



О. Я. Бабак, К. А. Лапшина

Харківський національний медичний університет

## Роль фактора росту фібробластів-21 у регуляції обміну речовин при різних захворюваннях

Наведено сучасні дані про новий адипокін, який бере участь у метаболізмі вуглеводного та ліпідного обміну, — фактор росту фібробластів-21. Висвітлено його біологічну роль, дію на метаболізм тварин та людини, його участь у патогенезі при різних захворюваннях.

**Ключові слова:** обмін речовин, адипокіни, фактор росту фібробластів-21.

При захворюваннях в обміні речовин відбуваються зміни. Оскільки всі метаболічні процеси в організмі людини взаємопов'язані, будь-які патологічні зміни спричиняють каскад відповідних реакцій.

За останніми даними, важливу роль у патогенезі різних захворювань відіграють чинники, які беруть участь у модуляції імунної і запальної відповіді, обміні речовин у периферичних тканинах, а також забезпечують метаболічну та ендокринну функцію жирової тканини. Останню більше не вважають лише енергетичним депо. За сучасними уявленнями, жирова тканина є ендокринним і паракринним органом, який впливає на інші органи і системи. Більшість речовин, які виділяє жирова тканина, мають прозапальні властивості, наприклад, цитокіни (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-1 і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )), адипокіни (лептин, адипонектин, резистин, вісфатин), а також нещодавно виявлені хемерин, ліпокаїн, фактор росту фібробластів-21 (FGF-21). Останні є різновидом цитокінів, які виконують плейотропні функції у різних шляхах обміну, виділяються білою жировою тканиною і належать до групи факторів, яка постійно поповнюється [1].

Установлено, що адипокіни — один з ключових регуляторів метаболічних порушень у хворих із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом 2 типу, ожирінням. Вони бе-

руть участь у процесах деградації хрящів, розвитку запалення в суглобах, локально і системно впливають на імунологічні процеси. Будучи гормоноподібними речовинами, адипокіни відіграють роль у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), фіброгенезі, як на центральному, так і на периферійному рівні регулюють функції різних органів.

Доведено, що адипокіни беруть безпосередню участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу печінки. За їх рівнем у плазмі крові можна визначити стадію НАЖХП. За результатами низки досліджень встановлено наявність тісного зв'язку між рівнем лептину в сироватці крові, ФНП- $\alpha$  і розвитком фіброзу печінки. Виявлено здатність адипокінів посилювати фагоцитарну активність і продукцію цитокінів купферовськими клітинами та макрофагами, стимулювати проліферацію ендотеліоцитів, зменшувати розпад фібротичного екстрацелюлярного матриксу, а також виявляти цитотоксичну дію і стимулювати процеси апоптозу [2].

### Біологічна роль FGF-21

Нещодавно відкрито адипокін, який бере участь у метаболізмі вуглеводного та ліпідного обміну — FGF-21. Він належить до сімейства атипичних факторів росту фібробластів (ФРФ). До складу цього сімейства входять також FGF-15/19 (FGF-15 і FGF-19 є мишачим і людським аналогом відповідно), FGF-21 і FGF-23, які не мають характерний для FGF-

гепарин-зв'язувальний домен. На відміну від більшості членів сімейства ФРФ вони є метаболічними гормонами, котрі не володіють проліферативними та онкогенними ефектами [16].

FGF-21 — 181-амінокислотний циркулюючий білок. Експресується переважно в печінці, підшлунковій залозі і білій жировій тканині. Експресія FGF-21 контролюється різними транскрипційними факторами, такими як рецептор PPAR- $\alpha$  у печінці та PPAR- $\alpha$  в адипоцитах. FGF-21 реалізує дію через поверхневі рецептори клітини, які складаються з класичних рецепторів FGF (тирозинкіназа) і рецепторами ко-фактора  $\beta$ -Klotho, нещодавно описаного як однопрохідний трансмембранний білок із 2 глікозидазними доменами. Дослідження *in vitro* свідчать, що FGF-21 переважно зв'язується з комплексом FGF-R1c/ $\beta$ -Klotho, рідше — з тими, що містять інші ізотипи FGF-рецепторів. Є дані, що FGF-21 може реалізувати дію через усі ізотипи FGF-рецепторів. Останні поширені в організмі людини, а рецептори  $\beta$ -Klotho представлені в печінці, підшлунковій залозі, білій жировій тканині та сім'яниках. Припускають, що в цих органах FGF-21 відіграє одну з ключових ролей у регуляції метаболізму [45].

#### Дія FGF-21 на обмін речовин у тварин

Одна з перших описаних властивостей FGF-21 щодо регулювання метаболізму — стимулювання поглинання глюкози в адипоцитах ЗТЗ-L1 у мишей [16, 33]. FGF-21 стимулює поглинання глюкози в диференційованих адипоцитах шляхом індукції транспортера глюкози-1 (Glut-1) через його зв'язування з комплексом  $\beta$ -Klotho-FGF-рецептор, шляхом послідовної активації транскрипційних факторів. Захоплення глюкози, яка індукує FGF-21, є додатковим і не залежить від інсуліну. Це призводить до накопичення тригліцеридів в адипоцитах. Властивість FGF-21 збільшувати термогенний потенціал білої жирової тканини призводить до збільшення кліренсу глюкози. В експерименті у трансгенних мишей з надлишковою експресією FGF-21 у печінці поліпшилася чутливість до інсуліну, кліренс глюкози, знизилася концентрація тригліцеридів у плазмі крові. Вони також мали стійкість до збільшення маси тіла у разі дієти з великим вмістом жирів [12, 16]. Введення рекомбінантного FGF-21 мишам ліній ob/ob, db/db або щурам лінії Zucker diabetic fatty з гіперінсулінемією та ожирінням, яке нагадує діабет 2 типу у людей, спричинило схожі ефекти (зменшення рівня глюкози та інсуліну в плазмі крові). Подальші дослідження виявили, що введення

FGF-21 мишам з ожирінням, індукованим дією з високим вмістом жирів, сприяло збільшенню енергетичних витрат, зниженню рівня глюкози, інсуліну, ліпідів і тригліцеридів у плазмі крові. Застосування FGF-21 поліпшило чутливість до інсуліну периферичних тканин і тканини печінки як у мишей з нормальною масою тіла, так і з ожирінням, які перебували на дієті з високим вмістом жиру [7, 13, 18, 31, 45].

Установлено дію FGF-21 на метаболізм глюкагону. FGF-21 пригнічував продукцію глюकोзи в печінці, підвищував рівень глікогену і знижував вміст глюкагону в печінці у мишей, що сприяло підвищенню чутливості до інсуліну. Крім того, описано сприятливий вплив FGF-21 на жирову дистрофію печінки і зниження вмісту ліпідів у тканинах гризунів. Виявлено його участь в адаптивних метаболічних реакціях — при голодуванні стимулювання кетогенезу та окиснення жирних кислот частково опосередковані FGF-21 [6, 16].

FGF-21 продемонстрував сприятливий вплив на профіль ліпідів у тварин. Його системне введення супроводжувалося зниженням тригліцеридів у плазмі крові, вільних жирних кислот (ВЖК) і холестерину у генетично схильних до цукрового діабету гризунів і гризунів з ожирінням [7, 15]. У дослідженнях, проведених на макаках, які страждали на цукровий діабет, введення FGF-21 спричинило значне зменшення глікемії натще, рівня інсуліну і тригліцеридів. FGF-21 також сприяв зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини, підвищенню вмісту ліпопротеїнів високої густини і помірному зменшенню маси тіла. Важливо, що FGF-21 не спричиняв гіпоглікемію ні у зазначеній моделі з приматами, ні в моделях з гризунами. FGF-21 значною мірою впливає на вуглеводний і ліпідний обмін у гризунів та приматів, і є перспективним засобом для лікування цукрового діабету 2 типу і, можливо, інших метаболічних порушень [7, 13, 17, 20, 31].

Виявлено зв'язок між FGF-21 і голодуванням у тварин. Механізм адаптивної відповіді на голод був опосередкований активацією PPAR- $\alpha$ , ядерного рецептора, який активується жирними кислотами. Ці метаболічні ефекти PPAR- $\alpha$  при голодуванні здійснюються переважно за допомогою FGF-21. У кількох роботах підтверджено ці припущення: 1) терапія агоністом PPAR- $\alpha$ , дієта з низьким вмістом жирів і вуглеводів та голодування пригнічують печінкову експресію і знижують рівень FGF-21 у плазмі крові; 2) FGF-21 бере участь у регуляції голодування шляхом активації ліполізу в білій жировій тканині, при цьому кетогенез у печінці безпосередньо індуку-

ється PPAR- $\alpha$ ; 3) зменшення вмісту FGF-21 у печінці призводить до порушення кетогенезу та окиснення жирних кислот у мишей; 4) FGF-21 знижує фізичну активність та сприяє торпору (нетривалий стан апатії за рахунок зниження фізичної активності і температури тіла для економії енергії) у мишей; 5) надмірна експресія FGF-21 у трансгенних мишей призводила до зменшення кількості жиру і формування стійкості до ожиріння. Ці висновки свідчать про участь PPAR- $\alpha$  і FGF-21 в ендокринному сигнальному шляху, у регулюванні метаболічних і поведінкових аспектів при адаптивній відповіді на голодування [5, 21–23].

F. G. Schaap і співавт. висловили припущення, що експресія FGF-21 регулюється ендотеліальним стресом. Автори повідомили, що рівні FGF-21 і мРНК збільшуються при індукованому тригліцеридами ендотеліальному стресі в H4IIE-клітинах щурів. Внутрішньоочеревинні ін'єкції ендотеліального стресора тунікаміцину індукували експресію FGF-21 у печінці у мишей [32].

### **FGF-21 в організмі людини**

У людини FGF-21 виробляється переважно у печінці та жировій тканині, а також у скелетних м'язах і тимусі. В останніх дослідженнях проаналізовано рівень циркуляції FGF-21 у плазмі крові дорослої людини, а також його зв'язок з діабетом, інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом, НАЖХП і масою тіла [27, 34].

Показано, що нормальні значення вмісту FGF-21 у плазмі крові відрізняються в різних дослідженнях. Наприклад, середня концентрація вранці натще становила 468 (295–520) пг/мл у групі з 50 здорових осіб і 225 (126–370) пг/мл — у групі літніх чоловіків і жінок. Дослідження 24-годинного профілю FGF-21 у плазмі крові виявило коливання його рівня 6–12 разів на добу. Припускають, що FGF-21 може секретуватися в системний кровообіг періодично, тобто його продукція має хвилеподібний характер [4, 15, 34].

Інші автори повідомили про циркадний ритм експресії FGF-21 під час голодування у пацієнтів з ожирінням та без нього. Його рівень у плазмі крові зростає опівночі, досягав максимуму рано-вранці та знижувався вдень до базального значення. Припускають, що це може бути спричинено коливанням рівня ВЖК, оскільки їх вміст досягає максимуму за 3–4 год до зростання рівня у плазмі крові. У здорових осіб вміст FGF-21 збільшується лише після 7-денного голодування, що підтверджує гіпотезу про те, що тривале голодування індукує експресію FGF-21 у людини так само, як у мишей [4, 48].

### **FGF-21 і серцево-судинні захворювання**

Останні дослідження виявили взаємозв'язок між рівнем FGF-21 у плазмі крові та ішемічною хворобою серця (ІХС). У пацієнтів, які страждають на ІХС, середні значення вмісту FGF-21 у плазмі крові були значно вищими, ніж у контрольній групі. У хворих на ІХС з цукровим діабетом та/або гіпертонічною хворобою також були вищі показники, ніж у пацієнтів без супутніх захворювань. Показники прямо пропорційно корелювали з рівнем тригліцеридів, глюкози в крові натще, аполіпопротеїну В100, інсуліну та індексом інсулінорезистентності НОМА. З холестерином ліпопротеїнів високої густини та аполіпопротеїну А1 виявлено обернено пропорційну кореляцію, що свідчить про прямо пропорційний зв'язок між вмістом FGF-21 та атерогенним ліпідним профілем у хворих на ІХС [36].

R. Semba і співавт. показали, що рівень FGF-21 у сироватці крові незалежно пов'язаний з артеріальною гіпертензією у дорослих. Це дає підставу припустити його зв'язок з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою і потребує подальшого вивчення [10].

В інтервенційному дослідженні за участю 40 жінок, які страждали на ожиріння, три місяці контрольованих фізичних тренувань п'ять разів на тиждень сприяли значному зниженню систолічного і діастолічного артеріального тиску, артеріальної жорсткості і рівня FGF-21 у плазмі крові [46].

### **FGF-21 і захворювання нирок**

У пацієнтів із захворюваннями нирок виявлено збільшення в крові рівня FGF-21. Низка досліджень підтверджує його незалежний зв'язок з нирковою функцією. Виявлено, що у міру збільшення стадії хронічної хвороби нирок рівень FGF-21 у плазмі крові поступово зростає. Порівняно з групою практично здорових осіб його вміст у плазмі крові пацієнтів, котрі тривало перебували на діалізі, був приблизно у 8–15 разів вище. У групі з 72 пацієнтів, які перебували на перитонеальному діалізі і не страждали на цукровий діабет, рівень FGF-21 прямо пропорційно корелював з вмістом маркерів запалення (ІЛ-6, фібриноген, С-реактивний білок) та індексом інсулінорезистентності НОМА і обернено пропорційно — при зменшенні залишкової функції нирок. Це свідчить про участь FGF-21 у регуляції інсулінорезистентності у хворих із хронічною хворобою нирок. Порушення ниркової екскреції у поєднанні з компенсаторними механізмами при метаболічному стресі та/або інсулінорезистентності та резистентності до FGF-21 у перифе-

ричних тканинах також пояснює значне підвищення його вмісту в плазмі крові пацієнтів, які перебували на діалізі [15].

### **FGF-21, інсулінорезистентність і цукровий діабет 2 типу**

Перші відомості про взаємозв'язок між збільшенням концентрації FGF-21 у плазмі крові, порушенням метаболізму глюкози та інсулінорезистентністю у людини опубліковано в 2008 р. У пацієнтів з інсулінорезистентністю, порушенням толерантності до глюкози та цукровим діабетом 2 типу рівень FGF-21 був підвищеним, проте при цукровому діабеті 1 типу та латентному автоімунному діабеті у дорослих виявлено зниження вмісту цього показника. Вчені дійшли висновку, що підвищення в плазмі крові рівня FGF-21 не залежить від тривалості перебігу цукрового діабету 2 типу і є його незалежним предиктором [8, 26, 41].

FGF-21 має властивість стимулювати поглинання глюкози в первинних культурах людських адипоцитів [33]. Виявлено обернено пропорційну кореляцію його вмісту з чутливістю м'язів до інсуліну, індексом інсулінорезистентності печінки, рівнем глюкози в плазмі натще і через 2 год після перорального тесту толерантності до глюкози, вмістом глікозильованого гемоглобіну A1c. Це свідчить про взаємозв'язок FGF-21 як з печінковою, так і із загальною інсулінорезистентністю при цукровому діабеті 2 типу [8].

Тривають дослідження впливу інсуліну на FGF-21. Деякі дослідження показали, що штучно створена гіперінсулінемія у практично здорових осіб супроводжується збільшенням його рівня в плазмі крові. Є дані, що вміст FGF-21 також збільшується при гіпоінсулінімічних станах. Припускають, що це може бути пов'язане з підвищенням секреції стимуляторів FGF-21, наприклад, ВЖК, унаслідок дефіциту інсуліну. Отже, експресія FGF-21 у відповідь на інсулін може залежати від ступеня ожиріння, рівня циркулюючих ендогенних ВЖК та інсуліну в крові, інсулінорезистентності [24].

FGF-21 безпосередньо впливає на підвищення поглинання глюкози скелетними м'язами, таким чином забезпечуючи додатковий позитивний вплив на гомеостаз глюкози. Деякі автори повідомили, що FGF-21 володіє антиліполітичним ефектом. Припускають, що це механізм, за допомогою якого FGF-21 стимулює чутливість до інсуліну у людини [14].

У кількох дослідженнях виявлено зв'язок високого рівня FGF-21 з наявністю хронічних діабетичних ускладнень. Його вміст у плазмі крові

корелював з тривало існуючими ускладненнями цукрового діабету, такими як нефропатія та атеросклероз сонної артерії [3, 15]. Рівень FGF-21 незалежно корелював з екскрецією альбуміну із сечею в групі пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що свідчить про взаємозв'язок з діабетичною нефропатією [15]. Вміст FGF-21 у плазмі був значно вищим в осіб з цукровим діабетом 2 типу та атерогенними бляшками у сонній артерії порівняно з пацієнтами, які хворіли лише на цукровий діабет 2 типу [3].

У низці досліджень показано, що метформін є потужним індуктором печінкової експресії FGF-21 опосередковано через активацію АМФ-активованої протеїнкінази. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу рівень цього адипокіну був збільшеним після терапії метформіном упродовж 6 міс. Індукція FGF-21 метформіном пояснює частину корисних метаболічних ефектів препарату [19, 28].

### **FGF-21 та ожиріння**

Підвищений рівень FGF-21 у плазмі крові виявлено у дітей і дорослих з ожирінням, тобто цей показник пов'язаний з масою тіла. У дітей з ожирінням, крім збільшення його рівня в плазмі крові порівняно з дітьми з нормальною масою тіла, встановлено прямо пропорційну кореляцію рівня FGF-21 з вмістом ВЖК. Отримані в цьому дослідженні дані дають підставу припустити, що ВЖК є фізіологічним стимулятором експресії FGF-21 [14, 29].

Заслугує на увагу факт, що експресія FGF-21-гена людини збільшується насамперед при харчовому стресі, зокрема при голодуванні та переїданні [38].

Вміст жиру в печінці, тригліцеридів та інсуліну, індекс інсулінорезистентності НОМА, високий індекс маси тіла і зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини були пов'язані з високим вмістом FGF-21 у крові. Припускають, що FGF-21 може бути незалежним маркером метаболічного синдрому та ожиріння [9, 37].

Результати аналізу змін рівня FGF-21 у плазмі крові при зниженні маси тіла у людини — неоднозначні. З одного боку, цей показник значно збільшився після зниження маси тіла, спричиненої нетривалою (3 тиж) дуже низькокалорійною дієтою. В іншій роботі в групі з 30 пацієнтів, які страждали на ожиріння, після 6-місячної програми помірного зниження маси тіла (близько 5 кг) шляхом низькокалорійної дієти та фізичної активності рівень FGF-21 достовірно не змінився. Вивчення впливу бариатричної хірургії на експресію цього чинника при значному зниженні

маси тіла у 23 пацієнтів з ожирінням без діабету не виявило зміни його рівня в плазмі крові. Вміст FGF-21 у крові значною мірою корелює з рівнем у сироватці крові лептину, адипонектину та інсуліну у жінок з нормальною та недостатньою масою тіла [25, 39].

### FGF-21 і НАЖХП

FGF-21 діє на різні тканини як гормоноподібний цитокін, координуючи вуглеводний і ліпідний обмін. Клінічні дослідження показали, що його сироватковий рівень є вищим в осіб з надлишковою масою тіла, НАЖХП або цукровим діабетом 2 типу [40, 42].

У мишей, які перебували на дієті з дефіцитом метіоніну і холіну та високим вмістом жиру, вивчено рівень у крові FGF-21, показників перекисного окиснення ліпідів, ліпідів і гістологію печінки. Установлено, що така дієта спричинила збільшення рівня мРНК FGF-21 більше ніж у 50 разів у печінці і в 16 разів у крові. Також виявлено значно збільшені показники перекисного окиснення ліпідів, рівень ВЖК та маркерів запалення, більшу частоту стеатозу і фіброзу печінки. У групі мишей, яким упродовж 4 тиж уводили FGF-21 підшкірно, показники перекисного окиснення ліпідів і стеатозу були набагато меншими, ніж в інших групах. Таким чином, можна припустити, що FGF-21 бере участь у регуляції активації жирних кислот і перекисного окиснення ліпідів у печінці мишей. За відсутності FGF-21 відбувається накопичення ВЖК, що призводить до ліпотоксичного пошкодження і збільшення стеатозу печінки [18].

У низці робіт виявлено підвищений рівень FGF-21 у крові хворих на НАЖХП. Результати засвідчили, що FGF-21 безпосередньо регулює метаболізм ліпідів у печінці і зменшує їх накопичення незалежно від інсуліну.

У деяких дослідженнях показано, що розвиток стеатозу печінки і неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) опосередковується активацією сигнального шляху FGF-21. Проведено дослідження ймовірної асоціації FGF-21 з розвитком НАЖХП у 3-річному проспективному дослідженні за участю 808 осіб. Результати показали, що рівень FGF-21 у сироватці крові у пацієнтів з НАЖХП (402,38 пг/мл [242,03, 618,25]) був значно вищим, ніж у контрольній групі (198,62 пг/мл [134,96, 412,62];  $p < 0,01$ ). У 12 із 17 біоптатів печінки виявлено стеатоз, при цьому експресія мРНК FGF-21 збільшувалася зі зростанням ступеня стеатозу і збільшенням експресії FGF-21 у печінці. Також у цій роботі повідомляється, що рівень FGF-21 у сироватці крові

прямо пропорційно корелював з вмістом тригліцеридів ( $p < 0,01$ ). Автори дійшли висновку, що отримані результати підтверджують роль FGF-21 як важливого регулятора метаболізму ліпідів у печінці, і припустили, що FGF-21 потенційно може бути маркером НАЖХП [45].

У пацієнтів з НАЖХП і вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу також виявлено підвищений вміст FGF-21 у плазмі крові. У групі з поєднаною патологією цей показник був значно збільшеним порівняно з контрольною групою і групою пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, які не страждали на НАЖХП [44]. В іншому дослідженні виявлено не лише значно підвищений рівень FGF-21 у плазмі крові, а і пропорційне його збільшення у пацієнтів з НАЖХП відповідно ступеню стеатозу печінки: 1-й ступінь — 170 пг/мл, 2-й ступінь — 220 пг/мл, 3-й ступінь — 280 пг/мл ( $p < 0,01$ ) [47].

Результати дослідження, в якому взяли участь 138 осіб з порушенням метаболізму глюкози та наявністю НАЖХП за даними УЗД, свідчили про співвідношення між рівнем FGF-21 у плазмі крові та печінковим вмістом жиру. Вміст FGF-21 поступово збільшувався зі збільшенням рівня жиру в печінці. Коли вміст жиру в печінці збільшився до четвертого квартиля, рівень FGF-21 мав тенденцію до зниження. Встановлено, що концентрація FGF-21 у плазмі крові прямо пропорційно корелює з печінковим вмістом жиру, особливо у пацієнтів з помірною жировою дистрофією печінки. У діапазоні від першого до третього квартиля діагностичне значення FGF-21 перевершувало таке інших традиційних клінічних маркерів стеатозу, зокрема аланінамінотрансферази. Вчені дійшли висновку, що рівень FGF-21 у плазмі крові є потенційним маркером вмісту жиру в печінці у пацієнтів з легким або помірним ступенем НАЖХП. У пацієнтів з тяжким ступенем НАЖХП вивчення цього показника в крові менш інформативне, оскільки рівень FGF-21 може знизитися через запалення або пошкодження печінки [30].

J. Shen і співавт. досліджували цитокератин-18 (СК-18) — білок, який зв'язує жирні кислоти адипоцитів (FABP), і FGF-21 як потенційні маркери для діагностики НАЖХП і НАСГ. Найточнішим для діагностики НАСГ виявилось використання двохступеневого підходу до визначення фрагментів СК-18 і FGF-21 [35]. Це підтвердила робота, в якій визначали рівень FGF-21 у плазмі крові у підлітків. Цей показник був збільшений при НАЖХП і незалежно корелював з вмістом печінкового жиру і маркером апоптозу — СК-18 [11].

## Висновки

Таким чином, наявні дані свідчать про те, що FGF-21 впливає не лише на вуглеводний, а і на ліпідний обмін. Він володіє антигіперглікемічною та антигіперліпідемічною дією, підвищує чутливість до інсуліну і бере участь у регуляції термогенезу. В організмі людини високий рівень

FGF-21 асоціюється з інсулінорезистентністю, ожирінням, метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією та ІХС. Особливий інтерес становить участь FGF-21 у регулюванні печінковою метаболізму ліпідів і можливість його використання як нового маркера для неінвазивної діагностики НАЖХП.

## Список літератури

1. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Кравченко Н. А. Модулююча роль адипоцитокінів в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки // *Укр. тер. журн.* — 2011. — № 2. — С. 85—91.
2. Бояринова М. А., Ротарь О. П., Конради А. О. Адипокіни і кардіометаболічний синдром // *Артериальная гипертензия.* — 2014. — Т. 20, № 5. — С. 422—432.
3. An S. Y., Lee M. S., Yi S. A. et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 96. — P. 196—203.
4. Andersen B., Beck-Nielsen H., Højlund K. Plasma FGF-21 displays a circadian rhythm during a 72-h fast in healthy female volunteers // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2011. — Vol. 75. — P. 514—519.
5. Arner P., Pettersson A., Mitchell P. J. et al. FGF-21 attenuates lipolysis in human adipocytes — a possible link to improved insulin sensitivity // *FEBS Letters.* — 2008. — Vol. 582. — P. 1725—1730.
6. Berglund E. D., Li C. Y., Bina H. A. et al. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity // *Endocrinology.* — 2009. — Vol. 150. — P. 4084—4093.
7. Coskun T., Bina H. A., Schneider M. A. et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice // *Endocrinology.* — 2008. — Vol. 149. — P. 6018—6027.
8. Cheng X., Zhu B., Jiang F., Fan H. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients // *Endocr. Res.* — 2011. — Vol. 36. — P. 142—148.
9. Dushay J., Chui P. C., Gopalakrishnan G. S. et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 456—463.
10. Elaine H., Aimin X., Hong B., Karen S. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines // *J. Diabetes Investig.* — 2013. — N 4 (5). — P. 413—425.
11. Giannini C., Feldstein A., Santoro N. et al. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: associations with liver fat content and markers of liver damage // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98 (7). — P. 2993—3000.
12. Hondares E., Rosell M., Gonzalez F. et al. Hepatic FGF-21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat // *Cell. Metabolism.* — 2010. — N 11. — P. 206—212.
13. Hotta Y., Nakamura H., Konishi M. et al. Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver // *Endocrinology.* — 2009. — Vol. 150. — P. 4625—4633.
14. Iglesias P., Selgas R., Romero S., Diez J. Biological role, clinical significance and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21 // *Manuscript EJE.* — 2012. — 0357. — 21 p.
15. Jian W., Peng W., Jin J. et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and diabetic nephropathy // *Metab. Clin. Exp. Metab.* — 2012. — Vol. 61. — P. 853—859.
16. Kharitononkov A., Shiyanova T., Koester A. et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 1627—1635.
17. Kharitononkov A., Wroblewski V. et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21 // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148. — P. 774—781.
18. Kliewer S., Mangelsdorf D. Fibroblast growth factor 21. — P. from pharmacology to physiology // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91 (1). — P. 254S—257S.
19. Kook H., Myung-Shik L. FGF-21 as a stress hormone: the roles of FGF-21 in stress adaptation and the treatment of metabolic diseases // *Diabetes Metab. J.* — 2014. — Vol. 38. — P. 245—251.
20. Kralisch S., Fasshauer M. Fibroblast growth factor 21: Effects on carbohydrate and lipid metabolism in health and disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — Vol. 14. — P. 354—359.
21. Kurosu H., Kuro-o M. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 299. — P. 72—78.
22. Kurosu H., Kuro-o M. Endocrine fibroblast growth factors as regulators of metabolic homeostasis // *BioFactors (Oxford, England).* — 2009. — Vol. 35. — P. 52—60.
23. Li X., Ge H., Weiszmann J. et al. Inhibition of lipolysis may contribute to the acute regulation of plasma FFA and glucose by FGF-21 in ob/ob mice // *FEBS Lett.* — 2009. — Vol. 583. — P. 3230—3234.
24. Mai K., Bobbert T., Groth C. Physiological modulation of circulating FGF-21: relevance of free fatty acids and insulin // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 299. — P. E126—130.
25. Mai K., Schwarz F., Bobbert T. et al. Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction // *Metabolism.* — 2011. — Vol. 60. — P. 306—311.
26. Mashili F., Austin R., Deshmukh A., Fritz T. et al. Direct effects of FGF-21 on glucose uptake in human skeletal muscle: Implications for type 2 diabetes and obesity // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2011. — Vol. 27. — P. 286—297.
27. Nishimura T., Nakatake Y., Konishi M., Itoh N. Identification of a novel FGF-, FGF-21, preferentially expressed in the liver // *Biochimica Et Biophysica Acta.* — 2000. — Vol. 1492. — P. 203—206.
28. Nygaard E., Sara G., Orskov C. et al. Metformin stimulates FGF-21 expression in primary hepatocytes // *Exp. Diab. Res.* — 2012. — Article ID 465282.
29. Reinehr T., Woelfle J., Wunsch R., Roth C. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: A longitudinal analysis // *PLoS One.* — 2013. — N 8 (6). — P. e67160.
30. Samson S. L., Sathyanarayana P. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial // *Diabetologia.* — 2011. — N 54 (12). — P. 3093—3100.
31. Sarruf D., Thaler J., Morton G. et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats // *Diabetes.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1817—1824.
32. Schaap F., Kremer A., Lamers W. et al. Fibroblast growth factor 21 is induced by endoplasmic reticulum stress // *Biochimie.* — 2013. — N 95 (4). — P. 692—699.

33. Semba R, Crasto C, Strait J. et al. Elevated serum fibroblast growth factor 21 is associated with hypertension in community-dwelling adults // *J. Hum. Hypertens.* — 2013. — Vol. 27 (6). — P. 397–399.
34. Semba R, Sun K, Egan J. et al. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — N 97 (4). — P. 1375–1382.
35. Shen J, Chan H, Wong G. et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers // *J. Hepatol.* — 2012. — N 56 (6). — P. 1363–1370.
36. Shen Y, Ma X, Zhou J. et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2013. — N 12. — P. 124–136.
37. Tynismaa H, Raivio T, Hakkarainen A. et al. Liver fat but not other adiposity measures influence circulating FGF-21 levels in healthy young adult twins // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — N 96. — P. 351–355.
38. Uebanso T, Taketani Y, Yamamoto H. et al. Paradoxical regulation of human FGF-21 by both fasting and feeding signals: Is FGF-21 a nutritional adaptation factor? // *PLoS One.* — 2011. — N 6. — P. 22976.
39. Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert R.E. et al. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy — A prospective randomized trial // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2011. — N 7. — P. 561–568.
40. Woo Y, Xu A, Wang Y, Lam K. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives // *Clin. Endocrinol.* — 2013. — N 78. — P. 489–496.
41. Xiao Y, Xu A, Law L.S. et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — N 97. — E.54–58.
42. Xiao-shan Wan, Xiang-hong Lu ATF4- and CHOP-dependent induction of FGF-21 through endoplasmic reticulum stress // *BioMed Res. International.* — 2014. — Article ID 807874.
43. Xu J, Lloyd D.J, Hale C. et al., Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice // *Diabetes.* — 2009. — Vol. 58. — P. 250–259.
44. Xuesong L, Xiaofang F, Fengdong R. Serum FGF-21 levels are increased in newly diagnosed type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease and associated with hsCRP levels independently // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 93 (1). — P. 10–16.
45. Yan H, Xia M, Chang X. et al. Circulating fibroblast growth factor 21 levels are closely associated with hepatic fat content: A cross-sectional study // *PLoS ONE.* — 2011. — N 6 (9). — E24895.
46. Yang S.J, Hong H.C, Choi H.Y. et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2011. — N 75 (4). — P. 464–469.
47. Yilmaz Y, Eren F, Yonal O. et al. Increased serum FGF-21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2010. — N 40. — P. 887–892.
48. Yu H, Xia F, Lam K. et al. Circadianrhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans // *Clin. Chem.* — 2011. — N 57. — P. 691–700.

О. Я. Бабак, Е. А. Лапшина

Харьковский национальный медицинский университет

## Роль фактора роста фибробластов-21 в регуляции обмена веществ при разных заболеваниях

Приведены основные данные о новом адипокине, участвующем в метаболизме углеводного и липидного обмена, — факторе роста фибробластов-21. Освещена его биологическая роль, действие на метаболизм животных и человека, его участие в патогенезе разных заболеваний.

**Ключевые слова:** обмен веществ, адипокины, фактор роста фибробластов-21.

O. Ya. Babak, K. A. Lapshyna

Kharkiv National Medical University

## The role of fibroblast growth factor 21 in the regulation of metabolism in various diseases

The article presents key data on the new adipokine involved in the metabolism of carbohydrate and lipid metabolism, fibroblast growth factor 21. It highlights the current data about factor's biological role, the effect on the metabolism of animals and humans, its involvement in the pathogenesis of various diseases.

**Key words:** metabolism, adipokines, fibroblast growth factor 21.

### Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 1  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а. Тел. (57) 370-20-24. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 6 серпня 2015 р.