



## Фоллистатин-подобный белок-1 и сердечно-сосудистые заболевания

©А.М. Алиева\*, И.Е. Байкова, А.Б. Султангалиева, И.Г. Никитин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

\*А.М. Алиева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

Поступила в редакцию 11 августа 2025 г. Исправлена 15 ноября 2025 г. Принята к печати 15 января 2026 г.

### Резюме

Данный литературный обзор подчеркивает важность определения уровня фоллистатиноподобного белка-1 для диагностических целей и прогнозирования заболеваний. Предполагается, что дальнейшие научные и клинические исследования продемонстрируют оправданность его включения в число лабораторных показателей, используемых для постановки диагноза и прогностической оценки состояния больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Контроль над концентрацией и экспрессией фоллистатиноподобного белка-1 представляет собой многообещающий подход к терапии кардиоваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, биологический маркер, фоллистатин-подобный белок-1

**Цитировать:** Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А.Б., Никитин И.Г. Фоллистатин-подобный белок-1 и сердечно-сосудистые заболевания. *Инновационная медицина Кубани*. 2026;11(2):132–139. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2026-11-2-132-139>

## Follistatin-Like Protein 1 and Cardiovascular Diseases

©Amina M. Alieva\*, Irina E. Baykova, Albina B. Sultangalieva, Igor G. Nikitin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

\* Amina M. Alieva, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russian Federation, [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

Received: August 11, 2025. Received in revised form: November 15, 2025. Accepted: January 15, 2026.

### Abstract

This literature review highlights the importance of assessing follistatin-like protein 1 levels for diagnostic and prognostic purposes. It is anticipated that future scientific and clinical studies will confirm the feasibility as an adjunct laboratory tool for diagnosis and prognosis evaluation in patients with cardiovascular diseases. Modulation of the concentration and expression of follistatin-like protein 1 may represent a promising therapeutic approach in the management of cardiovascular pathology.

**Keywords:** cardiovascular diseases, biological marker, follistatin-like protein 1

**Cite this article as** Alieva AM, Baykova IE, Sultangalieva AB, Nikitin IG. Follistatin-like protein 1 and cardiovascular diseases. *Innovative Medicine of Kuban*. 2026;11(2):132–139. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2026-11-2-132-139>

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему; ежегодно от ССЗ умирает около 17,5 млн человек [1]. Несмотря на достижения в области биомедицинских технологий, поиск новых биологических маркеров остается важной задачей современной медицины с целью совершенствования диагностических и терапевтических стратегий [2, 3]. Последние годы внимание учёных сосредоточено на изучении фоллистатин-подобного белка-1 (FSTL-1) в аспекте сердечно-сосудистого биомаркера [4–6].

FSTL-1 представляет собой секретируемый гликопротеин, который принадлежит к семейству белков фоллистатина [4–6]. Доказано, что концентрации FSTL-1 изменяются при воспалительных заболеваниях, злокачественных новообразованиях и ССЗ [4–8]. Существует значимая связь между показателями FSTL-1 и инсулинорезистентностью [6]. Уровни FSTL-1 ассоциированы с тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС), что предполагает потенциальную роль этого маркера в патогенезе атеросклероза [4, 8]. FSTL-1 играет важную роль в улучшении сердечной функции: уменьшает площадь инфарктной



зоны, выраженность фиброза, предотвращает патологическое ремоделирование сердца, способствует пролиферации фибробластов для снижения риска разрыва сердца и является противовоспалительным фактором [4, 5].

### Цель исследования

Анализ актуальных исследований, посвящённых изучению FSTL-1 в качестве нового диагностического и прогностического маркера при ССЗ.

### Поиск и критерии отбора литературных источников

Проведён анализ источников, охватывающий все значимые публикации по состоянию на 19 августа 2025 г. Были использованы базы данных PubMed, eLibrary.ru, CyberLeninka. В процессе поиска были задействованы следующие ключевые слова и словосочетания: «сердечно-сосудистые заболевания», «биологический маркер», «фоллистатин-подобный

белок-1», «cardiovascular disease», «biological marker», «follistatin-like protein-1».

### Биологические аспекты FSTL-1

FSTL-1 проявляет аутокринную и паракринную активность, модулируя внутриклеточные сигнальные пути. В сердце FSTL-1 секретируется различными клетками: фибробластами, эндотелиальными клетками и особенно кардиомиоцитами. Ген FSTL-1 расположен на длинном плече хромосомы 3 (3q13.33) и содержит 11 экзонов. Молекулярная масса FSTL-1 составляет 35 килодальтон. FSTL-1 содержит шесть доменов (один сигнальный и пять идентификационных) [9]. FSTL-1 связан со следующими сигнальными путями: протеинкиназа В, гомолог А диско-взаимодействующего белка 2 (DIXDC1), рецептор костного морфогенетического белка типа 2 (BMPR2), рецепторы костного морфогенетического белка типа 1А и 1В (BMPR1А/В), рецепторы активина типа 2А и 2В (ACVR2А/В) (рис.).

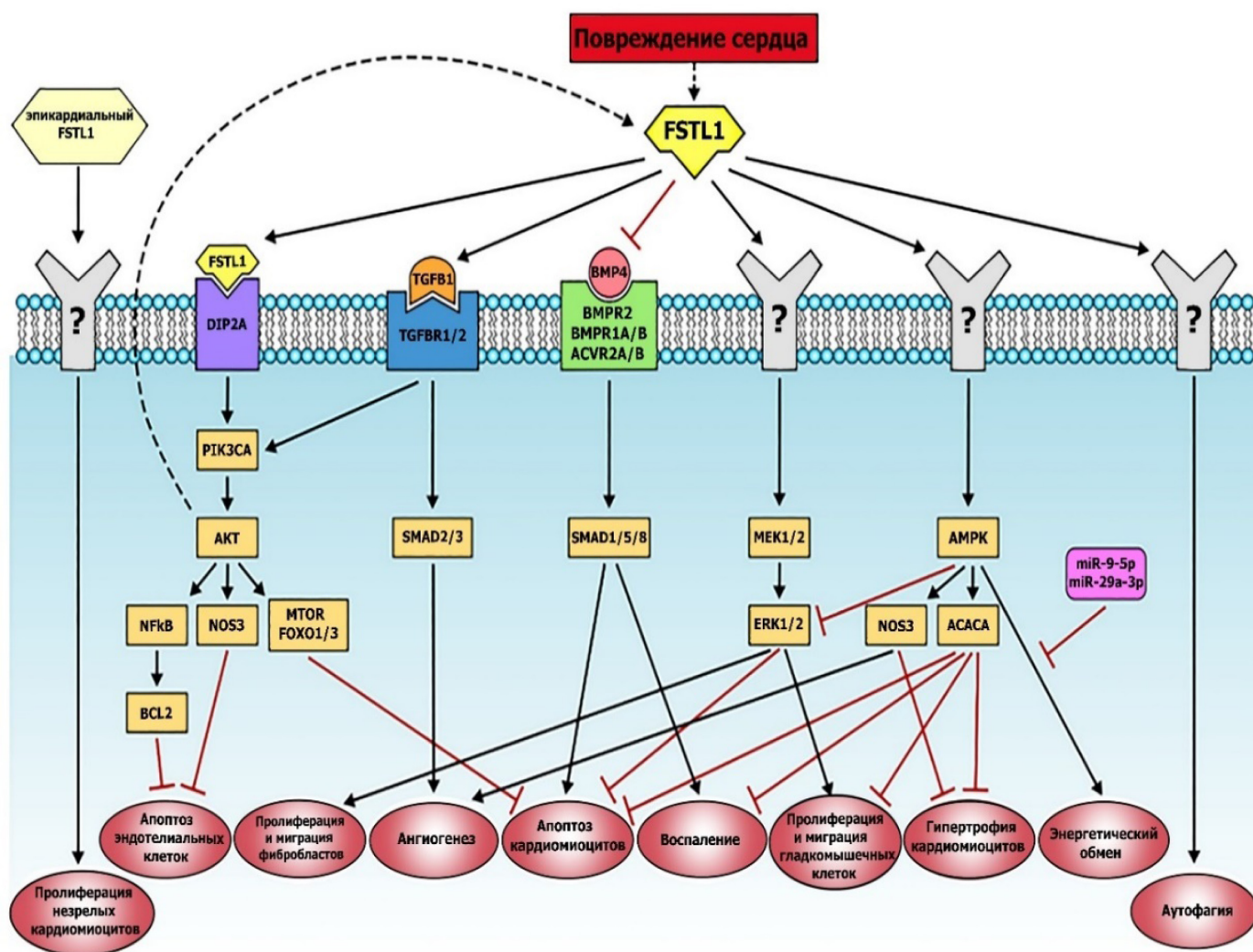


Рисунок. Схематическое изображение сигнальных путей, модулируемых FSTL-1 в ответ на повреждение сердца  
Figure. Schematic representation of signaling pathways modulated by FSTL-1 in response to cardiac injury

### **FSTL-1 и сердечно-сосудистые заболевания: данные экспериментальных исследований**

FSTL-1 необходим для правильного органогенеза, поскольку у грызунов с нокаутом FSTL-1 развиваются множественные дефекты органов. Это связано со способностью FSTL-1 ингибировать передачу сигналов костных морфогенетических белков [10]. FSTL-1 значительно экспрессируется уже на 10-й неделе в сердце, и эта экспрессия удваивается на 11-й неделе, а затем падает до исходного уровня, который сохраняется до 20-й недели; механизмы его действий являются многогранными [4, 11]. Эпикардиальный FSTL-1 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход, стволовые клетки и миграцию эпикардиально-мезотелиальных клеток по пути, зависящему от микроРНК-200с-3р [12]. Доставка FSTL-1 в поврежденное сердце с помощью коллагеновых патчей стимулировала пролиферацию кардиомиоцитов и восстановление сердечной функции [13]. FSTL-1 нормализует потребление свободных жирных кислот, глюкозы, кетоновых тел и дыхательный коэффициент, одновременно улучшая систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ) при сердечной недостаточности (СН). Кроме того, FSTL-1 предотвращает снижение активности среднепочечной-ацилкофермент А-дегидрогеназы жирных кислот – фермента, участвующего в процессе окисления свободных жирных кислот. FSTL-1 стимулирует потребление кислорода посредством активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК) [14]. FSTL-1 усиливает пролиферацию кардиомиоцитов, снижает их апоптоз и предотвращает разрыв сердца в животных моделях ИБС. Предварительная обработка FSTL-1 значительно повышала жизнеспособность и снижала апоптоз кардиомиоцитов, подвергшихся воздействию гипоксии/ишемии. Кроме того, предварительная обработка FSTL-1 влияла на уровни белков, связанных с аутофагией, и усиливала аутофагический поток во время ишемического и реперфузионного повреждения сердца [14]. Делеция FSTL-1 эндокардиального эндотелия у грызунов приводила к деформации митрального клапана [15]. FSTL-1 защищал сердце от кардиотоксичности, вызванной доксирубицином (ДОКС), посредством повышения экспрессии фактора 2, связанного с ядерным фактором эритроида 2 (Nrf2) [16]. При инфаркте миокарда (ИМ) FSTL-1 активно секретируется кардиомиоцитами, ускоряет рост миофибрилл сердца и стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов [17]. При остром расслоении аорты FSTL-1 защищал от фенотипического переключения гладкомышечные клетки сосудов и от дегенерации внеклеточного матрикса [18]. FSTL-1 предотвращал дисфункцию эндотелия в брыжеечных артериях спонтанно гипертензивных крыс за счет

уменьшения уровня маркеров стресса эндоплазматического ретикулума и количества активных форм кислорода (АФК), а также увеличения продукции оксида азота посредством активации сигнального пути АМПК [19]. Повышенная продукция FSTL-1 снижала выраженность гипертрофии и фиброза в сердце [20]. Сверхэкспрессия FSTL-1 в мезенхимальных стволовых клетках (МСК) костного мозга уменьшала апоптоз миоцитов, индуцированный гипоксией-реоксигенацией [21]. FSTL-1 является прямой мишенью miR-9-5p; усиленная экспрессия miR-9-5p в H9c2 (клеточная линия, полученная из эмбриональных клеток сердца крысы, широко используемая в исследованиях ССЗ) сочеталась со сниженной выработкой FSTL-1 [22].

S. Maoyuama и соавт. (2016) исследовали регуляцию FSTL-1 и его функции в мышинной модели ИМ. FSTL-1 активно экспрессировался в фибробластах и миофибробластах в инфарктной зоне, но не в кардиомиоцитах. Абляция FSTL-1 в фибробластах, экспрессирующих S100a4 (белки S100 локализованы в цитоплазме и/или ядре широкого спектра клеток и участвуют в регуляции ряда клеточных процессов, таких как прогрессия клеточного цикла и клеточная дифференцировка) (мышь FSTL-1-cfKO), привела к снижению экспрессии FSTL-1, вызванной травмой, и увеличению смертности из-за разрыва сердца. Разрыв сердца был связан с уменьшением количества миофибробластов и снижением экспрессии белков внеклеточного матрикса. Пораженные участки сердечной мышцы у мышей FSTL-1-cfKO показали более слабое двойное лучепреломление, что указывает на тонкий и рыхлый коллаген. Миграционные и пролиферативные способности сердечных фибробластов подавлялись при эндогенной абляции FSTL-1. Активация сердечных фибробластов FSTL-1 опосредовалась сигнальным путём ERK1/2, но не SMAD2/3. Данное исследование показывает, что FSTL-1 необходим для быстрого восстановления сердца при ИМ, а стимуляция ранней активации фибробластов является новой функцией FSTL-1 [23].

M. Peters и соавт. (2022) исследовали человеческую модель ишемического повреждения сердца *in vitro* с кардиомиоцитами, полученными из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC-СМ), и оценивали регенеративные эффекты двух гликозилированных вариантов человеческого FSTL-1. Авторы также изучали опосредованное FSTL-1 взаимодействие между человеческими сердечными фибробластами (сФБ) и iPSC-СМ в условиях гипоксии. Оба варианта FSTL-1 повышали жизнеспособность в то время, как только гипогликозилированный FSTL-1 усиливал пролиферацию кардиомиоцитов после гипоксии. Человеческие фетальные сердечные фибробласты экспрессировали и секретируют

FSTL-1 в условиях нормального содержания кислорода, тогда как секреция FSTL-1 увеличивалась в iPSC-cFB при гипоксии, но снижалась в iPSC-CM. Совместное культивирование iPSC-CM и cFB увеличивало секрецию FSTL-1 по сравнению с монокультурой cFB. Исследователи сделали несколько выводов: 1) FSTL-1 индуцирует пролиферацию iPSC-CM в модели повреждения сердца человека гипоксией *in vitro*; 2) доказана связанная с гипоксией секреция FSTL-1 человеческими cFB и наличие межклеточной коммуникации, опосредованной FSTL-1, между типами сердечных клеток в ответ на гипоксию [24].

Митохондриальная дисфункция и ремоделирование миокарда считаются основными молекулярными механизмами, лежащими в основе кардиотоксичности, индуцированной ДОКС [25]. SIRT6 – это никотинамидадениндинуклеотид-зависимый фермент, играющий жизненно важную роль в защите сердца от различных стрессов [26]. В исследовании Н. Ху и соавт. (2024) изучались вероятные механизмы действия FSTL-1 на кардиотоксичность, индуцированную ДОКС, *in vivo* и *in vitro*. FSTL-1 уменьшал дисфункцию митохондрий, индуцированную ДОКС, путём ингибирования аутофагии и апоптоза. FSTL-1 активировал сигнальный путь SIRT6, восстанавливая экспрессию белка SIRT6 при повреждении миокарда, вызванном ДОКС. Активация SIRT6 повышала экспрессию Nrf2 при повреждении H9c2, вызванном ДОКС. Лечение ингибитором Nrf2 ML385 частично блокировало кардиопротекторную функцию SIRT6 в отношении аутофагии или апоптоза, вызванных ДОКС. Эти результаты свидетельствуют о том, что защитный механизм FSTL-1 в отношении кардиотоксичности, вызванной ДОКС, может быть связан с ингибированием аутофагии и апоптоза, частично посредством активации SIRT6/Nrf2 [27].

Согласно данным L. Lu и соавт. (2024), лечение FSTL-1 уменьшало ДОКС-индуцированную сердечную дисфункцию, клеточный апоптоз и выраженность сердечного фиброза за счёт ингибирования избыточной митофагии, опосредованной метионинсульфоксидредуктазой B2 (MsrB2). Введение FSTL-1 снижало экспрессию апоптотических белков, увеличивало содержание АТФ в миокарде и снижало уровень малонилдиальдегида в сердце, тем самым уменьшая негативное влияние ДОКС на митохондрии. Лечение FSTL-1 защищало сократительные функции взрослых кардиомиоцитов от повреждения, вызванного ДОКС *in vitro*. Карбонилцианид м-хлорфенил-гидразон, индуктор митофагии, нарушал защитные эффекты FSTL-1 в H9c2, обработанных ДОКС. Таким образом, FSTL-1 является новым терапевтическим агентом против кардиотоксичности, вызванной ДОКС, который улучшает функцию митохондрий и снижает митофагию [28].

В своем исследовании Н. Shen и соавт. (2024) анализировали потенциал FSTL-1 в роли эффективной стратегии повышения устойчивости донорских клеток к гипоксии и оптимизации терапии на основе стволовых клеток. Экспрессия FSTL-1 в гипоксических МСК резко снижалась с течением времени. FSTL-1 способствовал выживанию и пролиферации гипоксических МСК. FSTL-1 значимо усиливал выживаемость/ретенцию МСК после имплантации. Трансплантация МСК с повышенной экспрессией FSTL-1 значительно улучшила функцию сердца после ИМ, ограничивая образование рубцов, подавляя воспалительную реакцию и усиливая неоваскуляризацию. Таким образом, FSTL-1 способствует выживанию и пролиферации МСК, тем самым оптимизируя их приживление и терапевтическую эффективность в ходе клеточной терапии [29].

А. Magadam и соавт. (2018) использовали технологию модифицированной РНК (modRNA) для исследования возможной роли специфических участков N-гликозилирования эпикардального FSTL-1 в индукции пролиферации кардиомиоцитов и регенерации сердца. Мутация одного участка (*N180Q*) была достаточной и необходимой для усиления роста неонатальных кавернозных миелоидных клеток крыс *in vitro* и взрослых мышей *in vivo* после ИМ *in vitro*. Однократное введение modRNA, кодирующей *N180Q*, значительно улучшило функцию сердца, уменьшило размер рубца и увеличило плотность капилляров через 28 дней ИМ. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что введение modRNA *N180Q* FSTL-1 в миокард может имитировать положительный эффект эпикардального FSTL-1, запуская выраженную пролиферацию кавернозных миелоидных клеток и регенерацию сердца в модели ИМ у мышей [30].

Целью исследования Н. Wang и соавт. (2019) было выявление ключевых генов, вовлеченных в патологическое ремоделирование сердца, вызванное перегрузкой давлением. Было идентифицировано 24 распространённых дифференциально экспрессируемых генов (23 со значительно повышенной экспрессией и 1 со сниженной экспрессией), из которых 9 генов ранее были подтверждены как непосредственно участвующие в ремоделировании сердца. В мышинной модели ремоделирования сердца было обнаружено повышение экспрессии *Itgbl1*, *Aspn*, FSTL-1, *Mfap5*, *Col8a1*, *Ltbp2*, *Mfap4*, *Pamr1*, *Cnksr1*, *Aqp8*, *Meox1*, *Gdf15* и *Srpx*, в то время как экспрессия *Retnla* была снижена [31].

Физические упражнения оказывают антиапоптотический эффект при СН за счёт усиления сигнального пути FSTL-1- убиквитин-специфическая пептидаза – трансмембранный рецепторный белок Notch1 [32]. Динамические упражнения с отягощениями стимулировали экспрессию FSTL-1, что способствовало

улучшению функции сердца при участии сигнального пути DIP2A- SMAD2/3 у крыс с ИМ [33]. Умеренные силовые упражнения могут активировать путь пролиферации кардиомиоцитов через FSTL-1 [34].

#### **FSTL-1 и сердечно-сосудистые заболевания: данные клинических исследований**

У пациентов с ССЗ по сравнению с контрольными группами установлены более высокие уровни FSTL-1 в крови [1, 35]. Повышенные показатели FSTL-1 в крови являются прогностическим показателем, указывающим на более высокий риск сердечно-сосудистой смертности у лиц с острым коронарным синдромом [36]. Концентрации FSTL-1 в крови повышены у людей с хронической сердечной недостаточностью [37].

А. Ahmadzadeh и соавт. (2024) провели систематический обзор и метаанализ для оценки связи между концентрациями FSTL-1 в крови и ССЗ (5 исследований, включивших в общей сложности 941 случай ССЗ, 446 контрольных пациентов). Отмечена значительная разница в концентрациях FSTL-1 у пациентов с ССЗ и у лиц контрольной группы (стандартизованная разность средних (SMD) = 0,853, 95% доверительный интервал (CI) = 0,158–1,548,  $p$ -уровень значимости ( $p$ ) = 0,016). Таким образом, данные результаты продемонстрировали значительно более высокие уровни FSTL-1 у пациентов с ССЗ по сравнению с контрольной группой [1].

М. Uematsu и соавт. (2020) изучали, секретируется ли FSTL-1 при ИМ и связана ли его продукция с ремоделированием ЛЖ у 93 пациентов, перенесших передний острый ИМ (ОИМ). Измерение уровня FSTL-1 в крови и левая вентрикулография проводились в раннюю фазу и хроническую фазу после ИМ. У 24% пациентов наблюдалось стойкое повышение уровня FSTL-1 в крови в зоне от корня аорты до передней межжелудочковой артерии, отражающее продукцию FSTL-1 в инфарктном миокарде как на ранней, так и в хронической стадиях. Трансмиокардиальное повышение уровня FSTL-1 было достоверно связано с процентными изменениями индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, индекса конечно-систолического объема ЛЖ и фракции выброса ЛЖ от ранней к хронической фазе (коэффициент корреляции ( $r$ ) = 0,44, 0,51 и –0,43 соответственно, все  $p < 0,001$ ). Таким образом, устойчивая продукция FSTL-1 связана с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ у пациентов, перенесших ОИМ [38].

Т. Aikawa и соавт. (2019) анализировали концентрации FSTL-1 в крови в аспекте прогнозирования крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ) у пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство с использованием стентов с лекарственным

покрытием (410 пациентов, концентрации FSTL-1 измеряли перед операцией). Концентрации FSTL-1 положительно коррелировали с показателями высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), креатинина и N-концевого предшественника натрийуретического пептида В-типа в крови (все  $p < 0,01$ ). После исключения из исследования пациентов с клиренсом креатинина  $< 60$  мл/мин и уровнем hs-CRP  $\geq 0,2$  мг/дл в крови оставшиеся 214 пациентов наблюдались в течение медианного периода 5,1 года. У 9,3% пациентов произошли МАССЕ. Пороговое значение FSTL-1 для прогнозирования возникновения МАССЕ – 41,1 нг/мл. Отмечена более высокая частота МАССЕ у пациентов с высокими уровнями FSTL-1 ( $\geq 41,1$  нг/мл), чем с низкими ( $< 41,1$  нг/мл) ( $p < 0,01$ ). Высокие уровни FSTL-1 оказались независимым предиктором МАССЕ. Авторы пришли к выводу, что высокие уровни FSTL-1 в крови могут быть предикторами МАССЕ у данной категории больных, особенно с сохранной функцией почек и низким уровнем hs-CRP [39].

А. El-Armouche и соавт. (2011) исследовали уровень FSTL-1 в крови у пациентов с СН с фракцией выброса ЛЖ  $< 40\%$  ( $n=86$ ). Выборка была разделена на три тертиля: пациенты с низким, средним и высоким уровнем FSTL-1. Уровень FSTL-1 был повышен на 56% по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, соответствующими по возрасту и полу. Наличие сахарного диабета, значения BNP в крови, размер левого предсердия, толщина задней стенки ЛЖ, конечно-диастолический диаметр ЛЖ и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ были значимыми детерминантами уровня FSTL-1. Концентрация FSTL-1 предсказывала гипертрофию ЛЖ (измеренную по индексу ИММЛЖ) ( $p < 0,001$ ). Обнаружена высокая смертность у пациентов с повышенным уровнем FSTL-1 ( $p=0,09$ ). После коррекции значимых параметров у пациентов с повышенным уровнем FSTL-1 сохранялся самый высокий риск смерти (коэффициент риска (HR) 1,028; 95% CI 0,98–1,78;  $p=0,26$ ). Исследователи также анализировали экспрессию FSTL-1 в explantированных сердцах людей с СН ( $n=18$ ) и без СН ( $n=7$ ). В сердцах лиц с СН показатель FSTL-1 был в 2,5 раза выше, чем в контрольных сердцах лиц без СН ( $p < 0,05$ ) [40].

С. Lee и соавт. (2019) оценивали ассоциации между уровнями FSTL-1 в крови, наличием метаболического синдрома (МС) и субклинического коронарного атеросклероза (230 пациентов). Значительное повышение уровней FSTL-1 наблюдалось у лиц с МС ( $p=0,020$ ), но не у тех, у кого было только ожирение в соответствии с критериями индекса массы тела ( $p=0,790$ ). Отношение шансов (OR) для состояния МС среди пациентов в самом высоком терциле FSTL-1 (T3) было выше по сравнению с самым низким терцилем (T1) (OR=3,60, 95% CI 95%=1,20–10,83). В подгруппе пациентов с атеросклеротическими бляшками ( $n=66$ )

уровни FSTL-1 также были незначительно выше ( $p=0,098$ ). OR для наличия атеросклеротических бляшек у пациентов с ТЗ был значительно выше по сравнению с Т1 (OR=12,51, 95% CI=1,15–135,73). Таким образом, FSTL-1 может быть полезным биомаркером риска МС и ССЗ [41].

### Заключение

В современной медицине определение биомаркеров широко используется у онкологических пациентов, в то время как в кардиологии их применение находится на стадии активного развития. Подводя итог данным, полученным на сегодняшний день в ходе экспериментальных и клинических исследований роли FSTL-1 в патогенезе ССЗ, можно сделать вывод, что этот маркер нуждается в дальнейших исследованиях, так как полученные данные неоднозначны. В большинстве доклинических работ, проведенных на лабораторных животных и *in vitro*, исследователи подтверждают позитивное влияние FSTL-1 на различные звенья патогенеза ССЗ. Прежде всего это стимуляция FSTL-1 ранней активации фибробластов, его необходимость для восстановления сердца при ИМ, подавление аутофагии, улучшение функции митохондрий, влияние на выживаемость и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток. В то же время клинические исследования FSTL-1 продемонстрировали, что повышение уровня этого маркера наблюдается при ОКС, хронической сердечной недостаточности, ИМ, атеросклерозе коронарных артерий, МС, а также ассоциировано с МАССЕ. При этом встречаются работы, в которых повышение уровня FSTL-1 рассматривается с кардиопротективной точки зрения. Возможно, важен не уровень FSTL-1, а стабильность его выработки, наличие других сигнальных путей и молекул, оказывающих влияние на этот гликопротеин, механизмы обратной связи и прочее. Тем не менее, существующие научные работы, посвященные FSTL-1, указывают на его потенциальную ценность как маркера ССЗ. Представляется вероятным, что FSTL-1 может служить индикатором ряда нарушений обмена веществ и болезней сердца и сосудов. Предварительные результаты также указывают на возможность использования FSTL-1 в качестве перспективной терапевтической цели при ССЗ. Воздействие на экспрессию FSTL-1 представляется весьма перспективным направлением для разработки лекарственных препаратов нового поколения, способных повлиять на течение и прогноз кардиоваскулярной патологии.

### Вклад авторов

*Разработка концепции и дизайна исследования:* А.М. Алиева, И.Е. Байкова, А.Б. Султангалиева, И.Г. Никитин  
*Подготовка текста:* А.М. Алиева  
*Редактирование текста:* А.М. Алиева, И.Е. Байкова  
*Обзор публикаций:* А.Б. Султангалиева

*Научное руководство:* И.Г. Никитин  
*Утверждение окончательной версии:* А.М. Алиева, И.Е. Байкова, А.Б. Султангалиева, И.Г. Никитин

### Author contributions

*Concept and design:* Alieva, Baykova, Sultangalieva, Nikitin  
*Manuscript drafting:* Alieva  
*Manuscript revising:* Alieva, Baykova,  
*Literature review:* Sultangalieva  
*Supervision:* Nikitin  
*Final approval of the version to be published:* Alieva, Baykova, Sultangalieva, Nikitin

### Литература/References

- Ahmadzadeh AM, Khodashahi R, Shabestari MM, et al. The Association between Serum Follistatin-like Proteins and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2024;20(6):e180724231994. PMID: 39034719. PMCID: PMC11440331. <https://doi.org/10.2174/011573403X304195240715103930>
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А. и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum.* 2022;24(1):53-59. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>  
 Alieva AM, Teplova NV, Batov MA, et al. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum.* 2022;24(1):53–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(1):5-11. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11>  
 Alieva AM, Baykova IE, Reznik EV, et al. Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(1):5–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11>
- Horak M, Fairweather D, Kokkonen P, et al. Follistatin-like 1 and its paralogs in heart development and cardiovascular disease. *Heart Fail Rev.* 2022;27(6):2251-2265. PMID: 35867287. PMCID: PMC11140762. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10262-6>
- Karisa P, Sylviana N, Fitria N, et al. FSTL-1 as a Novel Cardiokine of Cardiac Angiogenesis: A Systematic Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2025;21:437-449. PMID: 40453420. PMCID: PMC12126109. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S509482>
- Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. Follistatin and follistatin-like 3 in metabolic disorders. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023;169:106785. PMID: 37739334. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2023.106785>
- Gao Y, Ren J, Peng H, et al. Follistatin-like protein 1: Implications for renal disease progression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2025;392(5):103564. PMID: 40239460. <https://doi.org/10.1016/j.jpet.2025.103564>
- Mattiotti A, Prakash S, Barnett P, et al. Follistatin-like 1 in development and human diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(13):2339-2354. PMID: 29594389. PMCID: PMC5986856. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2805-0>
- Gu C, Xue H, Yang X, et al. Role of follistatin-like protein 1 in liver diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2023;248(3):193-200. PMID: 36533576. PMCID: PMC10107393. <https://doi.org/10.1177/15353702221142604>
- Sylva M, Li VS, Buffing AA, et al. The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis. *PLoS*

- One*. 2011;6(8):e22616. PMID: 21826198. PMCID: PMC3149603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022616>
11. Okabayashi K, Shoji H, Onuma Y, et al. cDNA cloning and distribution of the *Xenopus* follistatin-related protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254(1):42-8. PMID: 9920730. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9892>
  12. Pontemezzo E, Foglio E, Vernucci E, et al. miR-200c-3p Regulates Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Epicardial Mesothelial Cells by Targeting Epicardial Follistatin-Related Protein 1. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4971. PMID: 34067060. PMCID: PMC8125323. <https://doi.org/10.3390/ijms22094971>
  13. Alteköester AK, Harvey RP. Bioengineered FSTL1 Patches Restore Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Trends Mol Med*. 2015;21(12):731-733. PMID: 26596868. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.10.006>
  14. Seki M, Powers JC, Maruyama S, et al. Acute and Chronic Increases of Circulating FSTL1 Normalize Energy Substrate Metabolism in Pacing-Induced Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018;11(1): e004486. PMID: 29317401. PMCID: PMC5765881. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004486>
  15. Prakash S, Borreguero LJJ, Sylva M, et al. Deletion of Fstl1 (Follistatin-Like 1) From the Endocardial/Endothelial Lineage Causes Mitral Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e116-e130. PMID: 28705792. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309089>
  16. Zhao Y, Sun J, Zhang W, et al. Follistatin-Like 1 Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy through Upregulation of Nrf2. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3598715. PMID: 32831995. PMCID: PMC7421745. <https://doi.org/10.1155/2020/3598715>
  17. Parfenova EV, Zubkova ES, Boldyreva MA, et al. Study of the influence of etoxidol on expression of follistatin-like protein-1 (FSTL-1) in myocardium after experimental infarction in rats. *Biomed Khim*. 2020;66(3):250-256. PMID: 32588831. <https://doi.org/10.18097/PBMC20206603250>
  18. Li JP, He WB, Xu SW, et al. FSTL1 protects against acute aortic dissection by suppressing vascular smooth muscle cell phenotypic switching and degradation of the extracellular matrix. *J Mol Cell Cardiol*. 2025;198:60-73. PMID: 39631359. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2024.11.008>
  19. Liu H, Li Y, Li M, et al. Follistatin-like 1 protects endothelial function in the spontaneously hypertensive rat by inhibition of endoplasmic reticulum stress through AMPK-dependent mechanism. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2277654. PMID: 37963199. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2277654>
  20. Shimano M, Ouchi N, Nakamura K, et al. Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(43):E899-906. PMID: 21987816. PMCID: PMC3203781. <https://doi.org/10.1073/pnas.1108559108>
  21. Li KS, Jiang WP, Li QC, et al. MiR-29a in mesenchymal stem cells inhibits FSTL1 secretion and promotes cardiac myocyte apoptosis in hypoxia-reoxygenation injury. *Cardiovasc Pathol*. 2020;46:107180. PMID: 31945680. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107180>
  22. Xiao Y, Zhang Y, Chen Y, et al. Inhibition of MicroRNA-9-5p Protects Against Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction in Mice. *Hum Gene Ther*. 2019;30(3):286-301. <https://doi.org/10.1089/hum.2018.059>. Epub 2018 Oct 31. Erratum in: *Hum Gene Ther*. 2023;34(13-14):664. <https://doi.org/10.1089/hum.2018.059.correx>. Erratum in: *J Med Food*. 2024;27(2):210. PMID: 30101604. <https://doi.org/10.1089/jmf.2022.0091.correx>
  23. Maruyama S, Nakamura K, Papanicolaou KN, et al. Follistatin-like 1 promotes cardiac fibroblast activation and protects the heart from rupture. *EMBO Mol Med*. 2016;8(8):949-66. PMID: 27234440. PMCID: PMC4967946. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506151>
  24. Peters MC, Di Martino S, Boelens T, et al. Follistatin-like 1 promotes proliferation of matured human hypoxic iPSC-cardiomyocytes and is secreted by cardiac fibroblasts. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;25:3-16. PMID: 35317048. PMCID: PMC8917270. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.02.005>
  25. Arrigoni R, Jirillo E, Caiati C. Pathophysiology of Doxorubicin-Mediated Cardiotoxicity. *Toxics*. 2025;13(4):277. PMID: 40278593. PMCID: PMC12031459. <https://doi.org/10.3390/toxics13040277>
  26. Lu Y, Yang J, Wu Q, et al. The Role and Molecular Pathways of SIRT6 in Senescence and Age-related Diseases. *Adv Biol (Weinh)*. 2025;9(4):e2400469. PMID: 39913122. <https://doi.org/10.1002/adbi.202400469>
  27. Xu H, Guo H, Tang Z, et al. Follistatin-like 1 protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by preventing mitochondrial dysfunction through the SIRT6/Nrf2 signaling pathway. *Cell Biol Int*. 2024;48(6):795-807. PMID: 38436106. <https://doi.org/10.1002/cbin.12147>
  28. Lu L, Shao Y, Wang N, et al. Follistatin-like protein 1 attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy by inhibiting MsrB2-mediated mitophagy. *Mol Cell Biochem*. 2024;479(7):1817-1831. PMID: 38696001. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-04955-9>
  29. Shen H, Cui G, Li Y, et al. Follistatin-like 1 protects mesenchymal stem cells from hypoxic damage and enhances their therapeutic efficacy in a mouse myocardial infarction model. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1111-y>. Erratum in: *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):47. PMID: 30635025. PMCID: PMC6330478. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03662-y>
  30. Magadam A, Singh N, Kurian AA, et al. Ablation of a Single N-Glycosylation Site in Human FSTL 1 Induces Cardiomyocyte Proliferation and Cardiac Regeneration. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;13:133-143. PMID: 30290305. PMCID: PMC6171324. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.08.021>
  31. Wang HB, Huang R, Yang K, et al. Identification of differentially expressed genes and preliminary validations in cardiac pathological remodeling induced by transverse aortic constriction. *Int J Mol Med*. 2019;44(4):1447-1461. PMID: 31364721. PMCID: PMC6713409. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4291>
  32. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:950927. PMID: 36036015. PMCID: PMC9403089. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.950927>
  33. Xi Y, Hao M, Liang Q, et al. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A- SMAD2/3 in rats following myocardial infarction. *J Sport Health Sci*. 2021;10(5):594-603. PMID: 33246164. PMCID: PMC8500809. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.11.010>
  34. Hu S, Liu H, Hu Z, et al. Follistatin-like 1: A dual regulator that promotes cardiomyocyte proliferation and fibrosis. *J Cell Physiol*. 2020;235(9):5893-5902. PMID: 32017077. <https://doi.org/10.1002/jcp.29588>
  35. Ponce-Ruiz N, Herrera-Moreno JF, Rojas-García AE, et al. Follistatin-like 1 (FSTL1) levels as potential early biomarker of cardiovascular disease in a Mexican population. *Heart Vessels*. 2024;39(6):563-570. PMID: 38381171. <https://doi.org/10.1007/s00380-024-02364-y>
  36. Widera C, Giannitsis E, Kempf T, et al. Identification of follistatin-like 1 by expression cloning as an activator of the growth differentiation factor 15 gene and a prognostic biomarker in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012;58(8):1233-41.

PMID: 22675198. PMCID: PMC3539794. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.182816>

37. Tanaka K, Valero-Muñoz M, Wilson RM, et al. Follistatin like 1 Regulates Hypertrophy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(4):207-221. PMID: 27430031. PMCID: PMC4944656. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2016.04.002>

38. Uematsu M, Nakamura K, Nakamura T, et al. Persistent Myocardial Production of Follistatin-like 1 Is Associated with Left Ventricular Adverse Remodeling in Patients with Myocardial Infarction: Myocardial production of FSTL1 in AMI patients. *J Card Fail.* 2020;26(8):733-738. PMID: 32470377. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.015>

39. Aikawa T, Shimada K, Miyauchi K, et al. Associations among circulating levels of follistatin-like 1, clinical parameters, and cardiovascular events in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *PLoS One.* 2019;14(4):e0216297. PMID: 31034503. PMCID: PMC6488088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216297>

40. El-Armouche A, Ouchi N, Tanaka K, et al. Follistatin-like 1 in chronic systolic heart failure: a marker of left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):621-7. PMID: 21622850. PMCID: PMC3178753. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960625>

41. Lee SY, Kim DY, Kyung Kwak M, et al. High circulating follistatin-like protein 1 as a biomarker of a metabolically unhealthy state. *Endocr J.* 2019;66(3):241-251. PMID: 30745500. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0352>

### Сведения об авторах

**Алиева Амина Магомедовна**, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>

**Байкова Ирина Евгеньевна**, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>

**Султангалиева Альбина Булатовна**, студент 6-го курса, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>

**Никитин Игорь Геннадиевич**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

### Конфликт интересов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Author credentials

**Amina M. Alieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakova, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>

**Irina E. Baykova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakova, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>

**Albina B. Sultangaliev**, 6th year Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>

**Igor G. Nikitin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakova, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Conflict of interest:** none declared.