

УДК 612.43

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 (FGF21) НА УГЛЕВОДНО-ЖИРОВОЙ ОБМЕН: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПОЛА

© 2023 г. Н. М. Бажан^а *, Е. Н. Макарова^а **

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: bazhan-nm@yandex.ru

** e-mail: enmakarova@gmail.com

Поступила в редакцию 12.06.2023 г.

После доработки 20.06.2023 г.

Принята к публикации 25.06.2023 г.

Фактор роста фибробластов (FGF21) является гормоном печени, который способствует адаптации организма к различным ситуациям, вызывающим напряжение систем метаболизма. В обзоре рассмотрены некоторые нерешенные вопросы, касающиеся физиологического действия этого уникального метаболического регулятора, суммированы основные знания о фармакологических свойствах FGF21 и освещены половые различия в их проявлении при коррекции ожирения. Обобщены результаты, показывающие, что эффективность использования FGF21 для терапии ожирения зависит от этиологии ожирения и пола. Подчеркивается необходимость исследования механизмов возникновения половых различий действия FGF21 для его успешного использования при лечении ожирения у особей мужского и женского пола.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов FGF21, углеводный и жировой обмен, модели ожирения, мыши

DOI: 10.31857/S0301179823040033, **EDN:** DYAYCL

Ожирение и связанные с ним диабет 2 типа и ожирение печени стали одной из важнейших проблем современной медицины. Это стимулировало интенсивное исследование нарушений углеводного и жирового обмена и поиск средств лечения и профилактики развития ожирения. Распространенным подходом для создания лекарств, купирующих развитие ожирения и сопутствующих ему метаболических расстройств, является поиск естественных регуляторов метаболизма жиров и углеводов и создание лекарственных препаратов на их основе. В настоящее время гормон печени фактор роста фибробластов 21 (Fibroblast growth factor, FGF21) рассматривают в качестве наиболее перспективного кандидата для создания на его основе препаратов для коррекции ожирения, диабета и неалкогольной жировой болезни печени [3, 62, 88, 103].

Как было показано на доклинических моделях ожирения на животных, введение FGF21 или его миметиков, или аналогов снижало вес тела и уровень глюкозы в крови, повышало чувствительность к инсулину, улучшало липидный профиль крови и препятствовало развитию ожирения печени [7, 23, 52, 53, 97]. Клинические испытания,

проведенные на людях, также продемонстрировали эффективность ряда препаратов, созданных на основе FGF21, в снижении веса тела, лечении дислипидемии, ожирения печени и диабета 2 типа [7, 34, 82].

За последние годы было написано много обзоров, посвященных физиологическому и фармакологическому действию FGF21 [1, 28, 30, 47, 54, 61, 67, 72, 81]. Однако многие физиологические и фармакологические аспекты действия FGF21 остаются не понятыми до сих пор. Так, до сих пор нет ясности в том, отличаются ли эффекты FGF21 у представителей различных полов? В настоящем обзоре будут обобщены последние исследования, касающиеся физиологической активности FGF21, будут суммированы основные знания о его фармакологических эффектах и освещены половые особенности в их проявлении при коррекции различных форм ожирения.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ FGF21

FGF21 относится к семейству факторов роста фибробластов, которые являются сигнальными молекулами с широчайшим спектром действия.

На основании генетического и функционального сходства, факторы роста фибробластов были сгруппированы в 7 подсемейств [72]. FGF21 относится к подсемейству эндокринных факторов роста фибробластов, его ген был открыт в 2000 г. [77].

Место синтеза. Белок FGF21 экспрессируется во многих тканях: печени [77], адипоцитах белого жира [104], бурого жира [31], поджелудочной железе [21] и скелетных мышцах [9]. FGF21 экспрессируется также и в мозге, кроме того он способен проходить, через гематоэнцефалический барьер [44]. Печень является главным источником FGF21 в крови у мышей [71] и людей [36]. Уровень FGF21 в крови определяется прежде всего изменением транскрипции его гена в печени, но может зависеть также и от процессов, контролирующих его секрецию [93]. Время полужизни FGF21 в крови невелико, оно составляет 0.5–1.5 ч [54, 96].

Экспрессия FGF21 в печени определяется уровнем поступающих нутриентов: она активируется при дефиците белков (голод, низкобелковые диеты, кетогенные диеты) и избытке сахаров [72]. Нарботанный гормон поступает в кровь и действует дистанционно, именно как гормон-регулятор метаболизма жиров и углеводов. Экспрессия FGF21 в печени не изменяется при действии других стимулов, например, холода, который усиливает экспрессию FGF21 в буром и белом жире [17]. Помимо эндокринного действия, FGF21 оказывает также паракринное и аутокринное действие. FGF21, нарабатываемый в жировой ткани, не вносит существенного вклада в уровень FGF21 в крови, он участвует в аутокринной и паракринной регуляции функции жировой ткани [35, 40, 43, 50]. Мы в обзоре сосредоточимся на гормональной функции FGF21 печеночного происхождения, потому что именно эти эффекты FGF21 могут быть воспроизведены или усилены в его фармакологических аналогах.

В состоянии метаболического комфорта концентрация FGF21 в крови очень низка, однако она резко возрастает в ответ на самые разнообразные метаболические пертурбации: голодание, кетоновая диета [5, 8, 45], избыток в пище простых сахаров [28, 46], воздействие низких температур [40], дисфункции эндоплазматического ретикулума, недостаток аминокислот в пище, неалкогольная болезнь печени [52, 103], переедание, ожирение [8, 10]. Все эти ситуации связаны с напряжением системы метаболизма, поэтому FGF21 является гормоном адаптации к метаболическим вызовам различной природы [4].

Рецепторы FGF21. Свое физиологическое действие FGF21 оказывает через традиционные для всех факторов роста фибробластов рецепторы (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) FGFR1c,

FGFR2c FGFR3c, расположенные на мембране клеток. У обычных FGF для передачи сигнала через эти рецепторы необходимо наличие гепарин сульфат протеогликана или гепарин-связывающего домена, благодаря которому ростовой фактор фиксируется на клеточной мембране. FGF21, так же, как и остальные члены подсемейства гормональных ростовых факторов, не имеют гепарин-связывающего домена и взаимодействует с рецепторами только в том случае, если они находятся в комплексе с трансмембранным белком b-Kloth – KLB [28, 57, 87]. Нокаут по гену *Klb* отменяет все эффекты FGF21 *in vitro* и *in vivo* [2, 57, 79]. В наибольшей степени FGF21 связывается с комплексом KLB/FGFR1, однако может передавать сигналы также и через комплексы, содержащие другие рецепторы [57, 79, 87, 99]. Комплексы KLB/FGFR1 обнаружены в буром, белом жире и некоторых отделах ЦНС, включая гипоталамус и задний мозг (в нейронах дорзального комплекса блуждающего нерва и в области ядра одиночного тракта) [14, 31, 49, 92]. В печени экспрессия FGFR1 в 10 раз ниже, чем в белом жире [27]. Связывание вызывает димеризацию комплекса, что в свою очередь активирует внутриклеточные тирозинкиназные домены FGFR1. В дальнейшем сигнал усиливается за счет фосфорилирования киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK)) и субстрата рецептора FGF (FRS2) [57, 79, 94, 101]. Механизмы внутриклеточного действия FGF21 изучены недостаточно, однако известно, что он может влиять на посттрансляционную модификацию белков и изменять экспрессию генов [11, 18, 23, 69–71].

ВЛИЯНИЕ FGF21 НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Известно, что ожирение сопровождается не только избыточным отложением жира в жировых депо и в интерстиции многих органов, но еще и существенными нарушениями углеводного и жирового обменов. У мышей с ожирением повышается в крови уровень триглицеридов, свободных жирных кислот, холестерина и глюкозы. Гипергликемия связана с тем, что снижается чувствительность к инсулину. Ожирение провоцирует развитие диабета 2 типа и воспаления [10, 51].

Длительное введение FGF21 или его аналогов существенно влияет на метаболический фенотип у ожиревших особей. В моделях диетарного ожирения у грызунов и приматов введение FGF21 в фармакологических дозах снижает вес тела и долю жира за счет усиления расхода энергии, это сопровождается снижением содержания триглицеридов и холестерина в печени, уровней глюкозы и триглицеридов в крови и, как следствие, повышением чувствительность к инсулину [11, 23, 54, 69, 96].

Фактически, FGF21 является одним из наиболее мощным, из известных, факторов, повышающим чувствительность к инсулину. Однократная инъекция FGF21 может снизить уровень глюкозы в плазме более чем на 50% в моделях с генетическим и диетарным ожирением [13, 97]. Это снижение уровня глюкозы в плазме крови происходит главным образом за счет увеличения ее захвата периферическими органами [13, 16, 25, 97]. Оказалось, что печень — центральный орган, регулирующий уровень глюкозы в крови, не вовлечена в реализацию влияния FGF21 на чувствительность к инсулину. Целенаправленный нокаут печени по генам белков, входящих в комплекс КЛБ/ FGFR1, передающий сигнал от FGF21, не влияет на метаболические эффекты FGF21 [2, 59].

Роль жировой ткани в реализации действия FGF21. Важную роль в реализации способности FGF21 благоприятно влиять на углеводный обмен у грызунов и приматов играет жировая ткань [63, 68, 76]. У мышей при однократной инъекции FGF21 не проявляется его способность повышать чувствительность к инсулину, если в жировой ткани нарушен рецепторный комплекс KLB/FGFR1 [13]. Механизм, посредством которого жировая ткань опосредует метаболические эффекты FGF21 неизвестен. Первоначально предполагалось, что FGF21, связываясь с белым жиром, стимулирует секрецию там адипонектина [39], который усиливает чувствительность к инсулину [64, 65, 90]. Однако ряд исследователей, и мы в том числе, показали, что изменение уровня адипонектина в крови или его экспрессии в жире не обязательно для повышения чувствительности к инсулину при введении FGF21 мышам с ожирением [11, 13]. Возможно, FGF21 усиливает в белом жире секрецию другого адипокина — лептина, который способствует усилению расхода энергии [2]. Наконец, усиление расхода энергии при введении FGF21 может быть связано с тем, что FGF21 усиливает в адипоцитах экспрессию гена переносчика глюкозы GLUT1 [33], что сопровождается усилением захвата глюкозы адипоцитами бурого [40, 50], белого жира в условиях *in vivo* [53, 75] и усилением экспрессии термогенина (UCP1) и усиленным расходом энергии на термогенез [40].

Роль ЦНС в реализации действия FGF21. При длительном введении FGF21 его связывание с жировой тканью не влияет на способность FGF21 снижать вес тела, усиливать расход энергии и повышать чувствительность к инсулину [13, 59]. Ведущей структурой, определяющей благоприятные метаболические эффекты FGF21 при длительном введении, является ЦНС. Этот вывод базируется на ряде фактов. В ЦНС экспрессируются комплекс КЛБ/FGFR1 [31, 14]. Наличие этого комплекса на нейронах мозга (не на гепатоцитах или адипоцитах) необходимо для проявления метаболических эффектов FGF21 (снижение

веса тела, уровня глюкозы и инсулина в крови) [59]. FGF21, действуя непосредственно на ЦНС [29, 37, 80, 89], а не на адипоциты [13, 19, 59], может снижать уровень глюкозы и стимулировать расход энергии и [80, 84], усиливая симпатическую иннервацию бурого и белого жира [26, 80].

Роль печени в реализации действия FGF21. Вопрос о том, может ли FGF21 влиять на печень непосредственно, остается открытым. Известно, что FGF21 повышает чувствительность печени к инсулину [12], улучшает состояние печени при стеатозе: снижает содержание жира и влияет на экспрессию генов в печени [6, 62, 64, 69, 102].

FGF21 в небольших фармакологических дозах, введенный мышам с ожирением в нижнюю полую вену, повышает через 5 минут в печени (в такой же степени, как и в белом жире) фосфорилирование сигнальных белков (fibroblast growth factor receptor substrate 2, FRS2 и ERK1/2), опосредующих его влияние в клетке [27, 97]. В печени (в такой же степени, как и в белом жире) FGF21 индуцирует экспрессию генов быстрого ответа (early growth response 1, *Egr1* и *cFos*) и генов, опосредующих метаболическое действие FGF21, в частности генов, вовлеченных в регуляцию глюконеогенеза [27]. Кроме того, FGF21 повышает фосфорилирование сигнальных белков в изолированных гепатоцитах [27]. По совокупности эти результаты предполагают, что в моделях ожирения у мышей FGF21 может действовать напрямую на печень, активируя MAPK сигнальный путь [27, 97].

Можно предположить, что FGF21 или его аналоги могут действовать на печень непосредственно только при нарушении нормальной работы печени, в частности при стеатозе. В нормальных условиях FGFR1 не экспрессируют в гепатоцитах [42, 57], однако гепатома и гепатокарциногенез индуцируют его экспрессию, что позволяет предположить, что и при стеатозе усиливается экспрессия этого рецептора и появляется возможность для FGF21 действовать на печень непосредственно [43]. Наконец, Keinicke с соавторами предположили, что достаточно высокие фармакологические дозы FGF21 могут влиять непосредственно на печень через рецепторы FGF 2 и 3 типа [52].

ВЛИЯНИЕ FGF21 НА БАЛАНС МАКРОНУТРИЕНТОВ

Экспрессия FGF21 в печени, с одной стороны, зависит от соотношения поступающих макронутриентов, а с другой стороны FGF21 сам влияет на это соотношение, поскольку регулирует вкусовые предпочтения [92]. Уровень FGF21 в крови возрастает в ответ на изменения соотношения макронутриентов в поступающей пище, а именно

при дефиците белков и избытке сахаров. Как было показано на мышах, которым предлагали 25 диет с различным содержанием белков, жиров и углеводов, содержание FGF21 в крови максимально повышается при потреблении диеты, содержащей большое количество углеводов и малое количество белков [86]. Таким образом, FGF21 можно рассматривать как гормон, адаптирующий организм к потреблению разных видов пищи. При этом FGF21 не только координирует ответ со стороны ЦНС, жировой ткани и печени на изменение баланса макронутриентов [72], но и оказывает влияние на пищевое поведение. Адаптивный гормонально-метаболический и поведенческий ответ на ограничение потребления белков включает в себя повышение расхода энергии, подавление роста, повышение чувствительности к инсулину и усиление тяги к потреблению пищи с повышенным содержанием белков [37]. Все эти эффекты устраняются у мышей при полном нокауте по гену *Fgf21* [37] и у мышей с нокаутом по гену *Klb* в мозге [38], что свидетельствует о ведущей роли FGF21 в адаптации к белковой депривации и о том, что его регуляторное действие реализуется через ЦНС. Показано, что FGF21 оказывает непосредственное влияние на вкусовые предпочтения, причем его влияние на выбор пищи реализуется как в нормальных условиях, так и при ожирении. Введение FGF21 самцам мышей с нормальным весом повышало потребление белковой диеты и снижало потребление диеты с высоким содержанием углеводов [60]. При свободном выборе между высокожирной и стандартной диетами, введение FGF21 самцам и самкам мышей с алиментарным ожирением повышало потребление стандартной диеты и снижало потребление высокожирной диеты [70]. Введение FGF21 снижало потребление сладкого у мышей и обезьян, и на мышах было показано, что это действие FGF21 реализуется через ЦНС [89]. У мышей нокаут по гену FGF21 увеличивал потребление сахарозы, а введение FGF21 или его избыточная экспрессия подавляли потребление сахара и подсластителей [92]. У людей в клинических и генетических исследованиях было показано, что FGF21 снижает потребление сладкого и его уровень в крови возрастает после приема сахарозы [85]. Эти литературные данные указывают на то, что препараты, созданные на основе FGF21, могут оказывать благотворное действие на метаболические процессы, сдвигая вкусовые предпочтения в пользу потребления сбалансированной диеты.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ FGF21

В последнее время создаются лекарства на основе FGF21 [98, 100], но подавляющее большин-

ство исследований действия самого FGF21, а также его миметиков и аналогов было выполнено на представителях мужского пола как у людей, так и в моделях ожирения у грызунов [7, 23, 52, 66, 100]. В соответствии с рекомендациями Национального Института Здоровья Америки, пол следует рассматривать как важный биологический фактор, особенно при проведении доклинических испытаний [56, 74]. На настоящее время выполнены исследования, которые демонстрируют, что пол влияет на физиологическую активность FGF21. Были обнаружены половые различия в интенсивности экспрессии FGF21 в печени и других тканях как при голоде [9], так и при употреблении диеты, вызывающей развитие стеатоза [61] и ожирения [8, 20, 32].

Нами выполнен цикл работ, в которых показано, что способность фармакологических доз FGF21 снижать вес тела и улучшать метаболизм жиров и глюкозы при ожирении также зависят от пола и от модели ожирения [11, 69, 70]. Сравнительный анализ работ этого цикла может быть актуален для понимания возможности использовать FGF21 для лечения патологий, сопровождающих развитие ожирения различной этиологии.

Мы исследовали мышей в трех моделях ожирения. Генетическое меланокортиновое ожирение и диетарные ожирения, вызванные потреблением смешанного стандартного и высокожирного корма (высоко-жирная диета, ВЖД) или потреблением корма с повышенным содержанием как углеводов, так и жиров (диета кафетерия). В качестве генетической модели ожирения мы использовали мышей с мутацией *lethal yellow* в локусе Агути (Ау мыши), которая блокирует меланокортиновые рецепторы 4 типа, опосредующие анорексигенный сигнал от гипоталамуса [15] и тем самым провоцирует развитие так называемого меланокортинового ожирения. Ау мыши характеризуются гиперфагией при потреблении стандартного лабораторного корма, ожирением и сахарным диабетом второго типа [95]. Сравнение терапевтических эффектов FGF21 при различных типах ожирения облегчается тем, что мышам с одинаковой степенью ожирения вводили одинаковую дозу рекомбинантного FGF21 (1 нг/кг) в течение одинакового периода времени (7 дней).

Половые различия в действии FGF21 у мышей с ожирением, вызванным потреблением высокожирного корма [70]. Эта модель ожирения наиболее часто используется для изучения фармакологических и физиологических свойств FGF21 [52, 83]. Для демонстрации половых различий в реакции на FGF21 результаты сведены в таблицы 1–3, которые показывают направление ответа на экзогенный FGF21: усиление признака (кирпичный цвет), ослабление признака (зеленый цвет) или отсутствие реакции (серый цвет). Из табл. 1 вид-

но, что вне зависимости от пола FGF21 снижает вес тела, долю жира, не влияя на потребление энергии у мышей с ожирением, вызванным ВЖД. В этой модели мыши получают смешанный корм: стандартные гранулы и высокожирный корм. Под действием FGF21 общее потребление энергии не изменяется, потребление стандартных гранул увеличивается, а жиросодержащих гранул снижается. По-видимому, снижение веса под действием FGF21 в этой модели связано, прежде всего, с усиленным расходом энергии, вызванным не изменением двигательной активности, а усилением термогенеза в буром жире. На это указывает тот факт, что FGF21 усиливает экспрессию гена-маркера термогенеза (Ucp1) у мышей обоих полов, что совпадает с данными литературы [13].

Вне зависимости от пола, FGF21 оказывает антидиабетический эффект: снижает уровни в крови глюкозы, инсулина (то есть, снижает инсулинорезистентность) и улучшает жировой обмен, снижая уровень холестерина в крови. Хотя у животных обоих полов FGF21 действует одинаково на гормонально-метаболические показатели крови, его эффекты, по-видимому, обусловлены различными молекулярными механизмами. Только у самцов мышей антидиабетическое действие FGF21 ассоциируется с усилением экспрессии гена *Fgf21* в печени, только у самок — с изменением профиля транскрипции генов в белом жире.

Таким образом, у мышей с диетарным ожирением, вызванным увеличением доли жирной пищи, катаболическое действие FGF21, а также его благотворное влияние на углеводно-жировой обмен совпадают с таковым, описанным в литературе [23, 52, 97] и не различаются у самцов и самок, несмотря на некоторые особенности в молекулярных механизмах реализации.

Половые различия в действии FGF21 у мышей с ожирением, вызванным потреблением диетического кофеина [11]. Данная диета в наибольшей степени приближена к той, которая вызывает развитие ожирения в популяции человека [83]. В этой модели ожирения, так же, как и в модели с потреблением ВЖД, FGF21 снижает вес тела независимо от пола, не влияя при этом на долю (содержание) жира в организме (табл. 2). Поскольку в данной модели ожирения FGF21 не влияет на общее количество потребленной энергии, можно предположить, что катаболический эффект FGF21 достигается главным образом за счет усиления расхода энергии. Очевидно, что снижение веса тела и усиление расхода энергии могут контррегуляторно активировать механизмы, повышающие аппетит, в частности, — орексигенные пути в гипоталамусе. Действительно, при введении FGF21 у самцов снижается экспрессия гена *Pomc*, вовлеченного в подавление аппетита, у

Таблица 1. Изменения метаболических показателей у мышей в ответ на введение FGF21 при потреблении смешанного корма (стандартный корм + высокожирный корм)

Весовые характеристики	Самцы	Самки
Вес тела		
Общая масса жира		
Индекс печени		
Индекс бурого жира		
Двигательная активность		
Общее потребление энергии		
Потребление стандартного корма		
Кровь		
Глюкоза		
Инсулин		
Холестерин		
СЖК		
Триглицериды		
Лептин		
Экспрессия генов		
Печень		
<i>Fgf21</i>		
<i>Fasn</i>		
<i>Pklr</i>		
Белый жир		
<i>Pparg</i>		
<i>Lipe</i>		
<i>Lpl</i>		
Бурый жир		
<i>Slc2a4</i>		
<i>Dio2</i>		
Гипоталамус		
<i>AgRP</i>		

Примечания для таблиц 1–3: “розовый цвет” — повышение, “зеленый цвет” — снижение, “серый цвет” — отсутствие изменения признака относительно контроля под действием FGF21.

самок повышается экспрессия гена *Npy*, вовлеченного в усиление аппетита.

В данной модели ожирения мы обнаружили ряд антидиабетических эффектов FGF21, который зависел от пола животного. У самцов, по-

Таблица 2. Изменения метаболических показателей у мышей в ответ на введение FGF21 при потреблении диеты кафетерия

Весовые характеристики	Самцы	Самки
Вес тела		
Индекс белого подкожного жира		
Индекс белого абдоминального жира		
Индекс бурого жира		
Общее потребление энергии		
Потребление стандартного корма		
Потребление сладкого корма		
Кровь		
Глюкоза		
ТГ		
Холестерин		
Инсулин		
СЖК		
Лептин		
ГТТ(уровень глюкозы)		
Экспрессия генов		
Печень		
<i>Fgf21</i>		
<i>Fasn</i>		
<i>Ppargc1a</i>		
<i>Insr</i>		
<i>Acaca</i>		
Гипоталамус		
<i>Npy</i>		
<i>Pomc</i>		

треблявших диету кафетерия, так же, как и у самцов, потреблявших ВЖД, введение FGF21 нормализует показатели углеводно-жирового обмена крови: снижает уровни жирных кислот и лептина, улучшает толерантность к глюкозе, повышает экспрессию в печени генов (*Ppargc1*, *Fasn*, *Accα*), вовлеченных в жировой обмен, и гена *Insr*, который опосредует действие инсулина. Введение FGF21 у самок не сопровождается улучшением гормонально-метаболических показателей крови или изменением профиля транскрипции генов в печени и жировых тканях, но изменяет вкусовые предпочтения: увеличивает потребление энергии

со стандартным кормом и снижает — с печеньем. Эти результаты указывают на необходимость разработки специальных подходов для использования FGF21 и его аналогов для лечения метаболических последствий ожирения, вызванного диетой кафетерия, у представителей разных полов.

Половые различия в действии FGF21 у мышей с ожирением, вызванным мутацией *Ay* (меланокортиновое ожирение) [69]. В популяции людей наиболее распространенной формой моногенного ожирения является ожирение, вызванное мутациями, нарушающими проведение сигнала через меланокортиновые рецепторы 4 типа в гипоталамусе [78]. Направленное разрушение меланокортинового рецептора 4 типа приводит к ожирению у мышей [44].

Способность FGF21 снижать вес тела у ожиревших особей является одной из важнейших его терапевтических характеристик [11, 23, 53, 69]. Однако, мы показали, что у *Ay* мышей введение FGF21 не приводит к потере веса тела: у самцов не влияет, а у самок — даже уменьшает потери веса тела, в норме наблюдаемые в ответ на процедуру введения препаратов (табл. 3). Ранее было показано, что катаболическое действие FGF21 не проявляется у самцов мышей с генетическими формами ожирения, связанными со снижением лептиновой сигнализации (недостаточность зрелого лептина, мыши *ob/ob* или его рецепторов, мыши *db/db*) [53]. У *Ay* мышей блокада МК4-рецепторов гипоталамуса также сопровождается снижением лептиновой сигнализации [104]. Можно предположить, что у мышей с моногенными формами ожирения (*Ay/a*, *ob/ob*, *db/db*) нарушение проведения сигнала от лептина препятствует проявлению катаболического действия FGF21. В настоящее время установлено, что в вентромедиальном и аркуатном ядрах гипоталамуса экспрессируются FGFR1 [73] и комплексы KLB/FGFR, опосредующие сигналы FGF21 [57, 79], в этих же областях мозга обнаружены рецепторы к лептину [22]. По-видимому, FGF21 действует в ЦНС в тесной “кооперации” с лептином [91]. Косвенным подтверждением этой гипотезы могут служить данные о большей эффективности FGF21 при совместном введении с лептином, которые получены в экспериментах на мышах с диетарным ожирением [91]. Возможно, FGF21 не снижает вес тела у *Ay* мышей еще и потому, что он одновременно усиливает два разнонаправленных процесса: расход энергии и ее поступление, подобного тому, как это происходит у New Zealand мышей [58].

Несмотря на то, что у *Ay* мышей введение FGF21 не снижает вес тела, он оказывает благотворное терапевтическое действие, которое проявляется только у самцов: введение FGF21 снижает уровень в крови холестерина и инсулина,

уровень жиров в печени и повышает чувствительность к FGF21 (экспрессия гена *Klb*) в белом жире и к лептину (экспрессия гена *LepR*) в гипоталамусе. Тогда как у Ау самок введение FGF21 не оказывает благотворного влияния ни на вес тела, ни на липидный обмен в печени, ни на гормонально-метаболические характеристики крови.

Наши результаты, суммированные на табл. 4, показывают, что при ожирении у мышей обоего пола катаболическое действие FGF21 проявляется при диетарных типах ожирения и не проявляется при генетическом меланокортиновом ожирении.

У ожиревших самцов антидиабетическое действие FGF21 в виде улучшения гормонально-метаболических показателей крови проявляется в любой модели ожирения, а при генетическом ожирении проявляется еще и способность снижать содержание жира в печени.

У ожиревших самок антидиабетическое действие FGF21 зависит от модели ожирения. При ожирении, вызванном ВЖД, FGF21 улучшает гормонально-метаболические показатели крови, при ожирении, вызванном диетой кафетерия — снижает потребление калорий в виде сладкого компонента, при генетическом ожирении не влияет ни на один измеренный показатель углеводного и жирового обмена.

Механизм влияния пола на фармакологическое действие FGF21 мало изучен. Можно предположить, что эффективность фармакологического действия FGF21 определяется половым диморфизмом морфо-функциональной организации метаболических органов, в частности печени [24], и/или особенностями адаптации к потреблению диет, вызывающих ожирение, у самцов и самок и/или модулирующим влиянием факторов, связанных с полом (в частности половых гормонов). Мы показали, что эстрадиол подавляет некоторые эффекты FGF21, направленные на нормализацию углеводно-жирового обмена у овариэктомированных самок мышей с ожирением, вызванным диетой кафетерия [48].

Обобщая, можно сказать, что FGF21 является естественным регулятором метаболических процессов, его физиологическая активность возрастает при напряжении системы, контролирующей энергетический гомеостаз, в том числе и при ожирении. Многочисленные исследования, выполненные в различных моделях ожирения на самцах мышей и приматов, доказали эффективность использования фармакологических доз FGF21 или его производных для снижения веса и коррекции метаболических нарушений, которые возникают при ожирении.

Ранее для изучения фармакологических эффектов FGF21 использовали различные модели ожирения на лабораторных животных, не учитывая, что благоприятное влияние FGF21 может за-

Таблица 3. Изменения метаболических показателей в ответ на введение FGF21 у Ау мышей с генетическим меланокортиновым ожирением

Весовые характеристики	Самцы	Самки
Вес тела		
Общая масса жира		
Индекс белого жира		
Индекс бурого жира		
Потребление стандартного корма		
Двигательная активность		
Функция печени		
Индекс печени		
Содежание ТГ в печени		
Число мелких капель жира		
Число средних капель жира		
Число крупных капель жира		
Кровь		
Глюкоза		
ТГ		
Холестерин		
СЖК		
Инсулин		
Лептин		
Экспрессия генов		
Печень		
<i>Timp 1</i>		
<i>Tgfb1</i>		
<i>Nfe2l3</i>		
Белый жир		
<i>Ppara</i>		
<i>Pnpla2</i>		
<i>Lipe</i>		
<i>Insr</i>		
<i>Slc2a4</i>		
<i>Klb</i>		
Бурый жир		
<i>Fgf21</i>		
<i>Ucp1</i>		
Гипоталамус		
<i>LepR</i>		

Таблица 4. Сводные данные о влиянии введения FGF21 на вес тела и углеводный и жировой обмен у самцов и самок мышей в различных моделях ожирения

Модель ожирения	САМЦЫ		САМКИ	
	вес тела	углеводно-жировой обмен	вес тела	углеводно-жировой обмен
Индукционное высокожирной пищей	Снижение веса тела	Улучшение обмена глюкозы и липидов	Снижение веса тела	Улучшение обмена глюкозы и липидов
Индукционное диетой кафетерия	Снижение веса тела	Улучшение обмена глюкозы и липидов	Снижение веса тела	Снижение потребления сладкого
Генетическое меланокортиновое ожирение	Нет влияния	Улучшение обмена глюкозы и липидов	Повышение веса тела	Нет влияния

висеть от этиологии ожирения. Выводы, полученные на мышах с одним типом ожирения, распространялись на другие типы ожирения. Наши работы впервые показали, что эффективность использования FGF21 для терапии метаболических расстройств зависит от этиологии ожирения. Кроме того, мы обнаружили, что у самок реакция на фармакологическое действие FGF21 зависит от типа ожирения в большей степени, чем у самцов.

Результаты, полученные в разных экспериментальных моделях ожирения, показывают необходимость исследования механизмов возникновения половых различий действия FGF21 с тем, чтобы определить возможность использования FGF21 и его миметиков для лечения ожирения и связанных с ним патологий у людей с учетом половых особенностей и этиологии метаболических нарушений.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа была поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, проект № 23-15-00093

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Макарова Е.Н., Бажан Н.М. Роль фактора роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor – fgf21) в регуляции и коррекции углеводно-жирового обмена // Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 12. С. 1406.
- Adams A.C., Yang C., Coskun T. et al. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue // Mol. Metab. 2012. V. 2. № 1. P. 31. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.08.007>
- Arner P., Pettersson A., Mitchell P.J. et al. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes: a possible link to improved insulin sensitivity // FEBS Lett. 2008. V. 582. P. 1725. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.038>
- Badman M.K., Koester A., Flier J.S., Kharitonov A., Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21-deficient mice demonstrate impaired adaptation to ketosis // Endocrinology. 2009. V. 150. P. 4931. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0532>
- Badman M.K., Pissios P., Kennedy A.R. et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states // Cell Metab. 2007. V. 5. № 6. P. 426. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.002>
- Bao L., Yin J., Gao W. et al. A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway // Br. J. Pharmacol. 2018. V. 175. № 16. P. 3379. <https://doi.org/10.1111/bph.14383>
- Baruch A., Wong C., Chinn L.W. et al. Antibody-mediated activation of the FGFR1/Klothoβ complex corrects metabolic dysfunction and alters food preference in obese humans // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2020. V. 117. № 46. P. 28992. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012073117>
- Bazhan N., Jakovleva T., Balyibina N. et al. Sex dimorphism in the Fgf21 gene expression in liver and adipose tissues is dependent on the metabolic condition // Online J. Biol. Sci. 2019. V. 19. P. 28.
- Bazhan N., Jakovleva T., Feofanova N. et al. Sex differences in liver, adipose tissue, and muscle transcriptional response to fasting and refeeding in mice // Cells. 2019. V. 8. P. 1529. <https://doi.org/10.3390/cells8121529>
- Bazhan N.M., Iakovleva T.V., Dubinina A.D., Makarova E.N. Impact of sex on the adaptation of adult mice to long consumption of sweet-fat diet // Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii (Vavilov J. Genetics and Breeding). 2020. V. 24. № 8. P. 844. <https://doi.org/10.18699/VJ20.682>
- Bazhan N.M., Jakovleva T.V., Kazantseva A.Yu. et al. Studying sex differences in responses to fibroblast growth factor 21 administration in obese mice consuming a sweet-fat diet // Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii (Vavilov J. Genetics and Breeding). 2023. V. 27. № 4. P. 333.
- 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. V. 150. № 9. P. 4084. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0221>

13. *BonDurant L.D., Ameka M., Naber M.C. et al.* FGF21 Regulates Metabolism Through Adipose-Dependent and -Independent Mechanisms // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 4. P. 935.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.005>
14. *Bookout A.L., de Groot M.H., Owen B.M. et al.* FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system // *Nat. Med.* 2013. V. 19. № 9. P. 1147.
<https://doi.org/10.1038/nm.3249>
15. *Bultman S.J., Michaud E.J., Woychik R.P.* Molecular characterization of the mouse agouti locus // *Cell.* 1992. V. 71. № 7. P. 1195.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80067-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80067-4)
16. *Camporez J.P., Jornayvaz F.R., Petersen M.C. et al.* Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice // *Endocrinology.* 2013. V. 154. № 9. P. 3099.
<https://doi.org/10.1210/en.2013-1191>
17. *Chartoumpekis D.V., Habeos I.G., Ziros. P.G. et al.* Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21 // *Mol. Med.* 2011. V. 17. № 7–8. P. 736.
<https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00075>
18. *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. U S A.* 2010. V. 107. № 28. P. 2553.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1006962107>
19. *Chen M.Z., Chang J.C., Zavala-Solorio J. et al.* FGF21 mimetic antibody stimulates UCP1-independent brown fat thermogenesis via FGFR1/ β Klotho complex in non-adipocytes // *Mol. Metab.* 2017. V. 6. № 11. V. 1454.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.09.003>
20. *Chukijrungsroo N., Khamphaya T., Weerachayaphorn J., Songserm T., Saengsirisuwan V.* Hepatic FGF21 mediates sex differences in high-fat high-fructose diet-induced fatty liver // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017. V. 313. № 2. P. E203.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00076.2017>
21. *Coate K.C., Hernandez G., Thorne C.A. et al.* FGF21 Is an Exocrine Pancreas Secretagogue // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 2. P. 472.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.004>
22. *Coppari R., Ichinose M., Lee C.E. et al.* The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity // *Cell Metab.* 2005. V. 1. № 1. P. 63.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.004>
23. *Coskun T., Bina H.A., Schneider M.A. et al.* Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice // *Endocrinology.* 2008. V. 149. № 12. P. 6018.
<https://doi.org/10.1210/en.2008-0816>
24. *Cvitanović Tomaš T., Urlep Ž., Moškon M., Mraz M., Rozman D.* Liver Sex Computational Model: Sexual Aspects in Hepatic Metabolism and Abnormalities // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 360.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00360>
25. *Ding X., Boney-Montoya J., Owen B.M. et al.* β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism // *Cell Metab.* 2012. V. 16. № 3. P. 387.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.08.002>
26. *Douris N., Stevanovic D., Fisher F. et al.* Central Fibroblast Growth Factor 21 Browns White Fat via Sympathetic Action in Male Mice // *Endocrinol.* 2015. V. 156. № 7. P. en2014.
<https://doi.org/10.1210/en.2014-2001>
27. *Fisher F.M., Estall J.L., Adams A.C. et al.* Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) *in vivo* // *Endocrinology.* 2011. V. 152. № 8. P. 2996.
<https://doi.org/10.1210/en.2011-0281>
28. *Fisher F.M., Maratos-Flier E.* Understanding the Physiology of FGF21 // *Annu. Rev. Physiol.* 2016. V. 78. P. 223.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>
29. *Flippo K.H., Jensen-Cody S.O., Claflin K.E., Potthoff M.J.* FGF21 signaling in glutamatergic neurons is required for weight loss associated with dietary protein dilution // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 19521.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76593-2>
30. *Flippo K.H., Potthoff M.J.* Metabolic Messengers: FGF21 // *Nat. Metab.* 2021. V. 3. № 3. P. 309.
<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00354-2>
31. *Fon Tacer K., Bookout A.L., Ding X. et al.* Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse // *Mol. Endocrinol.* 2010. V. 24. № 10. P. 2050.
<https://doi.org/10.1210/me.2010-0142>
32. *Gasparin F.R.S., Carreño F.O., Mewes J.M. et al.* Sex differences in the development of hepatic steatosis in cafeteria diet-induced obesity in young mice // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2018. V. 1864. № 7. P. 2495.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.04.004>
33. *Ge X., Chen C., Hui X. et al.* Fibroblast growth factor 21 induces glucose transporter-1 expression through activation of the serum response factor/Ets-like protein-1 in adipocytes // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 40. P. 34533.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111.248591>
34. *Geng L., Lam K.S.L., Xu A.* The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. V. 16. № 11. P. 654.
<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0386-0>
35. *Han M.S., Perry R.J., Camporez J.P. et al.* A feed-forward regulatory loop in adipose tissue promotes signaling by the hepatokine FGF21 // *Genes. Dev.* 2021. V. 35. № 1–2. P. 133.
<https://doi.org/10.1101/gad.344556.120>
36. *Hansen J.S., Clemmesen J.O., Secher N.H. et al.* Glucagon-to-insulin ratio is pivotal for splanchnic regulation of FGF-21 in humans // *Mol. Metab.* 2015. V. 4. № 8. P. 551.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.06.001>
37. *Hill C.M., Berthoud H.R., Münzberg H., Morrison C.D.* Homeostatic sensing of dietary protein restriction: A case for FGF21 // *Front. Neuroendocrinol.* 2018. V. 51. P. 125.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.06.002>
38. *Hill C.M., Laeger T., Dehner M. et al.* FGF21 Signals Protein Status to the Brain and Adaptively Regulates Food Choice and Metabolism // *Cell Rep.* 2019. V. 27.

- № 10. P. 2934.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.022>
39. Holland W.L., Adams A.C., Brozinick J.T. et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice // *Cell Metab.* 2013. V. 17. № 5. P. 790.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.019>
 40. Hondares E., Iglesias R., Giral A. et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 15. P. 12983.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.215889>
 41. Hsueh H., Pan W., Kastin A.J. The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood // *Peptides.* 2007. V. 28. № 12. P. 2382.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.10.007>
 42. Huang X., Yang C., Jin C. et al. Resident hepatocyte fibroblast growth factor receptor 4 limits hepatocarcinogenesis // *Mol. Carcinog.* 2009. V. 48. № 6. P. 553.
<https://doi.org/10.1002/mc.20494>
 43. Huang Z., Zhong L., Lee J.T.H. et al. The FGF21-CCL11 Axis Mediates Beiging of White Adipose Tissues by Coupling Sympathetic Nervous System to Type 2 Immunity // *Cell Metab.* 2017. V. 26. № 3. P. 493.4
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.003>
 44. Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V. et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice // *Cell.* 1997. V. 88. № 1. P. 131.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81865-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81865-6)
 45. Inagaki T., Dutchak P., Zhao G. et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21 // *Cell Metab.* 2007. V. 5. № 6. P. 415.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.003>
 46. Iroz A., Montagner A., Benhamed F. et al. A Specific ChREBP and PPAR α Cross-Talk Is Required for the Glucose-Mediated FGF21 Response // *Cell Rep.* 2017. V. 21. № 2. P. 403.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.065>
 47. Itoh N. FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. V. 5. P. 107.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00107>
 48. Jakovleva T.V., Kazantseva A.Y., Dubinina A.D. et al. Estradiol-dependent and independent effects of FGF21 in obese female mice // *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii.* 2022. V. 26. № 2. P. 159.
<https://doi.org/10.18699/VJGB-22-20>
 49. Jensen-Cody S.O., Flippo K.H., Claflin K.E. et al. FGF21 Signals to Glutamatergic Neurons in the Ventromedial Hypothalamus to Suppress Carbohydrate Intake // *Cell Metab.* 2020. V. 32. № 2. P. 273.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.008>
 50. Justesen S., Haugegaard K.V., Hansen J.B., Hansen H.S., Andersen B. The autocrine role of FGF21 in cultured adipocytes // *Biochem. J.* 2020. V. 477. № 13. P. 2477.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20200220>
 51. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature.* 2006. V. 444. № 7121. P. 840.
<https://doi.org/10.1038/nature05482>
 52. Keinicke H., Sun G., Mentzel C.M.J., Fredholm M. et al. FGF21 regulates hepatic metabolic pathways to improve steatosis and inflammation // *Endocr. Connect.* 2020. V. 9. № 8. P. 755.
<https://doi.org/10.1530/EC-20-0152>
 53. Kharitonov A., Shiyanova T.L., Koester A. et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. № 6. P. 1627.
<https://doi.org/10.1172/JCI23606>
 54. Kharitonov A., Wroblewski V.J., Koester A. et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21 // *Endocrinology.* 2007. V. 148. № 2. P. 774.
<https://doi.org/10.1210/en.2006-1168>
 55. Kim K.H., Lee M.S. FGF21 as a Stress Hormone: The Roles of FGF21 in Stress Adaptation and the Treatment of Metabolic Diseases // *Diabetes Metab. J.* 2014. V. 38. № 4. P. 245.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.245>
 56. Kühnen P., Wiegand S., Biebermann H. Pharmacological treatment strategies for patients with monogenic obesity // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020. Jul 3:/j/jpem.ahead-of-print/jpem-2020-0129/jpem-2020-0129.xml. Epub ahead of print. PMID: 32619193.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0129>
 57. Kurosu H., Choi M., Ogawa Y. et al. Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21 // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 37. P. 26687.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M704165200>
 58. Laeger T., Baumeier C., Wilhelmi I. et al. FGF21 improves glucose homeostasis in an obese diabetes-prone mouse model independent of body fat changes // *Diabetologia.* 2017. V. 60. № 11. P. 2274.
<https://doi.org/10.1007/s00125-017-4389-x>
 59. Lan T., Morgan D.A., Rahmouni K. et al. FGF19, FGF21, and an FGFR1/ β -Klotho-Activating Antibody Act on the Nervous System to Regulate Body Weight and Glycemia // *Cell Metab.* 2017. V. 26. № 5. P. 709.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.005>
 60. Larson K.R., Chaffin A.T., Goodson M.L., Fang Y., Ryan K.K. Fibroblast Growth Factor-21 Controls Dietary Protein Intake in Male Mice // *Endocrinology.* 2019. V. 160. № 5. P. 1069.
<https://doi.org/10.1210/en.2018-01056>
 61. Lee Y.H., Kim S.H., Kim S.N. et al. Sex-specific metabolic interactions between liver and adipose tissue in MCD diet-induced non-alcoholic fatty liver disease // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 30. P. 46959.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.10506>
 62. Lewis J.E., Ebling F.J.P., Samms R.J., Tsintzas K. Going back to the biology of FGF21: new insights // *Trends Endocrinol. Metab.* 2019. V. 30. № 8. P. 491.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.007>
 63. Lewis J.E., Monnier C., Marshall H. et al. Whole-body and adipose tissue-specific mechanisms underlying the metabolic effects of fibroblast growth factor 21 in the Siberian hamster // *Mol. Metab.* 2020. V. 31. P. 45.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.10.009>

64. Li Y., Wong K., Giles A., Jiang J. et al. Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21 // *Gastroenterology*. 2014. V. 146. № 2. P. 539. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.059>
65. Lin Z., Tian H., Lam K.S. et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice // *Cell Metab*. 2013. V. 17. № 5. P. 779. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.005>
66. Liu M., Cao H., Hou Y. et al. Liver Plays a Major Role in FGF-21 Mediated Glucose Homeostasis // *Cell Physiol. Biochem*. 2018. V. 45. № 4. P. 1423. <https://doi.org/10.1159/000487568>
67. Lu W., Li X., Luo Y. FGF21 in obesity and cancer: New insights // *Cancer Lett*. 2021. V. 499. P. 5. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.11.026>
68. Luo Y., McKeethan W.L. Stressed Liver and Muscle Call on Adipocytes with FGF21 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013. V. 4. P. 194. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00194>
69. Makarova E., Kazantseva A., Dubinina A. et al. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Administration Sex-Specifically Affects Blood Insulin Levels and Liver Steatosis in Obese Ay Mice // *Cells*. 2021. V. 10. № 12. P. 3440. <https://doi.org/10.3390/cells10123440>
70. Makarova E., Kazantseva A., Dubinina A. et al. The Same Metabolic Response to FGF21 Administration in Male and Female Obese Mice Is Accompanied by Sex-Specific Changes in Adipose Tissue Gene Expression // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. № 19. P. 10561. <https://doi.org/10.3390/ijms221910561>
71. Markan K.R., Naber M.C., Ameka M.K. et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding // *Diabetes*. 2014. V. 63. № 12. P. 4057. <https://doi.org/10.2337/db14-0595>
72. Martínez-Garza Ú., Torres-Oteros D., Yarritu-Gallego A. et al. Fibroblast Growth Factor 21 and the Adaptive Response to Nutritional Challenges // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20. № 19. P. 4692. <https://doi.org/10.3390/ijms20194692>
73. Matsuo A., Tooyama I., Isobe S. et al. Immunohistochemical localization in the rat brain of an epitope corresponding to the fibroblast growth factor receptor-1 // *Neuroscience*. 1994. V. 60. № 1. P. 49. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90203-8)
74. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes // *Physiol. Behav*. 2018. V. 187. P. 20. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.016>
75. Moyers J.S., Shiyanova T.L., Mehrbod F. et al. Molecular determinants of FGF-21 activity-synergy and cross-talk with PPARGgamma signaling // *J. Cell Physiol*. 2007. V. 210. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1002/jcp.20847>
76. Murray S.A., Dalbøge L.S., Baquero K. et al. Whole transcriptome analysis and validation of metabolic pathways in subcutaneous adipose tissues during FGF21-induced weight loss in non-human primates // *Sci. Rep*. 2020. V. 10. № 1. P. 7287. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64170-6>
77. Nishimura T., Nakatake Y., Konishi M., Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. V. 1492. № 1. P. 203. [https://doi.org/10.1016/s0167-4781\(00\)00067-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(00)00067-1)
78. Nogueiras R., Wiedmer P., Perez-Tilve D. et al. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism // *J. Clin. Invest*. 2007. V. 117. № 11. P. 3475. <https://doi.org/10.1172/JCI31743>
79. Ogawa Y., Kurosu H., Yamamoto M. et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2007. V. 104. № 18. P. 7432. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701600104>
80. Owen B.M., Ding X., Morgan D.A. et al. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss // *Cell Metab*. 2014. V. 20. № 4. P. 670. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.012>
81. Prida E., Álvarez-Delgado S., Pérez-Lois R. et al. Liver Brain Interactions: Focus on FGF21 a Systematic Review // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. № 21. P. 13318. <https://doi.org/10.3390/ijms232113318>
82. Ritchie M., Hanouneh I.A., Nouredin M., Rolph T., Alkhouri N. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2020. V. 29. № 2. P. 197. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1718104>
83. Sampey B.P., Vanhoose A.M., Winfield H.M. et al. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. V. 19. № 6. P. 1109. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>
84. Sarruf D.A., Thaler J.P., Morton G.J. et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats // *Diabetes*. 2010. V. 59. № 7. P. 1817. <https://doi.org/10.2337/db09-1878>
85. Søberg S., Sandholt C.H., Jespersen N.Z. et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans // *Cell Metab*. 2017. V. 25. № 5. P. 1045. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.009>
86. Solon-Biet S.M., Cogger V.C., Pulpitel T. et al. Defining the Nutritional and Metabolic Context of FGF21 Using the Geometric Framework // *Cell Metab*. 2016. V. 24. № 4. P. 555. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.001>
87. Suzuki M., Uehara Y., Motomura-Matsuzaka K. et al. betaKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c // *Mol. Endocrinol*. 2008. V. 22. № 4. P. 1006. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0313>
88. Talukdar S., Kharitononkov A. FGF19 and FGF21: In NASH we trust // *Mol. Metab*. 2021. V. 46. P. 101152. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101152>
89. Talukdar S., Owen B.M., Song P. et al. FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference // *Cell Metab*. 2016. V. 23. № 2. P. 344. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.008>
90. Turer A.T., Scherer P.E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications // *Diabetologia*. 2012.

- V. 55. № 9. P. 2319.
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2598-x>
91. Véniant M.M., Hale C., Helmering J. et al. FGF21 promotes metabolic homeostasis via white adipose and leptin in mice // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 7. P. e40164.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040164>
 92. von Holstein-Rathlou S., BonDurant L.D., Peltekian L. et al. FGF21 Mediates Endocrine Control of Simple Sugar Intake and Sweet Taste Preference by the Liver // *Cell Metab*. 2016. V. 23. № 2. P. 335.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.003>
 93. Wang L., Mazagova M., Pan C. et al. YIPF6 controls sorting of FGF21 into COPII vesicles and promotes obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2019. V. 116. № 30. P. 15184.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1904360116>
 94. Wente W., Efanov A.M., Brenner M. et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways // *Diabetes*. 2006. V. 55. № 9. P. 2470.
<https://doi.org/10.2337/db05-1435>
 95. Wolff G.L., Roberts D.W., Mountjoy K.G. Physiological consequences of ectopic agouti gene expression: the yellow obese mouse syndrome // *Physiol. Genomics*. 1999. V. 1. № 3. P. 151.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.1999.1.3.151>
 96. 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. V. 58. № 1. P. 250.
<https://doi.org/10.2337/db08-0392>
 97. Xu J., Stanislaus S., Chinooskowsong N. et al. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models—association with liver and adipose tissue effects // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009. V. 297. № 5. P. E1105.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00348.2009>
 98. Xu P., Zhang Y., Song L. et al. Efficacy of a combination of high and low dosage of PEGylated FGF-21 in treatment of diabetes in db/db mice // *Biomed. Pharmacother*. 2016. V. 84. P. 97.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.019>
 99. Yang C., Jin C., Li X. et al. Differential specificity of endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 3. P. e33870.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033870>
 100. Ye X., Qi J., Yu D. et al. Pharmacological efficacy of FGF21 analogue, liraglutide and insulin glargine in treatment of type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2017. V. 31. № 4. P. 726.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.008>
 101. Yie J., Wang W., Deng L. et al. Understanding the physical interactions in the FGF21/FGFR/β-Klotho complex: structural requirements and implications in FGF21 signaling // *Chem. Biol. Drug. Des*. 2012. V. 79. № 4. P. 398.
<https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01325.x>
 102. Zarei M., Pizarro-Delgado J., Barroso E. et al. Targeting FGF21 for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Trends Pharmacol. Sci*. 2020. V. 41. № 3. P. 199.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.005>
 103. Zarei M., Pizarro-Delgado J., Barroso E., Palomer X., Vázquez-Carrera M. Targeting FGF21 for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Trends Pharmacol. Sci*. 2020. V. 41. № 3. P. 199.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.005>
 104. Zhang Y., Kilroy G.E., Henagan T.M. et al. Targeted deletion of melanocortin receptor subtypes 3 and 4, but not CART, alters nutrient partitioning and compromises behavioral and metabolic responses to leptin // *FASEB J*. 2005. V. 19. № 11. P. 1482.
<https://doi.org/10.1096/fj.05-3851com>

Pharmacological Effects of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) on Carbohydrate-Lipid Metabolism: Sex Dependence

N. M. Bazhan^{1, *} and E. N. Makarova^{1, **}

¹*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

*e-mail: bazhan-nm@yandex.ru

**e-mail: enmakarjva@gmail.com

Abstract—Fibroblast growth factor (FGF21) is a hepatic hormone that helps the adapt to various metabolic stresses. The review considers some unresolved issues related to the physiological activity of this unique metabolic regulator, summarizes the basic knowledge about the pharmacological properties of FGF21, and highlights sex differences in their manifestation in the correction of obesity. The results are summarized showing that the effectiveness of using FGF21 for the treatment of obesity depends on the etiology of obesity and sex. The necessity of studying the mechanisms underlying sex differences in the action of FGF21 for its successful use in the treatment of obesity in males and females is emphasized.

Keywords: FGF21 fibroblast growth factor, carbohydrate and fat metabolism, obesity models, mice