

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.379-008.64:616.127-005.8:616.12-008.331.1

Фактор роста фибробластов 21 и его влияние на метаболические процессы в организме человека

Г. А. Прощай¹, Н. В. Ворохобина¹, Е. Ю. Загарских¹,
С. А. Парцернак¹, А. С. Парцернак²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Для цитирования: Прощай Г. А., Ворохобина Н. В., Загарских Е. Ю., Парцернак С. А., Парцернак А. С. Фактор роста фибробластов 21 и его влияние на метаболические процессы в организме человека // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 1. С. 38–45. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.104>

Фактор роста фибробластов 21 преимущественно оказывает влияние на обмен углеводов и жиров. Он улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает триглицериды и липопротеины низкой плотности, повышает липопротеины высокой плотности, способствует уменьшению глюкозы в крови и массы тела. Однако выявлено повышение данного фактора при сахарном диабете 2-го типа, ишемической болезни сердца, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и ряде других заболеваний. Это может свидетельствовать о резистентности к фактору роста фибробластов 21 или компенсаторном ответе на метаболический стресс. Таким образом, фактор можно рассматривать как потенциальный маркер ряда заболеваний. Целью данного обзора является обобщение литературных данных о влиянии фактора роста фибробластов 21 на развитие заболеваний, связанных с нарушением метаболического профиля.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 21, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность, ожирение.

Представленные на сегодняшний день данные говорят о том, что фактор роста фибробластов 21 (Fibroblast Growth Factor, FGF21) оказывает благоприятное влияние на углеводный и липидный обмены, обладая антигипергликемическими и антигиперлипидемическими свойствами, способствует повышению чувствительно-

сти к инсулину и термогенезу. Несмотря на проведенные исследования, научная оценка биологического действия FGF21, по данным различных авторов, неоднозначна.

FGF21 — циркулирующий белок, состоящий из 181 аминокислот [1; 2]. FGF21 принадлежит к суперсемейству факторов роста фибробластов (FGF), которое получило название в связи со способностью стимулировать пролиферацию фибробластов. Факторы роста фибробластов имеют широкий спектр биологических функций, включая клеточный рост, ангиогенез, процессы регенерации и обмен веществ [3; 4]. Семейство состоит из 23 белков [3], которые можно разделить на три подсемейства: внутриклеточные FGF (FGF11, 12, 13, 14), эндокринные FGF (FGF15, 19, 21, 23) и паракринные FGF (FGF1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18, 20) [4]. Аминокислотная последовательность человеческого FGF21 на 75% идентична FGF21 мышей [5].

Матричная рибонуклеиновая кислота FGF21 экспрессируется не только в печени, но и в других тканях, таких как белая жировая ткань, скелетные мышцы, поджелудочная железа и тимус [1; 5]. FGF21 обнаруживается в плазме. Предполагается, что он секретируется в кровь и действует как гормон. Активность FGF21 зависит от его связывания с рецептором (Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFRs) и ко-фактором Клото (Klotho). Этот ко-фактор имеет решающее значение для специфичности FGF21 к клеткам-мишеням, усилению способности FGFRs связывать FGF21 [6; 7]. Комплекс FGF21 — Klotho — FGFRs стимулирует поглощение глюкозы в дифференцированных адипоцитах посредством индукции транспортера глюкозы-1 (Glucose transporter 1, GLUT1) через последовательную активацию факторов транскрипции — рецепторов активации пролиферации пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR α в печени и PPAR γ в адипоцитах) [8; 9].

Основными стимулами для секреции FGF21 являются голодание, диета с высоким содержанием жиров; кетогенные, низкобелковые, высокоуглеводные диеты; физические упражнения [10].

Поглощение глюкозы адипоцитами, индуцированное FGF21, является инсулиннезависимым процессом и приводит к образованию триглицеридов (ТГ) из глюкозы (глицеролфосфатный путь ресинтеза триглицеридов). FGF21 подавляет продукцию глюкозы, увеличивает накопление гликогена в печени, снижает уровень глюкагона в крови. В результате повышается чувствительность к инсулину различных органов и тканей [11].

Фактор роста фибробластов 21 усиливает поглощение глюкозы скелетными мышцами [12].

Выявлено, что FGF21 стимулирует экспрессию адипонектина, который играет важную роль в поддержании метаболизма глюкозы и липидов [13; 14].

Такие благотворные эффекты на углеводный обмен FGF21 в дальнейшем позволят создать лекарственные препараты, обладающие аналогичным действием или стимулирующие действие эндогенного FGF21, и успешно использовать их в лечении и вторичной профилактике сахарного диабета 2-го типа.

FGF21-индуцированный липолитический эффект обусловлен активацией различных липаз, в частности гормон-чувствительной триацилглицерол-липазы. Кроме индукции липолиза, FGF21 также стимулирует бета-окисление липидов в печени через сигнальный путь, который может быть опосредован адипонектином [15; 16].

С другой стороны, в некоторых исследованиях на людях сообщается, что FGF21 подавляет липолиз в адипоцитах, с указанием, что антилиполитический эффект может быть механизмом, через который FGF21 повышает чувствительность к инсулину у человека [17].

Уровень FGF21 в крови увеличивается при нарушении питания, как при голодании, так и при переедании [18].

При краткосрочной очень низкокалорийной диете в течение трех недель содержание FGF21 в крови значительно увеличивается [19]. С другой стороны, уровни FGF21 не изменяются при умеренном снижении массы (на 5 кг) после 6-месячной программы по снижению веса, включающей низкокалорийную диету и физическую активность у пациентов с ожирением [20]. Также значительное снижение веса, связанное с бариатрической хирургией у пациентов с ожирением без диабета, не изменяет уровни сывороточного FGF21 [21].

При голодании FGF21 индуцирует гипергликемию путем стимуляции липолиза, кетогенеза, глюконеогенеза и повышения чувствительности к инсулину [15].

В литературе имеются сообщения о связи между ишемической болезнью сердца (ИБС) и уровнем FGF21. В ряде клинических исследований показано, что медиана уровней сывороточных FGF21 была значительно выше у больных ИБС, чем в контрольной группе [22; 23]. В одном из исследований у больных ИБС с диабетом, гипертонией или при их сочетании показан более высокий уровень FGF21, чем у пациентов без этих сопутствующих заболеваний [23]. При этом уровни FGF21 положительно коррелируют с триглицеридами (ТГ), глюкозой крови, аполипопротеином В100, инсулином и индексом инсулинорезистентности НОМА (НОМА-IR). Отрицательная корреляция была выявлена между FGF21 и липопротеинами высокой плотности и аполипопротеином А1. Таким образом, имеется положительная связь между уровнем FGF21 в крови и неблагоприятным липидным профилем у больных ИБС, что, возможно, является компенсаторной реакцией или резистентностью к FGF21 [23]. Исходя из этого, FGF21 можно рассматривать как маркер сердечно-сосудистых заболеваний и использовать его для оценки динамики проводимого лечения.

У людей высокие уровни FGF21 неизбежно связаны с инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), ожирением, а также некоторыми из осложнений СД2 (диабетическая нефропатия, диабетическая макроангиопатия), что указывает на возможное компенсаторное повышение FGF21 для преодоления инсулинорезистентности [24; 25]. Также, FGF21 связан с маркерами инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и гестационном сахарном диабете [26; 27]. У пациентов с данными состояниями повышение уровня циркулирующего FGF21 приводит к снижению чувствительности к инсулину во всех тканях. Снижение FGF21 у больных СД2, получавших интенсифицированную инсулинотерапию, положительно коррелирует с уменьшением инсулинорезистентности [28–30]. Выявлено, что содержание FGF21 в сыворотке крови повышается на ранних стадиях СД2, что оказывает благотворное влияние на сердце. На поздней стадии СД2 отмечено снижение FGF21, что может быть причиной поражения сердца при сахарном диабете. В литературе имеются данные о том, что с помощью FGF21 возможно прогнозировать риск развития СД2. По экспериментальным данным, у пациентов с высокими уровнями

FGF21 в крови при наличии традиционных факторов риска СД2, но исходно не страдавших СД 2, данная патология была обнаружена через 5,4 года [28].

Требуется дальнейшее изучение влияния инсулина на FGF21. Некоторые исследования показали, что искусственная гиперинсулинемия у здоровых лиц сопровождается увеличением уровней FGF21 в крови [31]. Также сообщается об увеличении FGF21 при гипoinsулинемических состояниях [32]. Это противоречие может быть связано с повышением секреции стимуляторов FGF21, таких как свободные жирные кислоты (СЖК), вследствие выраженного дефицита инсулина [31]. Таким образом, как увеличение инсулина при ожирении и резистентность к нему, так и сниженный уровень инсулина повышают уровень FGF21 в крови.

При сахарном диабете 1-го типа и латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA) уровень FGF21 значительно снижен, что может быть связано с уменьшением продукции FGF21 поджелудочной железой. В результате снижения этого защитного аутокринного фактора усиливается разрушение β -клеток [33]. Сниженные уровни FGF21 могут служить маркером дефицита инсулина. Назначение лекарственных препаратов с аналогичным FGF21 действием, возможно, приведет к замедлению процесса разрушения β -клеток [34].

Установлено, что увеличение FGF21 в крови связано с ожирением, при этом у детей отмечается корреляция с индексом массы тела (ИМТ) и уровнем лептина, в то время как у взрослых этот факт не всегда имеет место. Успешное снижение веса в течение года при изменении образа жизни у этих детей сопровождается значительным снижением FGF21, СЖК, инсулина и индекса инсулинорезистентности. Вероятно, повышение FGF21 является следствием, а не причиной ожирения [35].

Сывороточные уровни FGF21 повышаются у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, а также положительно коррелируют с факторами риска, такими как неблагоприятный липидный профиль и С-реактивный белок [36].

Также сообщается, что уровни FGF21 в сыворотке крови значительно увеличиваются и положительно коррелируют с внутripеченочным содержанием триглицеридов при неалкогольной жировой болезни печени, являющейся независимым предиктором стеатоза печени [37].

Сывороточные уровни FGF21 постепенно увеличиваются с развитием заболевания почек от ранней до поздней стадии [38]. Имеются предположения, что FGF21 может играть роль в развитии инсулинорезистентности у больных с хронической почечной недостаточностью [39]. Действительно, FGF21 положительно коррелирует с маркерами воспаления (интерлейкином-6, фибриногеном, и высокочувствительным С-реактивным белком) и индексом инсулинорезистентности НОМА и отрицательно — с остаточной функцией почек в группе пациентов без диабета при перитонеальном диализе [39].

В отличие от большинства представителей семейства FGF, FGF21 не обладает пролиферативными и онкогенными свойствами.

Митохондриальные заболевания, которые возникают вследствие нарушения процессов окислительного фосфорилирования и сокращения объемов выработки АТФ, вызывают повышение концентрации FGF21 в сыворотке, в связи с чем он был предложен в качестве серологического маркера митохондриальных заболеваний [40; 41].

Итак, FGF21 — метаболический регулятор с множественными положительными эффектами на углеводный и липидный обмены. FGF21 повышается при сахарном диабете 2-го типа и его осложнениях (диабетическая нефропатия, диабетическая макроангиопатия), синдроме поликистозных яичников, гестационном диабете, ожирении, ишемической болезни сердца, неалкогольной жировой болезни печени, атеросклерозе, хронической почечной недостаточности, митохондриальных заболеваниях [22–41]. С одной стороны, это является компенсаторной реакцией, направленной на улучшение метаболических показателей при этих патологических состояниях, с другой стороны, это позволяет рассматривать FGF21 как потенциальный маркер наличия данных заболеваний и использовать его для оценки динамики в ходе проводимого лечения.

Благоприятные метаболические эффекты FGF21 следует использовать при лечении метаболических заболеваний, перечисленных выше. Использование рекомбинантного человеческого FGF21, аналогов или агонистов FGF21 и препаратов, повышающих уровень эндогенного циркулирующего FGF21, может представлять интерес. Уже имеются клинические испытания данных препаратов, однако необходимы дальнейшие исследования у пациентов с вышеперечисленными состояниями для лучшего понимания механизма действия FGF21 [34]. Также требуется уточнить истинную роль потенциального терапевтического применения этого гормона.

В ходе подготовки данного обзора выявлена перспективность изучения FGF21 как в качестве самостоятельного объекта исследования, так и в связи с течением сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, влияния на процессы старения.

References

1. 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, no. 1, pp. 203–206.
2. Kharitonov A. FGFs and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*, 2009, vol. 9, no. 6, pp. 805–810.
3. Presta M., Dell’Era P., Mitola S., Moroni E., Ronca R., Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, vol. 16, no. 2, pp. 159–178. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.01.004.
4. Long Y.C., Kharitonov A. Hormone-like fibroblast growth factors and metabolic regulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, vol. 1812, no. 7, pp. 791–795. doi:10.1016/j.bbadis.2011.04.002.
5. Fon Tacer K., Bookout A.L., Ding X., Kurosu H., John G.B., Wang L., Goetz R., Mohammadi M., Kuro-o M., Mangelsdorf D.J., Kliewer S.A. Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse. *Molecular Endocrinology*, 2010, vol. 24, no. 10, pp. 2050–2064. doi: 10.1210/me.2010-0142.
6. Ogawa Y., Kurosu H., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P., Goetz R., Eliseenkova A.V., Mohammadi M., Kuro-o M. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 18, pp. 7432–7437. doi:10.1073/pnas.0701600104.
7. Suzuki M., Uehara Y., Motomura-Matsuzaka K., Oki J., Koyama Y., Kimura M., Asada M., Komi-Kuramochi A., Oka S., Imamura T. bKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Molecular Endocrinology*, 2008, vol. 22, no. 4, pp. 1006–1014. doi:10.1210/me.2007-0313.
8. Li K., Li L., Yang M., Liu H., Boden G., Yang G. The effects of fibroblast growth factor-21 knockdown and over-expression on its signaling pathway and glucose-lipid metabolism in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, vol. 348, no. 1, pp. 21–26. doi:10.1016/j.mce. 2011.07.026.
9. Ge X., Chen C., Hui X., Wang Y., Lam K.S., Xu A. Fibroblast growth factor 21 induces glucose transporter-1 expression through activation of the serum response factor/Ets-like protein-1 in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, vol. 286, no. 40, pp. 34533–34541. doi:10.1074/jbc.M111.248591.

10. Cuevas-Ramos D., Almeda-Valdés P., Meza-Arana C.E., Brito-Córdova G., Gómez-Pérez F.J., Mehta R., Oseguera-Moguel J., Aguilar-Salinas C. A. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 5, pp. e38022. doi: 10.1371/journal.pone.0038022.
11. Berglund E.D., Li C.Y., Bina H.A., Lynes S.E., Michael M.D., Shanafelt A.B., Kharitonov A., Wasserman D.H. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2009, vol. 150, no. 9, pp. 4084–4093. doi: 10.1210/en.2009-0221.
12. Mashili F.L., Austin R.L., Deshmukh A.S., Fritz T., Caidahl K., Bergdahl K., Zierath J.R., Chibalin A.V., Moller D.E., Kharitonov A., Krook A. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: Implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 2011, vol. 27, no. 3, pp. 286–297. doi: 10.1002/dmrr.1177.
13. Lin Z., Tian H., Lam K.S., Lin S., Hoo R.C., Konishi M., Itoh N., Wang Y., Bornstein S.R., Xu A., Li X. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell. Metab.*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. 779–789. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.005.
14. Holland W.L., Adams A.C., Brozinick J.T., Bui H.H., Miyauchi Y., Kusminski C.M., Bauer S.M., Wade M., Singhal E., Cheng C.C., Volk K., Kuo M.S., Gordillo R., Kharitonov A., Scherer P.E. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell. Metab.*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. 790–797. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.019.
15. Badman M.K., Pissios P., Kennedy A.R., Koukos G., Flier J.S., Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell. Metab.*, 2007, vol. 5, no. 6, pp. 426–437. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.002.
16. Chau M.D., Gao J., Yang Q., Wu Z., Gromada J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 α pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 28, pp. 12553–12558. doi: 10.1073/pnas.1006962107.
17. Arner P., Pettersson A., Mitchell P.J., Dunbar J.D., Kharitonov A., Ryden M. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes — a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Letters*, 2008, vol. 582, no. 12, pp. 1725–1730. doi: 10.1016/j.febslet.2008.04.038.
18. Uebanso T., Taketani Y., Yamamoto H., Amo K., Ominami H., Arai H., Takei Y., Masuda M., Tanimura A., Harada N., Yamanaka-Okumura H., Takeda E. Paradoxical regulation of human FGF21 by both fasting and feeding signals: Is FGF21 a nutritional adaptation factor? *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 8, p. e22976. doi: 10.1371/journal.pone.0022976.
19. Mraz M., Bartlova M., Lacinova Z., Michalsky D., Kasalicky M., Haluzikova D., Matoulek M., Dostalova I., Humenanska V., Haluzik M. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clinical Endocrinology*, 2009, vol. 71, no. 3, pp. 369–375. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03502.x.
20. Mai K., Schwarz F., Bobbert T., Andres J., Assmann A., Pfeiffer A.F., Spranger J. Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction. *Metabolism*. 2011, vol. 60, no. 2, pp. 306–311. doi: 10.1016/j.metabol.2010.02.016.
21. Woelnerhanssen B., Peterli R., Steinert R.E., Peters T., Borbély Y., Beglinger C. 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, vol. 7, no. 5, pp. 561–568. doi: 10.1016/j.soard.2011.01.044.
22. Cheng P., Zhang F., Yu L., Lin X., Xiufei L., Luqing H., Xiaokun L., Xuemian L., Xiaoqing Y., Yi T., Chi Z. Physiological and Pharmacological Roles of FGF21 in Cardiovascular Diseases. *Journal of Diabetes Research*, 2016, vol. 2016, pp. 1–8. doi: 10.1155/2016/1540267.
23. Lin Z., Wu Z., Yin X., Liu Y., Yan X., Lin S., Xiao J., Wang X., Feng W., Li X. Serum levels of FGF-21 Are Increased in Coronary Heart Disease Patients and Are Independently Associated with Adverse Lipid Profile. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 12, p. e15534. doi:10.1371/journal.pone.0015534.
24. Jian W.X., Peng W.H., Jin J., Chen X.R., Fang W.J., Wang W.X., Qin L., Dong Y., Su Q. Association between serum fibroblast growth factor 21 and diabetic nephropathy. *Metabolism: Clinical and Experimental Metabolism*, 2012, vol. 61, no. 6, pp. 853–859. doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.012.
25. An S.Y., Lee M.S., Yi S.A., Ha E.S., Han S.J., Kim H.J., Kim D.J., Lee K.W. 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 Research and Clinical Practice*, 2012, vol. 96, no. 2, pp. 196–203. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.004.
26. Gorar S., Culha C., Uc Z.A., Dellal F.D., Serter R., Aral S., Aral Y. Serum fibroblast growth factor 21 levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2010, vol. 26, no. 11, pp. 819–826. doi: 10.3109/09513590.2010.487587.

27. Stein S., Stepan H., Kratzsch J., Verlohren M., Verlohren H. J., Drynda K., Lossner U., Blüher M., Stumvoll M., Fasshauer M. Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2010, vol. 59, no. 1, pp. 33–37. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.003.
28. Chen C., Cheung B. M., Tso A. W., Wang Y., Law L. S., Ong K. L., Wat N. M., Xu A., Lam K. S. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an Independent predictor of type 2 diabetes: a 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care*, 2011, vol. 34, no. 9, pp. 2113–2115. doi: 10.2337/dc11-0294.
29. Chavez A. O., Molina-Carrion M., Abdul-Ghani M. A., Folli F., DeFronzo R. A., Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no. 8, pp. 1542–1546. doi: 10.2337/dc09-0684.
30. Yang M., Dong J., Liu H., Li L., Yang G. Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, no. 10, p. e26359. doi: 10.1371/journal.pone.0026359.
31. Mai K., Andres J., Biedasek K., Weicht J., Bobbert T., Sabath M., Meinus S., Reinecke F., Mohlig M., Weickert M. O., Clemenz M., Pfeiffer A. F., Kintscher U., Spuler S., Spranger J. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes*, 2009, vol. 58, no. 7, pp. 1532–1538. doi: 10.2337/db08-1775.
32. Mai K., Bobbert T., Groth C., Assmann A., Meinus S., Kraatz J., Andres J., Arafat A. M., Pfeiffer A. F., Möhlig M., Spranger J. Physiological modulation of circulating FGF21: relevance of free fatty acids and insulin. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.*, 2010, vol. 299, no. 1, pp. e126–130. doi: 10.1152/ajpendo.00020.2010.
33. Zibar K., Blaslov K., Bulum T., Čučá J. K., Smirčić-Duvnjak L. Basal and postprandial change in serum fibroblast growth factor-21 concentration in type 1 diabetic mellitus and in healthy controls. *Endocrine*, 2015, vol. 48, no. 3, pp. 848–855. doi: 10.1007/s12020-014-0413-9.
34. Dostalova I., Haluzikova D., Haluzik M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus. *Physiological Research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 2009, vol. 58, no. 1, pp. 1–7.
35. Reinehr T., Woelfle J., Wunsch R., Roth C. L. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: A longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, vol. 97, no. 6, pp. 2143–2150. doi: 10.1210/jc.2012-1221.
36. Chow W. S., Xu A., Woo Y. C., Tso A. W., Cheung S. C., Fong C. H., Tse H. F., Chau M. T., Cheung B. M., Lam K. S. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, vol. 33, no. 10, pp. 2454–2459. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301599.
37. Yan H., Xia M., Chang X., Xu Q., Bian H., Zeng M., Rao S., Yao X., Tu Y., Jia W., Gao X. Circulating fibroblast growth factor 21 levels are closely associated with hepatic fat content: a cross-sectional study. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 9, p. e24895. doi: 10.1371/journal.pone.0024895.
38. Lin Z., Zhou Z., Liu Y., Gong Q., Yan X., Xiao J., Wang X., Lin S., Feng W., Li X. Circulating FGF21 levels are progressively increased from the early to end stages of chronic kidney diseases and are associated with renal function in Chinese. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 4, p. e18398. doi: 10.1371/journal.pone.0018398.
39. Han S. H., Choi S. H., Cho B. J., Lee Y., Lim S., Moon M. K., Lee H. K., Kang S. W., Han D. S., Kim Y. B., Jang H. C., Park K. S. Serum fibroblast growth factor-21 concentration is associated with residual renal function and insulin resistance in end-stage renal disease patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2010, vol. 59, no. 11, pp. 1656–1662. doi: 10.1016/j.metabol.2010.03.018.
40. Ylikallio E., Suomalainen A. Mechanisms of mitochondrial diseases. *Ann. Med.*, 2012, vol. 44, no. 1, pp. 41–59. doi: 10.3109/07853890.2011.598547.
41. Suomalainen A. Fibroblast growth factor 21: a novel biomarker for human muscle-manifesting mitochondrial disorders. *Expert Opin. Med. Diagn.*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 313–317. doi: 10.1517/17530059.2013.812070.

Статья поступила в редакцию 10 апреля 2017 г.

Статья принята в печать 22 октября 2017 г.

Контактная информация:

Прошчай Галина Александровна — аспирант; galina.proshchai@mail.ru

Ворохобина Наталья Владимировна — д-р мед. наук, проф.; natvorokh@mail.ru

Загарских Елена Юрьевна — д-р мед. наук, проф.; zagarsklена@mail.ru

Парцерняк Сергей Александрович — д-р мед. наук, проф.; professorpsa@mail.ru

Парцерняк Александр Сергеевич — канд. мед. наук; partsernyak@mail.ru

Fibroblast growth factor 21 and its influence on metabolic processes in the human body

G. A. Proshchai¹, N. V. Vorokhobina¹, E. Y. Zagarskikh¹, S. A. Partsernyak¹, A. S. Partsernyak²

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaia ul., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

² S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, ul. Academica Lebedeva, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

For citation: Proshchai G. A., Vorokhobina N. V., Zagarskikh E. Y., Partsernyak S. A., Partsernyak A. S. Fibroblast growth factor 21 and its influence on metabolic processes in the human body. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 1, pp. 38–45. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.104>

Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) regulates mainly glucose and lipid metabolism. It improves insulin sensitivity, increases high-density lipoprotein, decreases serum triglyceride, low-density lipoprotein, blood glucose level and body weight. However, high circulating FGF21 levels have been found in the case of the type 2 diabetes, chronic heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, obesity and other. These findings may indicate the FGF21 resistance or compensatory response to the metabolic stress. Thus, serum FGF21 can be seen as a potential marker of these metabolic disorders. The purpose of this review has been to summarize the scientific date of influence FGF21 on the development of the diseases which associated with metabolic disorders.

Keywords: Fibroblast growth factor 21, 2nd Type Diabetes Mellitus, Cardiovascular disease, Insulin resistance, Obesity.

Author's information:

Proshchai Galina A. — Postgraduate; galina.proshchai@mail.ru

Vorokhobina Natalia V. — MD, Professor; natvorokh@mail.ru

Zagarskikh Elena Y. — MD, Professor; zagarsklена@mail.ru

Partsernyak Sergey A. — MD, Professor; professorpsa@mail.ru

Partsernyak Alexander S. — PhD; partsernyak@mail.ru