миоцитов и гипертрофия сердца [45]. Последующие исследования определили FGFR4 как Klotho-независимый рецептор для FGF-23 на кардиомиоцитах [53]. Специфическая блокада FGFR4 антителами ингибировала гипертрофию в изолированных кардиомиоцитах; также у мышей, у которых было мало рецепторов FGFR4, ГЛЖ не развивалась в ответ на введение FGF-23 [54]. Однако, эти выводы не всегда подтверждаются в других работах. Так, у трансгенной мыши с моделью ХБП, с высокими уровнями сывороточного фосфора и FGF-23, признаки патологического ремоделирования сердца не были обнаружены [55].

Интересен факт, что сама по себе ГЛЖ вызывает сердечную экспрессию FGF-23. Matsui и др. разработали две модели ГЛЖ на мышах. И в трансгенной, и в модели с перегрузкой давлением отмечалась повышенная экспрессия FGF-23 в кардиомиоцитах после развития ГЛЖ, в то время как экспрессия FGF-23 в костях оставалась нормальной [56]. Эти данные были подтверждены как в экспериментальной модели на животных, так и у людей, у которых после инфаркта миокарда описана экспрессия FGF-23 в сердце [57, 58]. Повышенная регуляция рецептора FGFR4, главного рецептора FGF-23-опосредованной кардиотоксичности, может еще больше способствовать

гипертрофии, что подразумевает прямую связь по принципу петли [59]. Однако, результаты различных моделей мышей с х-сцепленной гипофосфатемией (XLH) противоречат вышеприведенным выводам. Модели мышей с XLH имеют избыточную продукцию FGF-23, но у этих мышей не развивалась гипертрофия миокарда [60, 61]. Этот вывод подтвержден и у пациентов с XLH, у которых не наблюдалась гипертрофия сердца [62]. Есть несколько возможных объяснений этим противоречивым выводам. В отличие от ситуации с ХБП, XLH сопровождается низким уровнем фосфора в сыворотке, нормальным артериальным давлением, нормальной функцией почек и отсутствием кальцификации сосудов. Кроме того, на терминальной стадии ХБП концентрация FGF-23 может достигать значений, которые более чем в 1000 раз превышают нормальные, что намного выше, чем у пациентов с XLH. Также у разных моделей ГЛЖ на животных были такие различные системные изменения, как высокий уровень фосфата, уремия или гипертензия. Возможно, что влияние высокого уровня FGF-23 на миокард может быть результатом синергии этих патологических состояний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за короткий промежуток времени с момента открытия FGF-23, как причины гипофосфатемического рахита, исследования нового регулятора фосфорно-кальциевого обмена значительно изменили существовавшие парадигмы минерально-костных нарушений при ХБП. Однако, для того, чтобы FGF-23 прочно вошел в клиническую практику, необходим ряд фундаментальных и клинических исследований на достаточно больших выборках, с учетом возраста, коморбидных состояний и т.д.

В клинических испытаниях повышенные уровни FGF-23 были независимо связаны с клиническими стадиями заболевания, гипертрофией левого желудочка и увеличением кардиоваскулярной смертности у пациентов на диализе. FGF-23 – это не только маркер минерально-костных нарушений при ХБП, а скорее патофизиологический релевантный фактор, ответственный за развитие вторичного гиперпаратиреоза и кардиоваскулярных осложнений. Таким образом, FGF-23 может представлять собой многообещающую терапевтическую мишень, которая может улучшить прогноз жизни пациентов с ХБП.

### *Прозрачность исследования*

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### *Декларация о финансовых и других взаимоотношениях*

*Окончательная версия рукописи была проверена и одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

### *Вклад авторов*

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи, окончательном утверждении статьи для печати; Балмуханова Алтынай Максатовна - написание первого варианта статьи.*

### *Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- 1 Bikbov B, Purcell C, Levey A, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- 2 Becherucci F, Roperto R, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin. Kidney J*. 2016;9(4):583–591. DOI: 10.1093/ckj/sfw047
- 3 Tentori F, Blayney M, Albert J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(3):519–530. DOI: 10.1053/ajkd.2008.03.020
- 4 Wald R, Sarnak M, Tighiouart H, et al. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the hemodialysis (HEMO) study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008; 52(3):531–540. DOI: 10.1053/ajkd.2008.05.020
- 5 Consortium A. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26(3):345–348. <https://doi.org/10.1038/81664>
- 6 Goldsweig B, Carpenter T. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(2):88–97. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0259-y>
- 7 Hasegawa Y, Kawai M, Bessho K, et al. CYP7A1 expression in hepatocytes is retained with upregulated fibroblast growth factor 19 in pediatric biliary atresia. *Hepatology Research*. 2019;49(3):314–323. DOI:10.1111/hepr.13245.
- 8 Kharitonov A, Shiyanova T, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(6):1627–1635. DOI: 10.1172/JCI23606.
- 9 Riminucci M, Collins M, Fedarko N, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(5):683–692. DOI: 10.1172/JCI18399
- 10 Yamashita T. Structural and biochemical properties of fibroblast growth factor 23. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005;9(4):313–318. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2005.00288.x.
- 11 Khosravi A, Cutler C, Kelly M, et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(6):2374–2377. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2865>
- 12 Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *The Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(10):6120–6123. DOI: 10.1074/jbc.C500457200.
- 13 Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem*. 2008;389(3):233–241. PMID: 18177265, DOI: 10.1515/BC.2008.028
- 14 Farrow E, Davis S, Summers L, et al. Initial FGF23-mediated signaling occurs in the distal convoluted tubule. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(5):955–960. DOI: 10.1681/ASN.2008070783
- 15 Miyamoto K, Segawa H, Ito M, et al. Physiological regulation of renal sodium-dependent phosphate cotransporters. *Japanese Journal of Physiology*. 2004;54(2):93–102. DOI: 10.2170/jjphysiol.54.93
- 16 Miyamoto K, Ito M, Kuwahata M, et al. Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005;9(4):331–335. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2005.00292.x
- 17 Saito H, Kusano K, Kinoshita M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na-dependent phosphate cotransport activity and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production. *J Biol Chem*. 2003;278(4):2206–2211. DOI: 10.1074/jbc.M207872200
- 18 Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):429–435. DOI: 10.1359/JBMR.0301264
- 19 Ben-Dov I, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117(12):4003–4008. DOI: 10.1172/JCI32409
- 20 Kolek O, Hines E, Jones M, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *American Journal of Physiology*. 2005;289(6):G1036–G1042. DOI: 10.1152/ajpgi.00243.2005
- 21 Antonucci D, Yamashita T, Portale A. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(8):3144–3149. DOI: 10.1210/jc.2006-0021
- 22 Burnett S, Gunawardene S, Bringhurst F, et al. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006; 21(8):1187–1196. DOI: 10.1359/jbmr.060507
- 23 Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, et al. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2007;25(6):419–422. DOI: 10.1007/s00774-007-0779-3
- 24 Marsell R, Grundberg E, Krajsnik T, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population based cohort of elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(1):125–129. DOI: 10.1530/EJE-07-0534
- 25 Roos M, Lutz J, Salmhofer H, et al. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):660–665. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03074.x
- 26 Ferrari S, Bonjour J, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1519–1524. DOI: 10.1210/jc.2004-1039
- 27 Isakova T, Gutierrez O, Shah A, et al. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):615–623. DOI: 10.1681/ASN.2007060673
- 28 Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, et al. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int*. 2006;70(12):2141–2147. DOI: 10.1038/sj.ki.5002000
- 29 Krajsnik T, Björklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *Journal of Endocrinology*. 2007;195(1):125–131. DOI: 10.1677/JOE-07-0267
- 30 Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(10):2683–2688. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006070783>
- 31 Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2205–2215. DOI: 10.1681/ASN.2005010052
- 32 Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003; 64(6):2272–2279. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00328.x
- 33 Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int*. 2004;65(5):1943–1946. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00604.x
- 34 Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;280(4):1015–1020. DOI: 10.1006/bbrc.2000.4226
- 35 Levin A, Bakris G, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):31–38. DOI: 10.1038/sj.ki.5002009
- 36 Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):164–171. DOI: 10.1681/ASN.2008020159

- 37 Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int.* 2003;64(2):414–420. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00114.x
- 38 Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial.* 2007;20(4):316–324. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x
- 39 Moe S, Chertow G, Parfrey P, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators\*. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation.* 2015;132(1):27–39. PMID: 26059012, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876
- 40 Kendrick J, Cheung A, Kaufman J, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(10):1913–1922. DOI: 10.1681/ASN.2010121224. PMID: 21903574
- 41 Ix J, Katz R, Kestenbaum B, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(3):200–207
- 42 di Giuseppe R, Kuhn T, Hirche F, et al. Plasma fibroblast growth factor 23 and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Germany case-cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(2):131–141. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9982-4>
- 43 Hsu H, Wu M. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci.* 2009;337(2):116–122. PMID: 19214027, DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181815498
- 44 Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz O, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(4):1346–1354. PMID: 20813767, DOI: 10.1093/ndt/gfq539
- 45 Faul C, Amaral A, Oskoue B. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *Clin Invest.* 2011;121(11):4393–4408. DOI: 10.1172/JCI46122
- 46 Scialla J, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):349–360. <https://doi.org/10.1681/asn.2013050465>
- 47 Seiler S, Rogacev K, Roth H, et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(6):1049–1058. <https://doi.org/10.2215/CJN.07870713>
- 48 Bouma-de K, Bots M, Vervloet M, et al. Time-averaged level of fibroblast growth factor-23 and clinical events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):88–97. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft456>
- 49 Parker B, Schurgers L, Brandenburg V, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med.* 2010;152(10):640–648. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00004>
- 50 Kestenbaum B, Sachs M, Hoofnagle A, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):409–417. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000952
- 51 di Giuseppe R, Buijsse B, Hirche F, et al. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, and risk of heart failure: a prospective, case-cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):947–955. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2963>
- 52 Marthi A, Donovan K, Haynes R, et al. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):2015–2027. DOI: 10.1681/ASN.2017121334
- 53 Grabner A, Amaral A, Schramm K, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22(6):1020–1032. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.002>
- 54 Grabner A, Schramm K, Silswal N, et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep.* 2017;7(1):1993. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02068-6>
- 55 Christov M, Clark A, Corbin B, et al. Inducible podocytespecific deletion of CTGF drives progressive kidney disease and bone abnormalities. *JCI Insight.* 2018;3(4):e95091. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95091>
- 56 Matsui I, Oka T, Kusunoki Y, et al. Cardiac hypertrophy elevates serum levels of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2018;94(1):60–71. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.018>
- 57 Andrukhova O, Slavic S, Odorfer K, et al. Experimental myocardial infarction upregulates circulating fibroblast growth factor-23. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1831–1839. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2527>
- 58 Richter M, Lautze H, Walther T, et al. The failing heart is a major source of circulating FGF23 via oncostatin M receptor activation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(9):1211–1214. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.06.007>
- 59 Leifheit-Nestler M, Grabner A, Hermann L, et al. Vitamin D treatment attenuates cardiac FGF23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(9):1493–1503. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw454>
- 60 Pastor-Arroyo E, Gehring N, Krudewig C, et al. The elevation of circulating fibroblast growth factor 23 without kidney disease does not increase cardiovascular disease risk. *Kidney Int.* 2018;94(1):49–59. PMID: 29735309, DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.017
- 61 Liu E, Thoonen R, Petit E, et al. Increased circulating FGF23 does not lead to cardiac hypertrophy in the male hyp mouse model of XLH. *Endocrinology.* 2018;159(5):2165–2172. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00174>
- 62 Takashi Y, Kinoshita Y, Hori M, et al. Patients with FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia do not present with left ventricular hypertrophy. *Endocr Res.* 2017;42(2):132–137. PMID: 27754732, DOI: 10.1080/07435800.2016.1242604