

*Results and consideration.* The pharmacokinetics of Cidipol is characterized by slow absorption of ciminal with a semi-absorption period for 1.1 hours,  $T_{max} = 2.5$  hours and rather slow removal of ciminal from animal's body ( $T_{0.5} = 5.1$  hours,  $Kel = 0.13$ ). The effectiveness of the local method of administration of Cidipol directly depends on its lipophilicity and well-marked membrane-forming properties, which enable the preparation to quickly diffuse through the numerous cell membranes of the tissues. A significant amount of PEG 400 in the drug Cidipol provides maximum bioavailability of ciminal in the tissue of the prostate, rectum and colon.

*Findings.* The specific pharmacokinetic profile and pharmacokinetic parameters of Cidipol for rectal application suggest that Cidipol has all the properties as a remedy in the form of suppositories, ointments or thick fluids for the treatment both prostatitis and colorectal diseases. Medicinal forms with Cidipol (suppositories, ointments, gels) can provide direct diffusion of pharmaceutical substance into the tissues of the prostate and the rectum mucus through the tissues of rectum mucous membrane, and not the systemic flow, based on the close proximity of the gland to the place of application of the drug. One can positively consider the prospects of the same dosage forms of Cidipol for the treatment of various cervicitis and vaginitis, including microbial-fungal. Cidipol should be considered as a holistic pharmaceutical system, in which there are no excipients, but there are only active ingredients that provide a significant contribution to the formation of the overall therapeutic efficacy of the complex.

**Key words:** pharmacokinetics, prostatitis, Cidipol, rectal administration, suppositories.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 21.11.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-148-151

УДК 616.857:615.2

Кривчун А. М.

### ТОПІРАМАТ В ПРЕВЕНТИВНОМУ ЛІКУВАННІ МІГРЕНІ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

krivchun.anshelina@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом НДР «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (№ державної реєстрації 0116U004190).

**Вступ.** Одним з найпоширеніших страждань сучасної людини є головний біль. Серед первинних головних болей найпоширенішою є мігрень [1]. За даними епідеміологічних досліджень, вона займає третє місце по розповсюдженості хронічних захворювань (страждає біля 14,7% людей) [2].

Мігрень викликає негативні соціально-економічні наслідки, пов'язані з тимчасовою непрацездатністю людей. Витрати на діагностику та лікування мігрени подібні до витрат при серцево-судинних захворюваннях [1,3,4,5].

Сучасні принципи терапії мігрени передбачають ефективне купірування мігренозних нападів і курсове профілактичне лікування [6,7]. І якщо в першому випадку досягнуто значних успіхів, то превентивне лікування мігрени досі залишається фрагментарним та суперечливим. Лише у 33% хворих з мігренню призначається адекватне профілактичне лікування [8]. Це спрямовує науковий інтерес щодо пошуку нових ефективних методів профілактичної терапії мігрени.

Переконливо доведено, що успішне превентивне лікування мігрени зменшує частоту і тяжкість цефалгічних нападів, сприяє скороченню кількості спожитих анальгетиків [9], запобігає трансформації епізодичного головного болю в хронічний, попереджує розвиток структурних змін у центральній нервовій системі [10], покращує якість життя пацієнтів [11].

Превентивну терапію проводять при частоті атак більш ніж 2 рази на місяць. На теперішній час, для вирішення питання превентивного лікування у лікаря-невролога є досить широкий вибір різних груп препаратів:  $\beta$ -адреноблокаторів, не стероїдних про-

тизапальних препаратів, антидепресантів, блокаторів кальцієвих каналів, мі релаксантів, антагоністів серотоніну, антиконвульсантів. З профілактичною ціллю доцільно використовувати один препарат, починаючи з мінімальної дози [1].

В останні роки в превентивному лікуванні мігрени все ширше застосовують протиепілептичні препарати (ПЕП) [12]. Механізми дії ПЕП при мігрені залишаються не до кінця з'ясованими. Передбачається вплив на нейротрансмісію в ноцицептивній системі [13], а також наявність нейропластичних властивостей, що дає підставу віднести ПЕП до нейромодуляторів [14], або нейростабілізаторів [15].

Застосування ПЕП в превентивному лікуванні мігрени було ініційовано коморбідністю мігрени і епілепсії (їх поєднання зустрічаються частіше, ніж кожне з захворювань окремо) [5]. Спільність клінічної картини мігрени й епілепсії (пароксизмальний перебіг) і терапевтична відповідь на одні й ті ж фармакологічні препарати дозволяють припустити наявність в обох нозологій подібних патогенетичних механізмів [16].

Серед ПЕП, як засобів превентивного лікування мігрени, останнім часом найбільший інтерес викликає топірамаат – сульфаматзамісний моносахарид, хімічна структура якого є відмінною від інших ПЕП [17]. У 2004 р. опубліковані результати трьох широкомасштабних плацебо-контрольованих досліджень (одне європейське і два північноамериканських), в ході яких вивчали ефективність і безпеку профілактичного лікування мігрени топірамаатом в дозах 50, 100 і 200 мг на добу. За даними досліджень, превентивна терапія топірамаатом в добовій дозі 100 мг знижує частоту та інтенсивність мігренозних атак, покращує якість життя пацієнтів [4,18,19]. Безумовно перевагою топірамаату є швидке (протягом першого місяця лікування) настання ефекту [20]. Разом з тим застосовується й більш низькі дози – 50 і 75 мг [4,21]. Усіма дослідниками рекомендується починати терапію з низьких доз з поступовим їх підвищенням [11].

Курс профілактичного лікування може тривати від 2 до 6 місяців [5,22].

**Метою дослідження** було вивчення ефективності топірамату в дозі 50 мг на добу для превентивного лікування мігрень протягом 6 місяців.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проводилося відкрите проспективне дослідження. Критеріями включення були: вік від 18 до 60 років, діагноз «Мігрень», встановлений відповідно до Класифікації Міжнародного товариства головного болю (2-а редакція, 2004 р.), відсутність хронічної соматичної патології, частота мігренозних нападів два і більше на місяць. Критеріями виключення були хронічна мігрень, лікарський абзус, наявність вогнищевої неврологічної симптоматики, прийом інших профілактичних антимігренозних засобів.

Обстежено 15 пацієнтів (13 жінок та 2 чоловіків) у віці від 20 до 53 років (середній вік – 38,1±1,7 років). Середня тривалість захворювання склала 19,20±9,58 років. 14 пацієнтів страждали на мігрень без аури, 1 пацієнт мала мігрень з аурую.

Проводилося клініко-неврологічне обстеження пацієнтів з детальним дослідженням вегетативного та нейропсихологічного статусу. Стан вегетативної нервової системи оцінювався за результатами заповнення двох типів анкет: «Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін» (заповнюється хворим) та «Схеми дослідження для виявлення ознак вегетативних розладів» (заповнюється лікарем), критерієм наявності синдрому вегетативної дистонії служила сума балів, отримана при вивченні результатів по першому опитувальнику – 15 балів і вище, по другому – 25 балів і вище [15]. Для нейропсихологічного обстеження використовували шкалу тривоги Спілбергера в модифікації Ханіна, Шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HARS), опитувальник депресії Бека, опитувальник оцінки порушень життєдіяльності при мігрені – MIDAS, мігрень-специфічний опитувальник якості життя QVM (Qualite'deVieetMigraine). Емоційний стан хворих оцінювали за допомогою теста Люшера. Інтенсивність болю визначалась за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

Пацієнти приймали топірамат («Топірамакс») в якості монотерапії в дозі 50 мг на добу (одноразово на ніч). Доза титрувалася за схемою: 25 мг на добу протягом першого тижня, а потім по 50 мг на добу протягом усього наступного часу. Також рекомендувалася поступова відміна препарату. Курс прийому препарату в терапевтичній дозі (50 мг/добу) склав 6 міс. Обстеження проводилось до призначення препарату та після закінчення курсу лікування.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Ст'юдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для обстежених були характерні висока частота і тривалість мігренозних атак. Частота нападів в середньому склала 4,40±2,53 рази в місяць. Середня тривалість нападу – 57,07±25,73 годин. Інтенсивність болю також була високою і в середньому оцінювалася пацієнтами як 8,60±1,12 бали за ВАШ. Пацієнти обстежуваної групи мали підвищений рівень тривоги, як актуальної (42,77±8,21), так і конституціональної (47,85±9,75). Згідно з опитувальником Бека, рівень депресії склав 8,77±6,77. У групі відзначалася висока ступінь порушення повсякденної активності (показник MIDAS -38,85±41,37). Якість життя значно страж-

дала: кількість балів за опитувальником QVM склала 52,77±16,12.

Тривалість прийому топірамата склала 6,00±0,71 міс. Частота нападів в цілому в групі після курсу лікування зменшилася в 2,1 рази: в середньому до 2,02±0,97 рази на місяць (відмінність достовірна:  $t=2,69$ ;  $p=0,014$ ). Пацієнти, частота нападів у яких знизилася на 50% і більше, увійшли до групи респондерів, яка склала 66,6%. Середня тривалість нападу достовірно зменшилася з 57,7±25,73 до 30,30±31,82 годин ( $t=2,56$ ;  $p=0,03$ ). Інтенсивність болю по ВАШ знизилася з 8,60±1,12 до 5,50±2,34 бала (відмінність достовірна:  $t=4,40$ ;  $p=0,0002$ ). Не виявлено статистично достовірної зміни рівня актуальної (знизилася до 39,33±5,83;  $t=1,08$ ;  $p=0,29$ ) і конституціональної (після лікування - 46,89±5,49;  $t=0,27$ ;  $p=0,79$ ) тривоги. Рівень депресії після лікування незначно зменшився до 5,11±4,96 ( $t=1,44$ ;  $p=0,17$ ). Ступінь порушення повсякденної активності за опитуванням MIDAS знизилася з 38,85±41,37 до 13,98±21,70, але відмінність виявилася недостовірною ( $t=1,65$ ;  $p=0,11$ ). Рівень якості життя за мігрень-специфічного опитувальником QVM підвищився (39,56±15,57), але відмінність виявилася достовірною лише для психологічного (зменшився до 11,56±5,32;  $t=2,11$ ;  $p=0,047$ ) і соціального (8,11±3,41;  $t=2,08$ ;  $p=0,050$ ) індексів. При кореляційному аналізі не виявлено залежності ефективності топірамату від віку, стажу захворювання, частоти і тривалості нападів, інтенсивності больового синдрому. Не виявлено кореляції ефекту лікування з висхідними рівнями тривоги та депресії, ступенем порушення повсякденної активності до лікування.

Побічних явищ, що викликали б відміну препарату, не спостерігалось. У 2 пацієнток відмічали зменшення маси тіла.

Про позитивний результат профілактичного лікування прийнято говорити в разі зменшення частоти мігренозних атак і кількості днів головного болю на 50% і більше, порівняно з початковим періодом у 50% пацієнтів. В результаті дослідження було встановлено, що 6-місячний курс прийому топірамату достовірно знижує частоту мігренозних атак (в цілому в групі 2,1 рази), а також зменшує тривалість нападу і інтенсивність больового синдрому. Кількість респондерів склала 66,6%, що говорить про високу ефективність превентивної терапії. Після курсу лікування не змінились показники тривоги і депресії; в той же час і ефективність препарату не залежала від їх рівнів до початку лікування. Ступінь порушення повсякденної активності пацієнтів знизилася практично в 3 рази, але дане значення виявилось недостовірним, ймовірно через невеликої кількості обстежених. Відсутність значних змін рівня якості життя дозволяє припустити, що термін спостереження за пацієнтами виявився недостатнім. Препарат добре переносився пацієнтами, побічних ефектів, які б вимагали відміни препарату, не спостерігалось.

**Висновок.** Таким чином, топірамат в дозі 50 мг на добу є ефективним препаратом для превентивного лікування мігрень.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є подальше проведення клінічних досліджень з метою вивчення патогенетичних механізмів мігрень і підбору терапії до повного зцілення пацієнтів.

## Література

1. Mishchenko TS. Migren' (epidemiologiya, diagnostika, lecheniye, profilaktika). Ukrayins'kyi visnyk psikhonevrolohiyi. 2010;18;2(63):26-33. [in Russian].
2. Del'va MY, Nikiforova YC. Khronicheskaya migren': sovremennyye printsipy menedzhmenta (obzor literatury). Mezhdunarodnyy nevrologicheskyy zhurnal. 2016;2(80):126-32. [in Russian].
3. Vos T, Flaxman A, Naghavi M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2013;380(9859):163-96.
4. Golovacheva VA, Parfenov VA. Triptany v lechenii migreni. Meditsinskiy sovet. 2015;10:26-32. [in Russian].
5. Filatova YeG, Klimov MV. Antikonvul'santy v profilakticheskoy terapii migreni. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2003;10:65-7. [in Russian].
6. Veyn AM. Golovnaya bol'. Zh. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 1996;96(3):5-8. [in Russian].
7. Karlov VA, Yakhno NN, Mel'nichuk PV. Migren', puchkovaya golovnaya bol', golovnaya bol' napryazheniya. Bolezni nervnoy sistemy. M.: Meditsina; 1995. s. 325-37. [in Russian].
8. Evans R. A rational approach to the management of chronic migraine. Headache. The Journal of Head and Face Pain. 2013;53(1):168-76.
9. Podchufarova YeV. Migren': sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu (po materialam zhurnala «Neurology». 2003;60:2). Nevrologicheskyy zhurnal. 2004;4:57-62. [in Russian].
10. Evans RW, Loder EM, Biondi DM. When can successful migraine prophylaxis be discontinued. Headache. 2004;44(10):1040-2.
11. Santanello N, Davies G, Allen C, Kramer M, Lipton R. Determinants of migraine-specific quality of life. Cephalalgia. 2005;22(8):680-5.
12. Silberstein SD. Migraine: preventive treatment. Curr Med Res Opin. 2001;17(1s): 87-93.
13. Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. Headache. 2005;45(s1):33-47.
14. Veyn AM. Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye. M.: OOO «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo»; 2003. 752 s. [in Russian].
15. Nemchenko YuM, Sorokova YeV, Belkin AA. Sochetaniye migreni i epilepsii. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2005;12:43-5. [in Russian].
16. Silberstein SD, Goadsby PG. Migraine: preventive treatment. Cephalalgia. 2002;22(7):491-512.
17. Naegel S, Obermann M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2010;6:17-28.
18. Diamond M, Dahlf C, Papadopoulos G, Neto W. Topiramate improves health-related quality of life when used to prevent migraine. Headache. 2005;45:1023-30.
19. Brandes JL. Practical use of topiramate for migraine prevention. Headache. 2005;45(s1):66-73.
20. Azimova YuE, Tabeyeva GR. Profilakticheskaya terapiya migreni topamaksom: otdalennyye rezul'taty. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2006;1:24-6. [in Russian].
21. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. Headache. 2005;45(s1):57-65.
22. Dorofeyeva MYu, Belousova YeD. Lecheniye golovnoy boli napryazheniya i migreni. Lechashchiy vrach. 2004;6:70-5. [in Russian].

### ТОПИРАМАТ В ПРЕВЕНТИВНОМУ ЛІКУВАННІ МІГРЕНІ

**Кривчун А. М.**

**Резюме.** Серед первинних головних болей найпоширенішою є мігрень. Сучасні принципи терапії мігрені передбачають ефективне купірування мігренозних нападів і курсове превентивне лікування. Доведено, що успішне превентивне лікування мігрені зменшує частоту і тяжкість цефалгічних нападів, запобігає трансформації епізодичного головного болю в хронічний, попереджує розвиток структурних змін у центральній нервовій системі, покращує якість життя пацієнтів. Превентивну терапію проводять при частоті атак більш ніж 2 рази на місяць. В останні роки для профілактики мігрені все ширше застосовують антиконвульсанти.

Метою дослідження було вивчення ефективності топірамату в дозі 50 мг на добу для превентивного лікування мігрені. Обстежено 15 пацієнтів у віці від 20 до 53 років. Середня тривалість захворювання складала 19,20±9,58 років. Тривалість прийому топірамата складала 6,00±0,71 міс. Частота нападів в цілому в групі після курсу лікування зменшилася в 2,1 рази: в середньому до 2,02±0,97 рази на місяць. Середня тривалість нападу достовірно зменшилася з 57,7±25,73 до 30,30±31,82 годин. Інтенсивність болю по ВАШ знизилася з 8,60±1,12 до 5,50±2,34 бали. Також знизився рівень тривоги, депресії, ступінь порушення повсякденної активності, але ці показники статистично не достовірні. При кореляційному аналізі не виявлено залежності ефективності топірамату від віку, стажу захворювання, частоти і тривалості нападів, інтенсивності больового синдрому. Препарат добре переносився пацієнтами, побічних ефектів, які б вимагали відміни препарату, не спостерігалося.

Таким чином, топірамат в дозі 50 мг на добу (одноразово на ніч) є ефективним препаратом для превентивного лікування мігрені.

**Ключові слова:** мігрень, превентивне лікування, топірамат.

### ТОПИРАМАТ В ПРЕВЕНТИВНОМУ ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ

**Кривчун А. М.**

**Резюме.** Среди первичных головных болей одной из самых распространенных является мигрень. Современные принципы терапии мигрени предусматривают эффективное купирование мигренозных приступов и курсовое превентивное лечение. Доказано, что успешное превентивное лечение мигрени уменьшает частоту и тяжесть цефалгических пароксизмов, предотвращает трансформации эпизодической головной боли в хроническую, предупреждает развитие структурных изменений в центральной нервной системе, улучшает качество жизни пациентов. Превентивную терапию проводят при частоте атак мигрени более чем 2 раза в месяц. В последние годы для профилактики мигрени все шире применяют антиконвульсанты.

Целью исследования было изучение эффективности топирамата в дозе 50 мг в сутки для превентивного лечения мигрени. Обследовано 15 пациентов в возрасте от 20 до 53 лет. Средняя продолжительность заболевания составила 19,20±9,58 лет. Продолжительность приема топирамата составила 6,00±0,71 мес. Частота приступов в целом в группе после курса лечения уменьшилась в 2,1 раза: в среднем до 2,02±0,97 раза в месяц. Средняя продолжительность приступа достоверно уменьшилась с 57,7±25,73 до 30,30±31,82 часов.

Интенсивность боли по ВАШ снизилась с  $8,60 \pm 1,12$  до  $5,50 \pm 2,34$  балла. Также снизился уровень тревоги, депрессии, степень нарушения повседневной активности, но эти показатели статистически не достоверны. При корреляционном анализе не выявлено зависимости эффективности топирамата от возраста, стажа заболевания, частоты и продолжительности приступов, интенсивности болевого синдрома. Препарат хорошо переносился пациентами, побочных эффектов, которые требовали отмены препарата, не наблюдалось.

Таким образом, топирамат в дозе 50 мг в сутки (однократно на ночь) является эффективным препаратом для превентивного лечения мигрени.

**Ключевые слова:** мигрень, превентивное лечение, топирамат.

### ТОPIRAMITE IN THE PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Krivchun A. M.

**Abstract.** Among the primary headaches, one of the most common is migraine. Modern principles of migraine therapy include effective relief of migraine attacks and course preventive treatment. In recent years, anticonvulsants have been used increasingly for the prevention of migraine. Proven, that successful preventive treatment of migraine decrease frequency and hardness of cephalgic paroxysms, prevent transformation of episodic headache in a chronic, prevent development structural changes in central neural system, improves quality of patient's life. Preventive therapy conducts if a frequency of migraine attacks appears more than twice a month.

The aim of the study was to study the efficacy of topiramate at a dose of 50 mg per day for the preventive treatment of migraine. 15 patients aged from 20 to 53 years was surveyed. The average of disease duration was  $19.20 \pm 9.58$  years. The duration of topiramate administration was  $6.00 \pm 0.71$  months. The frequency of attacks in general in the group after the course of treatment decreased 2.1 times: on average, to  $2.02 \pm 0.97$  times per month. The average duration of the attack was significantly reduced from  $57.7 \pm 25.73$  to  $30.30 \pm 31.82$  hours. The intensity of pain decreased from  $8.60 \pm 1.12$  to  $5.50 \pm 2.34$  points of a VAS scale. The level of anxiety, depression, the degree of disturbance of daily activity also decreased, but these figures are not statistically significant. The correlation analysis revealed no dependence of the effectiveness of topiramate on the age, experience of the disease, the frequency and duration of attacks, the intensity of the pain syndrome. The drug was well tolerated by patients, no side effects that required discontinuation of the drug were observed.

Thus, topiramate at a dose of 50 mg per day (once a night) is an effective drug for the preventive treatment of migraine.

**Key words:** migraine, preventive treatment, topiramate.

*Рецензент – проф. Дельва М. Ю.*

*Статья надійшла 09.11.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-151-156

УДК 616.36 – 091.8 – 092.9:613.24

*Кузнецова М. А.*

### ВЛИЯНИЕ НИЗКОБЕЛКОВОГО РАЦИОНА ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ИХ ПОТОМСТВА

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

kusya388@gmail.com

**Вступление.** Болезни органов пищеварения, в том числе печени, занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения Украины. Часто они имеют хронически-рецидивирующее течение, поражают людей трудоспособного возраста, снижают качество жизни и наносят ощутимый социально-экономический ущерб [1]. Данные эпидемиологических исследований последних лет показали, что в мире хроническим гепатитом страдает более 5% взрослого населения [2], а частота хронического гепатита у детей остается достаточно высокой (2,9%). В Украине за последние 10 лет заболеваемость хроническим гепатитом возросла на 76,6%, циррозом печени – 75,6%, среди подростков заболеваемость гепатитом увеличилась на 68,8% [3]. Появилось мнение о связи патологии печени у взрослых людей с влиянием неблагоприятных факторов среды во внутриутробном периоде развития, что повышает риск развития метаболического синдрома у потомков в зрелом возрасте [1].

В ряде экспериментальных исследований установлено, что эпигенетические изменения, вызванные неблагоприятным воздействием как экзоген-

ных, так и эндогенных факторов, могут индуцировать развитие различных заболеваний у человека [4,5,6]. Представлены научные доказательства того, что характер питания матери и определенные ингредиенты продуктов питания матери могут индуцировать эпигенетические изменения генома плода, детерминирующие развитие необратимых изменений его фенотипа [7,8,9]. Так, в работах зарубежных авторов установлено, что низкокалорийное питание матери до зачатия и во время беременности связано с нарушением метилирования импринтированного кластера IGF2/H19 [10,11]. Обнаружено, что у женщин, находящихся на белок-дефицитной диете (включая вегетарианскую), наблюдается снижение уровня витамина  $B_{12}$  и повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови [12,13,14].

Эксперименты на крысах продемонстрировали, что белок-дефицитный рацион питания способствует повышению концентрации серина, глицина, глутамина и гомоцистеина в сыворотке крови на ранних сроках беременности [15,16,17]. Установлено, что ограничение протеинов в рационе матери индуцирует синтез фактора роста фибробластов 21, кото-