

ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ FGF19, FGF21, FGF23 КАК ЭНДОКРИННЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ И ГЕРОПРОТЕКТОРЫ. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

© 2017 г. Б. И. Кузник^{1,2}, В. Х. Хавинсон^{3,4}, Н. С. Линькова^{3,4,5},
Г. А. Рыжак⁴, Т. С. Салль⁴, С. В. Трофимова⁴

¹Читинская государственная медицинская академия, Россия

²Иновационная клиника “Академия здоровья”, Чита, Россия

³Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Россия

⁵Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Россия

E-mail: linkova@gerontology.ru

Поступила в редакцию 21.07.2016 г.

Эндокринные факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 могут быть отнесены к маркерам старения. Реализация их эффекта возможна при участии кофактора Клото, нарушение синтеза которого связано с ускоренным старением организма. Эти белки играют важную роль в патогенезе ряда ассоциированных с возрастом заболеваний. Нарушение функции комплекса Клото/FGF23 связано с гиперэкспрессией маркеров старения p16 и p53 и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Синтез FGF19 повышается при онкологических заболеваниях щитовидной железы, простаты, печени. FGF21 снижает вероятность развития рака печени. FGF23 может индуцировать (в случае рака простаты, например) или ингибировать (рак яичников) развитие опухолей. FGF19, FGF21 снижают риск развития сахарного диабета 1-го и 2-го типов и в настоящее время служат основой для разработки антидиабетических лекарственных средств. Таким образом, эндокринные факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 являются группой молекул, вносящих существенный вклад в понимание молекулярных механизмов старения. Приведены собственные данные, позволяющие считать, что короткие пептиды Lys-Glu (вилон), Ala-Glu-Asp-Gly (эпиталон), Glu-Asp-Arg (пинеалон), Glu-Trp (тимоген), Ala-Glu-Asp-Pro (кортаген) и Ala-Glu-Asp-Arg (кардиоген) являются эпигенетическими регуляторами, определяющими содержание в крови человека и животных факторов FGF19, FGF21, FGF23.

Ключевые слова: факторы роста фибробластов, кофактор Клото, старение, возрастная патология, эпигенетические механизмы регуляции.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы в отечественной и зарубежной литературе появились сообщения о белках, экспрессия которых коррелирует со старением клеток и организма в целом. Если содержание “белков молодости” превалирует в крови молодых людей, то уровень маркеров старения возрастает у лиц старших возрастных групп. К “белкам молодости” относят белки суперсемейства трансформирующего фактора роста (transforming growth factor- β , TGF- β), трансформирующий фактор роста-11 (growth differentiation factor-11, GDF-11), содержание которых с возрастом резко

уменьшается. GDF-11 препятствует дегенеративным изменениям нейронов, регулирует функции нервной системы и сердца, способствует усилению мышечного тонуса (Loffredo et al., 2013). В 2012 г. появилось первое сообщение о том, что при мышечной нагрузке в крови резко возрастает концентрация ранее неизвестного гормона, продуцируемого преимущественно мышечной тканью – ирисина (Bostrom et al., 2012). Установлено, что ирисин приводит к удлинению теломер (Rana, 2014; Хавинсон, 2015), чем исследователи объясняют высокую продолжительность жизни у людей, занимающихся спортом (Rana, 2014).

В настоящем обзоре представлены данные о подсемействе факторов роста фибробластов (fibroblast growth factors, FGFs) – FGF19, FGF21, FGF23, отнесенным рядом исследователей к белкам, обладающим геропротекторными свойствами (Kim Y.C. et al., 2015; Zhang Y. et al., 2015; Fujita et al., 2016) и действующим как эндокринные гормоны (Zhang F. et al., 2015; Zhang B. et al., 2016; Degirolamo et al., 2016).

СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ FGF19, FGF21, FGF23

Подсемейство FGFs человека состоит из 22 структурно связанных полипептидов, которые играют существенную роль в нейропротекции и обмене веществ. FGFs по механизму действия делятся на 3 группы: интракринные, паракринные и эндокринные. Паракринные и эндокринные FGFs являются сигнальными молекулами, влияющими на течение физиологических функций через рецепторы, расположенные на поверхности клеток (FGFRs). Паракринные FGFs в качестве кофактора для FGFRs используют гепаран-сульфат. Эндокринные факторы FGF19, FGF21, FGF23, в отличие от других соединений этого суперсемейства, содержат в своей структуре внутримолекулярные дисульфидные связи, снижающие сродство к гепаран-сульфату, расположенному во внеклеточном пространстве. Эндокринным FGFs для действия на FGFRs в качестве кофактора необходимы корцепторы α -Клото (α -Klotho) или β -Клото (β -Klotho) (Zhang F. et al., 2015; Degirolamo et al., 2016; Fujita et al., 2016).

В обзоре Кима с соавт. (Kim J.H. et al., 2015) указывается, что у мышей с мутантным геном Клото ускоряются процессы старения, тогда как гиперэкспрессия Клото значительно продлевает срок жизни животных. Клото – мембранный белок, образующийся преимущественно в трубчатом эпителии почек и, в меньшей степени, в парашитовидных железах, клетках эпителия и сосудистых сплетений и поступающий в системный кровоток. На терминальном конце гена Клото содержатся аминокислоты большого внеклеточного домена, а на небольшом внутриклеточном домене – карбоксильный терминал. Ген Клото состоит из 5 экзонов и простирается более чем на 50 kb на хромосоме 13q12. Уровень циркулирующих в крови растворимых форм кофактора Клото с возрастом уменьшается. Снижение экспрессии и мутации в гене Клото ассоциируются с повышенным риском возраст-ассоциированных заболеваний. Три формы белка Клото имеют разные

функции. Мембранный белок Клото образует комплекс с рецептором фактора роста фибробластов, являющимся корцептором для FGF23. Секреторный белок Клото участвует в регуляции оксидативного стресса, является фактором роста и служит для поддержания ионного гомеостаза. Внутриклеточные формы белка Клото подавляют воспаление и препятствуют старению. Секретируемые формы белка Клото участвуют в регуляции синтеза оксида азота (NO) и проницаемости эндотелия. Гиперэкспрессия секреторного белка Клото продлевает жизнь животных в результате подавления генерации активных форм кислорода, вызываемых IGF-1 (insulin growth factor-1). Белок Клото связывает сигнальные белки Wnt и подавляет активность их эндогенных и экзогенных форм. Клото препятствует развитию метастазов, а также действию некоторых ростовых факторов, в том числе TGF- β 1 (Doi et al., 2011; Kim J.H. et al., 2015).

FGD19 и FGF21 обладают как дублирующими, так и противоположными функциями. FGF19 и FGF21, регулируя метаболические процессы во время обычного пищевого режима и голода, обеспечивают организм необходимой энергией. FGF19 секретируется кишечником во время приема пищи и негативно регулирует синтез желчных кислот и их секрецию, тогда как FGF21 синтезируется в печени во время голода и играет решающую роль в регуляции уровня глюкозы, жирового обмена, поддержании энергетического гомеостаза. FGF19 и FGF21 осуществляют свое действие после того, как инсулин и глюкагон завершили свои специфические функции. Хотя FGF19 и FGF21 активируются в различных условиях, они дублируют друг друга, повышая толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, потере веса и обмену липидов. Особенно интенсивно их действие проявляется при патологических состояниях, таких как диабет, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения функции почек. У большинства пациентов с перечисленными заболеваниями содержание в сыворотке FGF19 было снижено. По всей видимости, в этом случае FGF19 играет роль фактора, имеющего непосредственное отношение к возникновению заболевания. В то же время, содержание FGF21 в сыворотке при тех же заболеваниях возрастает, что, вероятно, носит компенсаторный характер в ответ на снижение уровня FGF19. Представленные данные свидетельствуют о согласованном действии обоих факторов в поддержании метаболического гомеостаза (Zhang W. et al., 2015; Zhang J. et al., 2015).

Фактор роста фибробластов 19 (FGF19) синтезируется преимущественно в тонком кишечнике. В то же время, FGF19 в довольно высокой концентрации обнаружен в мозге, коже, сетчатке глаза, желчном пузыре, почках и пуповине (Xie et al., 1999). FGF19 проявляет высокое сродство к β -Клото. Однако FGF19 может взаимодействовать непосредственно с FGFR4 без β -Клото, сохраняя частичную зависимость от гепаран-сульфата. Следовательно, FGF19 активирует FGFR4 при наличии или отсутствии β -Клото (Wu et al., 2009). Действие FGF19 также направлено на улучшение функции печени. Этот фактор регулирует расход энергии, синтез желчных кислот, метаболизм глюкозы, гликогена и липидов, а также влияет на гомеостаз витамина D и фосфата (Liu et al., 2015). FGF19 является регулятором отрицательной обратной связи метаболизма желчных кислот. Эндогенные желчные кислоты, синтезируемые в печени и выделяющиеся во время приема пищи в двенадцатиперстную кишку, способны активировать FXR (farnesoid X receptor) и ядерный рецептор подсемейства 1, группы H (NR1H4 – nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4), действующий в качестве регулятора биосинтеза и циркуляции желчных кислот. В ответ на поглощение желчных кислот усиливается образование FGF19, ингибитора холестерина 7α -гидроксилазы (CYP7A – cholesterol 7- α -monooxygenase or cytochrome P450 7A1), благодаря чему ограничиваются ферментативный и биосинтетический пути образования желчных кислот. Описанные процессы могут регулироваться FXR через гетеродимерные белки (SHP, shot heterodimer protein) в печени. При этом FGF19 подавляет CYP7A1 в печени путем связывания с рецепторами FGFR4/ β -Клото комплекса CYP7A1 (Vergnes et al., 2013).

Одной из важнейших функций FGF19 является регуляция метаболизма глюкозы. У мышей с мутантным FGF19 по сравнению с нормой содержание глюкозы и инсулина в крови значительно снижено, тогда как толерантность к инсулину повышена. FGF19 может увеличить синтез гликогена и воздействовать на образование гликогена инсулиннезависимым путем, приводя к фосфорилированию и инактивации GSK3 (glycogen synthase kinase 3). Кроме того, FGF19 регулирует метаболизм глюкозы в печени через подавление глюконеогенеза, инактивируя фактор транскрипции CREB (cAMP response element-binding protein), являющийся ключевым регулятором гликогеновых генов (Kir et al., 2011).

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) непосредственно препятствует β -Клото транскрипции, осуществляемой через JNK и NF- κ B пути. Кроме того, IL-1 β

тормозится при активации FGF19-индуцированной Erk1/2. Таким образом, воспаление и IL-1 β играют важную роль в регуляции FGF19 сигнализации и функции печени, в том числе и в обмене желчных кислот (Zhao Y. et al., 2015).

Установлено, что у FGF19-трансгенных мышей снижение массы тела происходит за счет уменьшения отложения жира. Такие мыши, несмотря на поглощение значительного количества пищи, благодаря усиленному окислению жиров не страдают от ожирения. Нокаут гена FGF19 приводит не только к уменьшению массы тела животных, но и к снижению в сыворотке крови уровня триглицеридов и холестерина (Abu-Elheiga et al., 2012).

Согласно данным Кима с соавт. (Kim Y.C. et al., 2015), FGF19 увеличивает функциональное взаимодействие между эндогенным SHP и SREBP-2 (sterol regulatory element-binding protein-2) и ингибирует SREBP-2 целевые гены. Эти эффекты оказались заторможенными у SHP-нокаутных мышей. Кроме того, индуцированное FGF19-фосфорилирование SHP в Thr-55 необходимо для функционального взаимодействия с SREBP-2, что сопровождается снижением уровня холестерина в печени и сыворотке. К сказанному следует добавить, что SHP играет важную роль в регуляции метаболизма липидов и глюкозы (Kim Y.C. et al., 2015).

Белки FGF15 у мыши и FGF19 у человека сходны по своему строению (идентичны около 50% аминокислот) и функциям. Так, белок мыши FGF15 и белок человека FGF19 играют ключевую роль в энтерогепатической сигнализации, регуляции биосинтеза печенью желчных кислот, моторике желчного пузыря и метаболического гомеостаза. В литературе эти факторы объединяются общей символикой – Fgf-15/FGF19 (Jones, 2012).

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21), так же как и FGD19, является важнейшим эндогенным регулятором метаболизма липидов и глюкозы. FGF21 человека состоит из 209 аминокислотных остатков, в функционально активной форме он секретируется как полипептид, в который входит 181 аминокислотный остаток. FGF21 синтезируется в печени в ответ на повышение уровня углеводов. Затем FGF21 попадает в кровоток и посылает сигнал в мозг, подавляя тягу к сладким продуктам и простым сахарам. В то же время, FGF21 регулирует глюконеогенез, функции митохондрий, кетогенез, липидный обмен и энергетические расходы (Lees et al., 2014). Хотя циркулирующий FGF21 образуется и секретируется преимущественно печенью, он в довольно высоких концентрациях содержится в метаболически

важных тканях, включая белый и коричневый жир, скелетные мышцы, сердце и поджелудочную железу, что свидетельствует о важной роли этого гормона в контроле метаболизма (Solon-Biet et al., 2015). FGF21 способствует уменьшению подвижности, повышению сонливости, снижению температуры тела и физической активности у мышей (Potthoff et al., 2012). FGF21 у мышей уменьшает пристрастие к сладкому и алкоголю, представляющему собой переработанный, ферментированный сахар. Эти реакции требуют наличия в центральной нервной системе (ЦНС) корцептора β -Клото и коррелируют с уменьшением концентрации дофамина в головном мозге. Представленные данные открывают новые пути для лечения расстройств пищевого поведения и алкоголизма (Talukdar et al., 2015).

В печени FGF21 ингибирует GH-сигнальный путь, блокируя JAK2-опосредованное фосфорилирование и транслокацию ядерного фактора STAT5, который подавляет транскрипцию GH/IGF-1 и другие GH/STAT5-регулируемые гены (Inagaki et al., 2008).

Установлено, что с возрастом уровень FGF21 независимо от массы тела увеличивается. Не исключено, что эта реакция является защитно-приспособительной, направленной на нормализацию метаболических реакций в процессе старения (Hanks et al., 2015).

Исследования, проведенные с участием мужчин (японцев) в возрасте от 30 до 79 лет, позволили установить, что существует прямая взаимосвязь между уровнем FGF21 в сыворотке и поглощением кислорода, а также объемом висцерального жира. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что поглощение кислорода и содержание висцерального жира являются ключевыми факторами, определяющими концентрацию циркулирующего FGF21 (Taniguchi et al., 2014).

Известно, что ограничение содержания метионина в рационе сопровождается уменьшением массы тела, препятствует развитию ожирения и сохранению гомеостаза метаболизма глюкозы. Подобное ограничение калорий продлевает срок жизни, но сопровождается повышенным потреблением пищи и усилением энергетических расходов. В опытах, проведенных Лизом с соавт. (Lees et al., 2014), мыши-самцы линии C57BL/6J в возрасте 2 и 12 месяцев находились на рационе с пониженным содержанием метионина. Ограничение метионина на протяжении 8 недель у 12-месячных мышей, несмотря на увеличение потребления пищи, полностью препятствова-

ло возрастным изменениям массы тела, ожирению и толерантности к глюкозе при физической активности. Ограничение содержания в пище метионина привело к снижению экспрессии генов печеночного липогенеза и ремоделирования метаболизма липидов в белой жировой ткани. При этом в периферических тканях наблюдалось усиление инсулининдуцированного фосфорилирования рецепторов IR. У мышей, находящихся на диете с ограничением метионина, в крови увеличивалось содержание FGF21, а в печени возрастала экспрессия гена FGF21, фосфорилирование eIF2a и экспрессия ATF4, а также снижалось фосфорилирование IRE1 α . Диета без метионина в течение 48 ч приводила к усилению экспрессии и секреции печеночной FGF21 и улучшению метаболизма глюкозы, хотя масса тела при этом не изменялась. Полученные результаты свидетельствуют о том, что диета с недостатком метионина, благодаря действию FGF21, может препятствовать увеличению массы тела, ожирению и резистентности к инсулину (Lees et al., 2014).

Под воздействием FGF21 снижается содержание IGF-1. Установлено, что FGF21 играет важную роль в увеличении продолжительности жизни у животных с ограничением калорийности питания благодаря снижению пролиферации и митотической активности клеток (Thompson et al., 2014).

Доказано, что FGF21 защищает нейроны мозга от действия токсических веществ. Известно, что нейроны при старении более уязвимы к токсическому действию глутамата и что комбинированная терапия литием и вальпроевой кислотой вызывает при этом синергичные протективные эффекты. Оказалось, что при такой терапии в нейронах мозга крысы повышалась экспрессия мРНК FGF21. Комбинация гликоген-синтазы-киназы (GSK-3, glycogen synthase kinase-3) с вальпроевой кислотой или ингибитором гистон-диацетилазы (HDAC) с литием увеличили уровень мРНК FGF21, подтверждая тем самым, что эффекты лития и вальпроевой кислоты осуществляются через GSK-3 и торможение HDAC. Экзогенный белок FGF21 полностью защищал стареющие нейроны от действия глутамата. Этот нейропротекторный эффект был связан с усиленной активацией Akt-1 и торможением GSK-3. FGF21 уменьшил вызванную комбинированным лечением литием и вальпроевой кислотой активацию Akt-1 и, как следствие, нейропротективную активность при экзотоксичности. Исходя из представленных данных, FGF21 потенциально является новым препаратом для лечения заболеваний ЦНС (Leng et al., 2014).

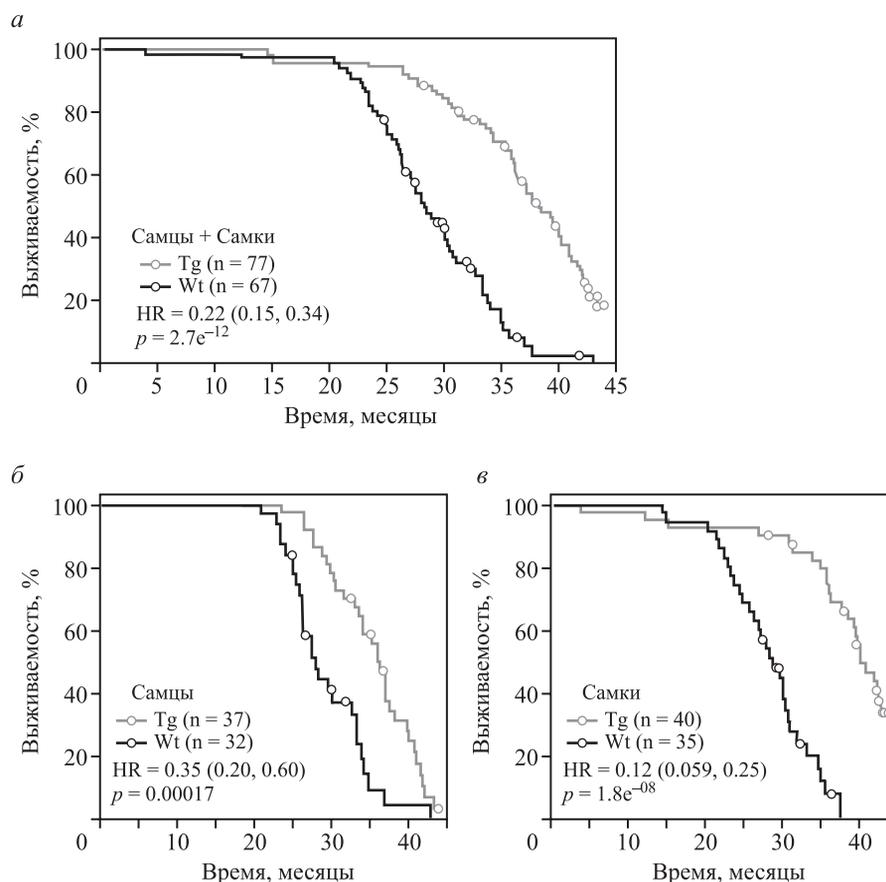


Рис. 1. Динамика смертности мышей дикого типа (WT, нижние кривые) и трансгенных мышей с повышенным уровнем FGF21 (Tg, верхние кривые). *а* – данные для обоих полов, *б* и *в* – для самцов и самок. За среднюю продолжительность жизни принимался период, по истечении которого в живых оставалась половина животных рассматриваемой группы. Согласно предварительным данным, ни одно из животных группы контроля не прожило более 3 лет, тогда как несколько самок из экспериментальной группы прожили почти 4 года (по Zhang et al., 2012, с модификациями).

FGF21 оказывает влияние на когнитивные функции. Мышам на протяжении 8 недель 1 раз в день вводили D-галактозу (180 мг/кг массы). Одновременно 3-м группам мышей вводили FGF21 в дозах 1, 2 или 5 мг/кг массы тела. Результаты показали, что FGF21 значительно улучшал поведение мышей в водном лабиринте, сокращая время, необходимое для выхода из него. При этом значительно уменьшалось число ошибок и улучшалась память. Кроме того, под воздействием FGF21 снижалось число поврежденных D-галактозой нервных клеток, ослаблялись явления оксидативного стресса и повышалась антиоксидантная активность. Обнаруженный эффект оказался дозозависимым. Полученные данные свидетельствуют о том, что FGF21 может улучшать функции и препятствовать старению мозга (Yu et al., 2014).

Санчис-Гомар с соавт. (Sanchis-Gomar et al., 2015) оценивали содержание 15-ти биомаркеров, участвующих в регуляции метаболизма, ангиогенезе, воспалении и формировании костной ткани

у долгожителей и пожилых людей. Хемерин, фетуин-А, FGF19 и FGF21 оказались независимыми маркерами, ассоциированными с естественным старением. Эти молекулы могут являться маркерами, несущими важную информацию о механизмах старения (Sanchis-Gomar et al., 2015).

Известно, что ограничение калорийности питания приводит к увеличению продолжительности жизни. В экспериментах на трансгенных мышах Жанг с соавт. (Zhang et al., 2012) установили, что повышенная продукция FGF21 оказывает аналогичный эффект без необходимости снижения числа употребляемых калорий. Усиление синтеза этого белка увеличивало среднюю продолжительность жизни самцов мышей на 30%, а самок – на 40% (рис. 1).

Фуджита с соавт. (Fujita et al., 2016) установили, что у DEC1-нокаутных мышей наблюдалось замедление темпа старения, сопровождаемое уменьшением в плазме концентрации липидов, повышением устойчивости к окислительному

стрессу и нормализации структуры и функции печени. Содержание FGF21 в плазме с возрастом у мышей дикого типа снижалось, тогда как у DEC1-нокаутированных мышей экспрессия ATF4, фосфо-ERK, фосфо-p38 не изменялась и сопровождалась компенсаторным повышением экспрессии мРНК FGF21 и синтезируемого ею белка. Гиперэкспрессия DEC1 снижала экспрессию FGF21 в печени, что сопровождалось siRNA-опосредованным (small interfering RNA – малые интерферирующие РНК) ингибированием эндогенного DEC1 и увеличением экспрессии FGF21. Более того, гиперэкспрессия FGF21 у мышей продлевала продолжительность жизни без необходимости оказывать влияние на метаболизм никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺) или активировать АМР-протеин киназу (АМРК) (Zhang et al., 2012).

FGF21 блокирует действие другого ростового фактора – FGF1. Последний, когда его образуется много, может стать причиной существенных проблем со здоровьем, вплоть до развития онкологических заболеваний (Inagaki et al., 2008).

Однако и у FGF21 есть свои отрицательные стороны. Его гиперпродукция приводит к уменьшению размеров тела животных и бесплодию у самок. Для трансгенных животных с гиперпродукцией этого фактора роста также характерно снижение плотности костной ткани, однако такие мыши сохраняли активность до преклонного возраста без случаев переломов костей (Zhang et al., 2012).

Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) является циркулирующим фосфатсодержащим гормоном, ген которого располагается на 12-й хромосоме. Он состоит из 3-х экзонов. FGF23 включает аминоконцевые последовательности сигнального пептида (остатки 1–24), центральные последовательности (остатки 25–180) и карбоксилконцевые последовательности (остатки 181–251). Период полужизни FGF23 в крови у здоровых людей составляет 58 мин (Khosravi et al., 2007). Для того, чтобы проявлять специфическую деятельность, FGF23 связывается в почке с FGF-рецептором (FGFR) Клото-комплексами, после чего стимулирует мочевую экскрецию фосфора, ингибируя в ней синтез 1,25-дигидроксивитамина D. Под влиянием FGF23 в почках снижается активность NPT2 – котранспортера фосфата натрия в проксимальных канальцах (Jüppner, 2011).

FGF23 синтезируется остеоцитами, и его основной функцией является стимуляция фосфатурии и восстановление нормофосфатемии. Под воздействием FGF-23 уменьшается уровень

кальцийтриола, что способствует увеличению секреции паратгормона (ПТГ). Если концентрация FGF23 снижается, то уровень кальцийтриола и белка Клото возрастает. Секреция FGF23 местно регулируется в костях при участии дентина-1 и фосфат-регулирующей эндопептидазы (Liu et al., 2006). Полное отсутствие белка FGF23 нарушает минерализацию костей, несмотря на адекватный уровень фосфора и витамина D в крови (Wesseling-Perry, 2010).

По всей видимости, лептин напрямую стимулирует образование FGF23 в кости. Синтез FGF23 также связан с дислипидемией – повышением количества триглицеридов, дефицитом холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гиперинсулинемией, индексом НОМА (homeostatic model assessment), высоким индексом массы тела (ИМТ) и абдоминальным ожирением (Wesseling-Perry, 2010). При умеренном снижении почечной функции подавляется экскреция фосфора, что приводит к повышению его содержания в крови и усилению синтеза FGF23. Увеличение секреции ПТГ способствует дальнейшему нарастанию концентрации FGF23 и развитию вторичного гиперпаратиреоза, коррелирующего у пациентов с гиперпаратиреоидной остеодистрофией и фиброзным остеитом с различными типами нарушений минерализации скелета (Taal et al., 2014).

Особая роль принадлежит FGF23 в формировании слуха. Установлено, что FGF23^{+/-} мыши являются глухими. У мышей FGF23^{-/-} наблюдается умеренная потеря слуха в диапазоне выше 20 кГц, совместимая со смешанной проводящей и сенсонейрональной патологией среднего и внутреннего уха. Гистология и компьютерная томография FGF23^{+/-} мышей свидетельствует о диспластических изменениях стремечка и наковальни. Следует отметить, что изменения слуха у FGF23^{-/-} мышей не соответствуют слуховому фенотипу Клото^{-/-} мышей. Исходя из этих данных делается вывод, что дезактивация FGF23 действует на слуховую систему через механизмы, по крайней мере, частично независимые от Клото. Более того, FGF23 необходим для нормального развития и функционирования среднего и внутреннего уха (Lysaght et al., 2014).

Раззак с соавт. (Razzaque et al., 2006) установили, что FGF23, благодаря поддержанию баланса витамина D, играет существенную роль в предупреждении преждевременного старения. Этот процесс осуществляется при взаимодействии FGF23, витамина D, рецептора Клото и гена Клото.

В настоящее время не приходится сомневаться, что Клото является одним из важнейших супрессирующих генов. Между тем, концентрация α Клото в сыворотке с возрастом значительно уменьшается. Кроме того, обнаружены обратные корреляционные отношения между возрастом и FGF23, что указывает на роль этого фактора в предупреждении преждевременного старения. Кояма с соавт. (Koyama et al., 2015) указывают, что существуют отрицательные корреляционные взаимосвязи между содержанием FGF23, возрастом и ИМТ, как у здоровых людей, так и больных сахарным диабетом 2-го типа. Чем сильнее выражен остеопороз у больных сахарным диабетом, тем ниже в плазме содержание FGF23 (Reyes-García et al., 2014). Представленные данные позволяют считать, что FGF23, FGF19, FGF21 присущи геропротекторные эффекты.

FGF19, FGF21, FGF23 И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – группа заболеваний, включающая стабильную и нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда и внезапную смерть, связанную с коронарной недостаточностью. Исследования, проведенные на 315 пациентах (пожилые мужчины и женщины) показали, что при ИБС отмечается значительное снижение концентрации FGF19 в плазме. При этом выявлена положительная корреляция между уровнем FGF19, концентрацией липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и адипонектина, препятствующего развитию атеросклероза. Высказано предположение, что FGF19 препятствует развитию и прогрессированию ИБС (Hao et al., 2013).

Исследования, проведенные на 135 пациентах, показали, что содержание FGF21 в плазме больных ИБС значительно выше, чем в контрольной группе. Содержание FGF21 увеличивалось в плазме больных ИБС, страдающих диабетом, гипертонией или при наличии обоих указанных заболеваний. Концентрация FGF21 положительно коррелировала с уровнем триглицеридов, содержанием глюкозы натощак, аполипопротеином В100 и инсулинрезистентностью (Lin et al., 2010).

Увеличение концентрации FGF21 наблюдалось у больных с ИБС и было связано с атеросклеротическими изменениями сонных артерий. Содержание FGF21 в сыворотке крови больных с субклиническим атеросклерозом также было повышено. Одновременно отмечались положительные корреляции между содержанием FGF21 и ИМТ (intima-media thickness) сонной артерии

у женщин, а также ИМТ подвздошных артерий у женщин и мужчин. Следовательно, FGF21 связан с развитием начальных стадий атеросклероза. Предполагается, что увеличение уровня FGF21 при атеросклерозе является защитной реакцией, направленной на ограничение его развития (Xiao et al., 2015).

Значительно повышается содержание FGF21 в крови при гипертонической болезни, а также при патологии, сопровождаемой нарушением липидного профиля с преобладанием ЛПНП. Кроме того, уровень FGF21 в плазме был связан с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с мочеизнурением. Концентрация FGF21 оказалась повышенной в плазме больных ИБС, сопровождаемой мерцательной аритмией (Han et al., 2015).

Уровень FGF21 в сыворотке крови связан с острым инфарктом миокарда (ИМ). Уровень FGF21 в плазме увеличился в первый день после начала ИМ и оставался высоким на 3-й и 7-й дни. При этом концентрация FGF21 коррелировала с содержанием мозгового натрийуретического пептида (BNP, brain natriuretic peptide) – маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Высокая концентрация FGF21 может быть обусловлена патологией миокарда в течение 30 дней после возникновения патологического процесса. Эти исследования показывают, что FGF21 является потенциальным маркером сердечно-сосудистых заболеваний (Zhang W. et al., 2015).

Установлено, что FGF21 синтезируется не только печенью, но и кардиомиоцитами. Хотя FGF21 выделяется из сердца в небольшом количестве, эта реакция проявляется в ответ на стресс, в частности, при гипертрофии сердца и ИМ, и способна ингибировать индуцированную изопренолом сердечную гипертрофию и препятствовать гипертрофии кардиомиоцитов. Увеличение массы сердца, признаки дилатации и сердечной дисфункции в ответ на введение изопренола усугубляются у мышей линии FGF21-KO. Лечение рекомбинантным FGF21 препятствует развитию гипертрофии сердца у мышей линии FGF21-KO и в культуре кардиомиоцитов. Это паракринное действие FGF21 на кардиомиоциты предотвращает развитие гипертрофии сердца благодаря активации MAPK-сигналикации и быстрому фосфорилированию цАМФ. При этом уменьшается содержание белка CREB (cAMP response element-binding protein), усиливается экспрессия PGC-1 α и репрессуется NF- κ B-провоспалительный путь (Planavila et al., 2013).

Концентрация FGF21 значительно повышается в тканях сердца у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. В то же время исследования, проведенные на культуре кардиомиоцитов, позволили установить, что ингибирование PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) ослабляет экспрессию FGF21, вызванную гиперэкспрессией Sirt1, действующего через PPAR α (Planavila et al., 2013).

Таким образом, молекулярные механизмы, участвующие в FGF21-опосредованной кардиопротекции, включают активацию рецептора FGF21, FGFR1, кофактор β -Клото и последующую активацию ERK1/2-пути. Важная роль в этом защитном каскаде отводится фосфорилированному CREB и p38-MAPK, действующим через различные внутриклеточные механизмы (Planavila et al., 2015a).

FGF21 экспрессируется в эндотелиальных клетках и может стимулироваться высоким содержанием глюкозы. Усиление экспрессии FGF21 защищает эндотелиоциты от действия NO-синтазы (eNOS) и препятствует развитию эндотелиальной дисфункции (Wang et al., 2014). Антиатеросклеротическое действие FGF21 может осуществляться через индукцию адипонектина в адипоцитах и подавление синтеза холестерина в гепатоцитах (Lin et al., 2015).

Применение FGF21 для лечения сердечно-сосудистых заболеваний индуцирует экспрессию антиоксидантных генов, уменьшает образование окислительных продуктов и защищает клетки от окислительного стресса, предотвращая развитие сердечной недостаточности. У мышей с тяжелым дефектом катаболизма тиреоидных гормонов из-за недостатка ATGL (adipose triglyceride lipase) в сердце наблюдается резкое увеличение экспрессии мРНК FGF21. У мышей с гиперэкспрессией FGF21 в сердце (линия CM-FGF21) функции сердечной ткани в модели сердечно-сосудистой патологии восстанавливаются (Planavila et al., 2015b). FGF21, подавляя апоптоз кардиомиоцитов, оказывает защитное действие на сердце после перенесенного инфаркта миокарда, благодаря чему уменьшается размер некротизированной зоны (Joki et al., 2015). После инфаркта миокарда в печени и жировой ткани значительно увеличивается продукция FGF21. Выделяющийся при этом в кровоток FGF21 действует на ишемические кардиомиоциты, восстанавливая их функцию и смягчая течение патологического процесса (Liu et al., 2012).

Способность животных с сердечно-сосудистой патологией положительно реагировать на введе-

ние FGF21, несмотря на повышение уровня этого фактора при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС), свидетельствует о том, что подобная терапия может быть эффективной при заболеваниях сердца и сосудов. Увеличение концентрации FGF21 в крови при патологии ССС следует рассматривать как компенсаторную реакцию (Zhang W. et al., 2015).

В развитии заболеваний ССС далеко не последнюю роль играет FGF23. Исследования, проведенные на лицах обоего пола среднего возраста, показали, что у мужчин содержание FGF23 ниже, чем у женщин. У курильщиков, как правило, уровень FGF23 возрастает. Увеличение концентрации паратиреоидного гормона, креатинина и С-реактивного белка (СРБ) сопровождается повышенным содержанием FGF23. Прием пищи с повышенной концентрацией кальция или железа приводит к увеличению в крови уровня FGF23. Отсюда делается вывод, что у мужчин и женщин традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний связаны с более высокой концентрацией FGF23 (di Giuseppe et al., 2015).

Жанг с соавт. (Zhang et al., 2016) указывают, что уровень FGF23 в плазме пациентов с сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью высок и при этих заболеваниях положительно коррелирует с содержанием альдостерона и плохим клиническим прогнозом (Zhang et al., 2016). Чем сильнее нарушена проходимость коронарных сосудов и тяжелее сердечная недостаточность, тем выше в крови концентрация FGF23. Увеличение уровня FGF23 выявлялось у больных с незначительным стенозом и сильнее повышалось у пациентов с умеренным и тяжелым стенозом. У мужчин и женщин выявлены прямые корреляционные связи между уровнем FGF23 в крови, количеством стенозирующихся сосудов и их кальцификацией (Xiao et al., 2013).

Увеличение концентрации FGF23 в сыворотке крови является фактором риска для развития недостаточности правого желудочка и геморрагического инсульта (di Giuseppe et al., 2015). Чем сильнее развит кальциноз общих сонных артерий, тем выше содержание в крови FGF23 и тем больше вероятность возникновения инсульта (Shah et al., 2015).

У больных, находящихся на хроническом гемодиализе, наблюдается высокая распространенность отложения кальция в сосудах. При этом отмечаются прямые корреляционные взаимосвязи между гипертензией, секрецией гликопротеидов, уровнем склеростина, высокочувствительного СРБ, DKK-1 (dickkopf-1) и FGF23, с одной стороны, и тяжестью кальциноза брюшной аорты —

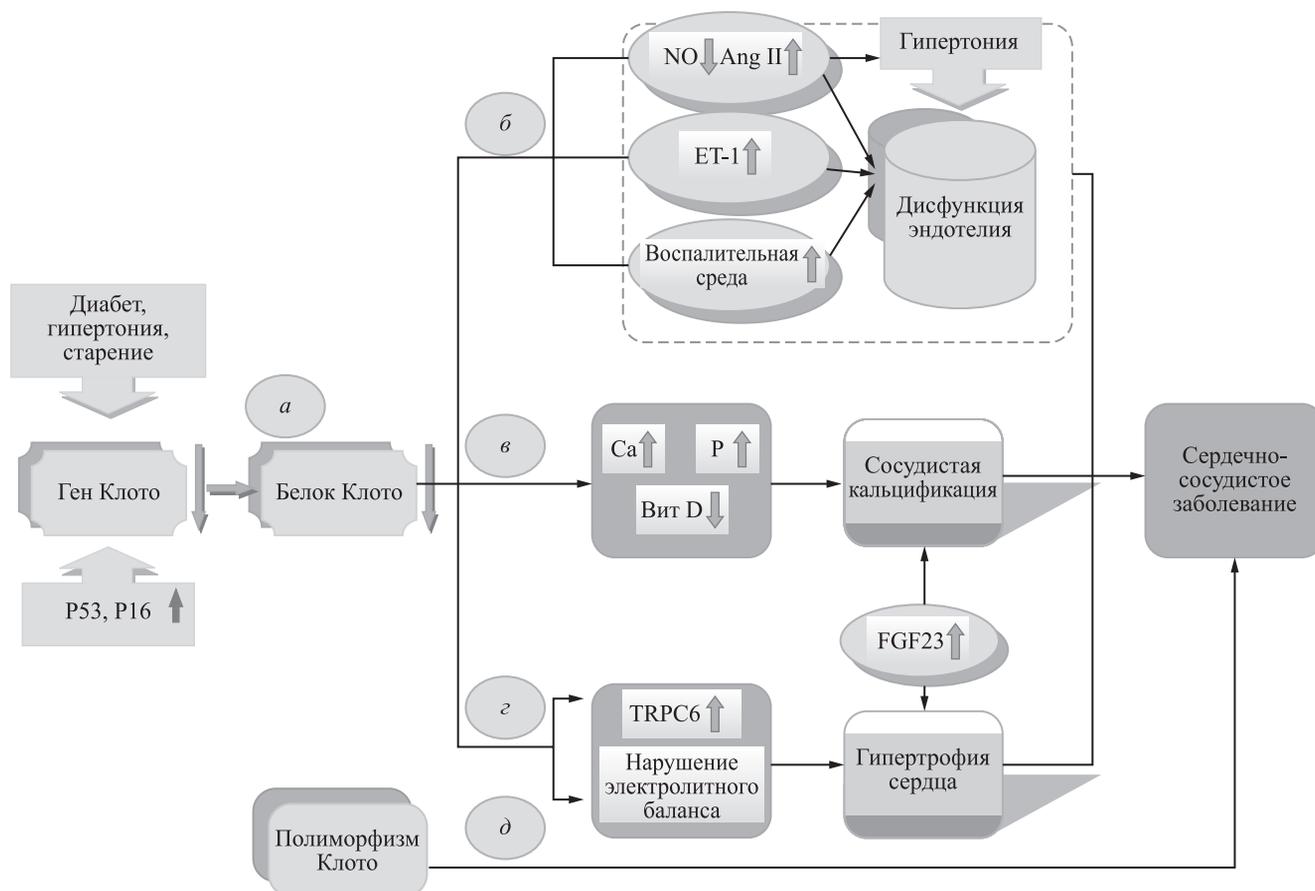


Рис. 2. Роль оси Клото/FGF23 в развитии сердечно-сосудистой патологии (по Ding, Ma, 2015, с модификациями). Условные обозначения: Ang II – ангиотензин II, ET-1 – эндотелин-1, NO – оксид азота, Вит D – витамин D.

с другой. Более того, склеростин и FGF23 тесно связаны с этой патологией (Lee et al., 2016).

Следует отметить, что выявлены прямые корреляционные связи между содержанием FGF23 и повышенным риском возникновения субарахноидальных кровотечений, что может быть обусловлено увеличением кровяного давления и наличием атеросклеротических изменений в сосудах (Söderholm, Engström, 2015).

Известно, что инактивация гена Клото вызывает системные расстройства, ускоряющие процессы старения (атеросклероз, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания). Усиление экспрессии Клото приводит к уменьшению кальцификации сосудов, снижает возможность развития атеросклероза и в значительной степени ликвидирует эндотелиальную дисфункцию (Yamamoto et al., 2005). Более того, высокие концентрации фактора Клото в плазме связаны с меньшей вероятностью сердечно-сосудистой патологии у пожилых людей (Richard et al., 2011).

Выше уже отмечалось, что FGF23 играет важную роль в регуляции метаболизма фосфата и ви-

тамина D (Wesseling-Perry, 2010; Jüppner, 2011). Между тем, Клото, увеличивая синтез NO, смягчает действие фосфата и FGF23 на сократимость гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и защищает от потенциально вредных последствий их высоких концентраций. И несмотря на все перечисленные положительные свойства Клото, последний совместно с FGF23 может через общие сигнальные пути приводить к усиленному отложению кальция в сосудах, развитию атеросклероза и гипертрофии сердца. Не исключено, что подобные изменения частично связаны с действием FGF23, усиливающего экспрессию молекул адгезии – E-селектина и VCAM (Malmqvist et al., 2002). Кроме того, ось FGF23/Клото имеет непосредственное отношение к отложению кальция в стенках сосудов, что, в частности, может быть вызвано дефицитом активного витамина D, и усиленным образованием эндотелина-1 (Mark et al., 2012).

Исходя из того, что кофактором для FGF23 является α -Клото, Динг и Ма (Ding, Ma, 2015) предлагают следующую схему воздействия этих

факторов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, основными причинами, приводящими к сердечно-сосудистым заболеваниям, для Клото/FGF23 являются: сосудистая дисфункция эндотелия, диффузное обизвествление сосудов и гипертрофия сердца. Диабет, гипертензия, старение и гиперэкспрессия протеинов p16 и p53 связаны с уменьшением экспрессии белка Клото (а). Снижение концентрации белка Клото в организме человека повышает уровень эндотелина-1 (ЕТ-1) и усиливает воспаление. Эти реакции могут усугубить эндотелиальную дисфункцию (б). Ось Клото/FGF23 участвует в сосудистой кальцификации, что обусловлено дефицитом активного витамина D, гиперкальциемией и гиперфосфатемией (в). Повреждение сердца при снижении экспрессии фактора Клото опосредовано нарушением TRPC6 и электролитного состава. В то же время, повышение уровня FGF23 также оказывает влияние на структуры и функции сердца (г). Кроме того, полиморфизм гена Клото связан с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (д).

FGF19, FGF21, FGF23 И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Не вызывает сомнений, что подсемейство эндокринных факторов роста – FGF19, FGF21, FGF23 оказывает непосредственное влияние на возникновение, рост и развитие злокачественных образований.

Нагамацу с соавт. (Nagamatsu et al., 2015) в опытах *in vitro* изучили влияние FGF19 на пролиферацию и трансформацию линий мезенхимальных клеток LNCaP и PC3 в злокачественные у 209 больных раком простаты. Кроме того, у 155 пациентов изучали взаимосвязь между клиническим течением заболевания и числом FGF19⁺-клеток, определяемых после простатэктомии. Оказалось, что добавление в инкубационную среду FGF19 привело к усилению в клетках LNCaP экспрессии N-кадгерина, тогда как экспрессия E-кадгерина и каспазы-3 была подавлена. В то же время, жизнеспособность клеток LNCaP и PC3 в культуре, содержащей FGF19, повышалась. Выявлялась прямая корреляция между числом FGF19⁺-клеток и уровнем PSA (простатический специфический антиген). Пятилетняя безрецидивная выживаемость после простатэктомии в FGF19⁺-группе соответствовала 46.4%, а в FGF19⁻ – 70.0%. Мультифакторный анализ показал, что присутствие FGF19 в тканях является независимым факто-

ром для плохого прогноза после простатэктомии (Nagamatsu et al., 2015).

Установлено, что экспрессия FGF19 значительно повышена и связана с экспрессией E-кадгерина в тканях гепатоцеллюлярной карциномы. Эктопическая экспрессия FGF19 способствует эпителиально-мезенхимальным преобразованиям (ЭМП) и инвазии в здоровые клетки эпителиоподобных клеток гепатоцеллюлярной карциномы (ЭПКГ), что сопровождается снижением экспрессии E-кадгерина. Нокдаун FGF19 усиливает экспрессию E-кадгерина, благодаря чему уменьшается ЭМП в мезенхиме ЭПКГ. FGF19-индуцированное ЭМП может быть ослаблено удалением FGFR4. Эти наблюдения указывают, что ось FGFR4/GSK3 β / β -катенин может играть ключевую роль в FGF19-индуцированных ЭМП в клетках гепатоцеллюлярной карциномы (Zhao H. et al., 2015).

Согласно данным Жанга с соавт. (Zhang X. et al., 2015), экспрессия FGF19 выявляется или изолированно в цитоплазме, или одновременно в цитоплазме и мембране опухолевых клеток у 82% пациентов, болеющих раком щитовидной железы. Уровень экспрессии белка FGF19 в тканях щитовидной железы был значительно выше, чем в нормальных тканях. Кроме того, гиперэкспрессия FGF19 ассоциировалась с числом метастазов в лимфатические узлы, экстрагитреоидальной инвазией и большим количеством отдаленных метастазов. В то же время, внедрение малых интерферирующих РНК FGF19 эффективно подавляло миграцию и инвазию раковых клеток. Вероятно, FGF19 является не только молекулярным маркером ранней диагностики рака щитовидной железы, но и возможной мишенью для таргетной терапии (Zhang X. et al., 2015).

В литературе практически отсутствуют сведения о роли FGF21 в развитии онкологических заболеваний. Жанг с соавт. (Zhang X. et al., 2015) указывают, что уровень FGF21 у мышей при развитии гепатоцеллюлярной карциномы был снижен. Вместе с тем установлено, что систематическое введение FGF21 может предотвратить развитие рака печени у мышей, что обусловлено подавлением оксидативного стресса и повышением экспрессии β -Клото (Xu et al., 2015).

FGF23 потенциально может выступать в качестве аутокринного, паракринного или эндокринного фактора роста клеток рака простаты, благодаря чему способствует прогрессированию данного заболевания (Feng et al., 2015). Использование в эксперименте антител против FGF23 может замедлить развитие онкологических заболе-

ваний. Известно, что FGF23 является фактором, регулирующим гомеостаз минеральных веществ, в том числе фосфора и кальция. Оказалось, что при мезенхимальных опухолях костной ткани, сопровождаемых фосфатемией и размягчением костей, содержание FGF23 повышается. Более того, в тканях таких опухолей выявлена мРНК FGF23 (Carter et al., 2015). Высказывается предположение, что FGF23 является одним из факторов, способствующих развитию костных опухолей (Fukumoto, 2014) и может оказаться полезным при тумор-индуцированной остеопорозу (Kinoshita et al., 2014). Вместе с тем Менг с соавт. (Meng et al., 2014) указывают, что FGF23 связан с улучшением прогноза выживаемости при раке яичника.

FGF19, FGF21, FGF23 И НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Мы уже отмечали, что FGF19 секретируется кишечником во время приема пищи и отрицательно влияет на синтез желчных кислот и их выделение. FGF21 производится в печени при возникновении чувства голода и играет решающую роль в регуляции углеводного и жирового обмена, поддержании энергетического гомеостаза. Хотя FGF19 и FGF21 активируются в различных условиях, они дублируют друг друга, повышая толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, способствуя уменьшению в крови уровня липидов, снижению веса и энергии метаболизма. Особенно интенсивно все эти свойства проявляются в патологических условиях, таких как диабет, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые и почечные заболевания. У большинства пациентов с перечисленной патологией отмечается уменьшение в сыворотке уровня FGF19, тогда как в крови концентрация FGF21 увеличивается, что, по всей видимости, является компенсаторной реакцией в ответ на снижение уровня FGF19 (Zhang Q. et al., 2015). Перечисленные сдвиги, возникающие под действием FGF19 и FGF21, не только во многом объясняют роль указанных факторов в патогенезе метаболических расстройств, но и делают их мишенью для терапии этих заболеваний (Rysz et al., 2015).

Установлено, что FGF19 и FGF21 способны ликвидировать метаболические расстройства, включая гипергликемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию (Tomlinson et al., 2002). В то же время у мышей с недостаточностью лептина (V-Lepob/J) после лечения рекомбинантным FGF19 на протяжении 7 дней наблюдается повышение в крови концентрации триглицеридов

и холестерина (Wu et al., 2013). Ву с соавт. (Wu et al., 2013) полагают, что гипер- и гиполепидемическое действие FGF19 в тканях-мишенях опосредуется через различные рецепторы. Ванг с соавт. (Wang et al., 2013) сообщили, что уровень циркулирующего FGF19 у женщин с гестационным сахарным диабетом значительно снижен. Более того, содержание FGF19 в плазме отрицательно связано с резистентностью к инсулину и положительно — с адипонектином (Wang et al., 2013).

В настоящее время не подлежит сомнению, что FGF19 обладает гипогликемическим действием, проявляемым в генетических и приобретенных моделях инсулинрезистентности. Оказалось, что ЦНС реагирует на действие FGF19 комплексом ответных реакций. В двух моделях на мышах с инсулиновой резистентностью, дефицитом лептина и высоким содержанием жира, инфузии FGF19 в третий желудочек головного мозга привели к ликвидации гликемического состояния, снижению инсулинрезистентности и усилению сигнализации инсулина на периферии (Marcelin et al., 2013).

Интрацеребровентрикулярные инъекции FGF19 крысам, страдающим диабетом 1-го типа, приводили к уменьшению липолиза, подавляли в печени образование глюкозы и ацетил-КоА (ацетил-коэнзим А), что обусловлено снижением в плазме концентрации АКТГ и кортикостерона. Эти сдвиги аннулируются при внутриартериальном введении кортикостерона. Полученные данные свидетельствуют о подавлении гипоталамо-питуитрино-адреналовой оси, приводящем к снижению в печени синтеза ацетил-КоА, ответственного за инсулиннезависимые глюкозопонижающие эффекты FGF19 у грызунов с сахарным диабетом 1-го типа (Perry et al., 2015).

Рисз с соавт. (Rysz et al., 2015) в экспериментах на крысах применили FGF19 для терапии сахарного диабета 2-го типа у мышей. Авторы считают, что FGF19 может с успехом применяться для лечения сахарного диабета у людей (Rysz et al., 2015). Ву и Ли (Wu, Li, 2011) приходят к выводу, что FGF19 является потенциальной терапевтической мишенью для лечения больных с желчекаменной болезнью, раком, метаболическим синдромом и диабетом 1-го и 2-го типов (Wu, Li, 2011).

Известно, что FGF21 индуцирует перенос глюкозы в адипоциты, увеличивая экспрессию GLUT1 (glucose transporter 1) и повышая количество панкреатических островков и секрецию ими инсулина, одновременно уменьшая содержание глюкагона в плазме. Между тем, FGF21 при добавлении к культуре клеток островков Лангерганса здоровых крыс не усиливает секрецию инсули-

на. Однако он повышает выделение инсулина из “диабетических” островков, а также защищает β -клетки от апоптоза, что осуществляется через активацию внеклеточного сигнала киназы 1/2 и Akt-сигнальный путь (Chen et al., 2015).

Со с соавт. (So et al., 2015) установили, что FGF21-нокаутированные (FGF21-KO) мыши сохраняют состояние нормогликемии, что обусловлено повышенной резистентностью к инсулину. Одновременно у FGF21-KO-мышей наблюдается усиленная пролиферация β -клеток, сопровождаемая повышенным синтезом инсулина, что расценивается как проявление компенсаторной реакции. Высказывается предположение, что у этого фенотипа мышей повышена чувствительность островков Лангерганса к действию гормона роста. Применение с лечебной целью FGF21 у FGF21-KO-мышей привело к ликвидации гиперсекреции инсулина и β -клеточной пролиферации, возникающих под воздействием гормона роста. Представленные данные свидетельствуют о том, что FGF21 играет существенную роль в регуляции секреции инсулина и пролиферативной активности β -клеток поджелудочной железы и что эта реакция осуществляется под влиянием гормона роста (So et al., 2015).

Следует отметить, что FGF21 присущи те же эффекты в регуляции уровня глюкозы, липидного метаболизма и чувствительности к инсулину, что и адипонектину. Вместе с тем проявление резистентности к инсулину осуществляется за счет подавления функций адипонектина и FGF21. Под руководством Беномара (Venomar et al., 2016) установлено, что введение резистина в желудочки мозга сопровождается возбуждением гипоталамуса и усилением активности печеночной APPL1 (adaptor protein, phosphotyrosine interaction) – ключевого белка сигнального пути адипонектина, связанного с подавлением взаимодействия Akt/APPL1 и повышением Akt взаимосвязи с эндогенным ингибитором TRB3 (tribbles-like protein). При этом происходит повышение уровня FGF21 в плазме (Venomar et al., 2016).

В плазме FGF21 у беременных с сахарным диабетом и здоровых беременных положительно коррелирует с резистентностью к инсулину и содержанием триглицеридов и обратно – с адипонектином (Wang et al., 2013).

Ежедневное введение FGF21 на протяжении шести недель обезьянам, страдающим диабетом, приводят к заметному снижению в плазме уровня глюкозы натощак, триглицеридов, фруктозамина, инсулина и глюкагона, а также к значительному улучшению профиля липопротеинов (уменьшению липопротеидов и холестерина низкой

плотности) и снижению веса. Полученные данные, по мнению Харитоненкова (Kharitononkov et al., 2007), являются основанием для использования FGF21 в терапевтических целях при сахарном диабете и других метаболических заболеваниях у человека (Kharitononkov et al., 2007).

Установлено, что у детей, страдающих метаболическим синдромом, содержание FGF21 значительно повышено, что положительно коррелирует с уровнем липидов (Reinehr et al., 2012).

В настоящее время аналоги FGF21 проходят клинические испытания для лечения ожирения и диабета 2-го типа (Talukdar et al., 2015; Shao et al., 2015). Более того, следует согласиться с мнением Дегироламо (Degirolamo et al., 2016), что FGF19 и FGF21 обладают широким терапевтическим потенциалом в спектре хронических (в том числе возрастных) заболеваний человека, таких как ожирение, диабет 2-го типа, рак и сердечно-сосудистая патология (Degirolamo et al., 2016).

Однако Рейес-Гарсиа с соавт. (Reyes-Garcia et al., 2014) указывают, что не существует отличий в содержании FGF23 у здоровых людей и больных сахарным диабетом 2-го типа.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА FGF

Ранее было показано, что под воздействием коротких пептидов Lys-Glu (иммуномодулятор), Ala-Glu-Asp-Gly (регулятор функций нейроиммуноэндокринной системы) и Glu-Asp-Arg (нейропротектор), увеличивается длина теломер, физическая и умственная работоспособность и продолжительность жизни (Хавинсон и др., 2005, 2015; Khavinson, Malinin, 2005). Мишенями действия пептидов Lys-Glu, Ala-Glu-Asp-Gly, Glu-Asp-Arg являются различные группы генов (Khavinson et al., 2016).

Нашими прежними исследованиями (Khavinson et al., 2016) установлено, что в геноме мышечного гормона, синтезируемого при мышечной активности и способного удлинять величину теломер, содержатся сайты связывания для всех перечисленных пептидов. Вместе с тем ирисин во многом обладает рядом свойств, характерных для гормональных факторов роста фибробластов, особенно FGF21. Отсюда невольно напрашивается предположение, что в промоторах генов FGF19, FGF21 и FGF23 также находятся сайты связывания для пептидов Lys-Glu, Ala-Glu-Asp-Gly, Glu-Asp-Arg.

Полученные результаты позволяют высказать предположение, что с помощью пептидов Lys-Glu,

Ala-Glu-Asp-Gly, Glu-Asp-Arg можно воздействовать на содержание эндокринных факторов роста фибробластов FGF19, FGF21 и FGF23 и таким образом препятствовать возникновению так называемых болезней старости и оказывать влияние на продолжительность и качество жизни людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что эндокринные FGFs (FGF19, FGF21, FGF23) могут быть отнесены к белкам-геропротекторам. Все эти факторы обладают мощным действием, приводящим к нормализации различных видов метаболизма – глюкозы, липидов, минерального гомеостаза и общего энергетического обмена организма. Установлено, что для выполнения физиологических функций все три фактора требуют наличия кофактора – белка Клото, участвующего в регуляции оксидативного стресса, поддержании ионного гомеостаза. Внутриклеточные формы Клото подавляют воспаление и препятствуют старению. Секретируемые изоформы Клото участвуют в регуляции синтеза оксида азота, целостности и проницаемости эндотелия. Гиперэкспрессия этого белка приводит к значительному удлинению срока жизни животных, что во многом связано с подавлением генерации активных форм кислорода. Наконец, секретируемая изоформа Клото при некоторых видах злокачественного роста препятствует развитию метастазов. Благодаря влиянию единого сигнального комплекса эндокринных FGFs/Клото осуществляется не только геропротекторное действие FGF19, FGF21 и FGF23, но и профилактика ряда возрастных заболеваний.

Вместе с тем, продлевая жизнь животных, эндокринные FGFs обладают рядом отрицательных воздействий. Так, FGF19 способствует развитию злокачественных образований; гиперпродукция FGF21 приводит к уменьшению веса животных и бесплодию у самок, снижению плотности костной ткани; увеличение концентрации FGF23 повышает вероятность возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Нами высказано предположение, что в генах FGF19, FGF21 и FGF23 мыши и человека имеются сайты связывания для геропротекторных пептидов Lys-Glu, Ala-Glu-Asp-Gly, Glu-Asp-Arg. Не исключено, что с помощью указанных пептидов можно воздействовать на экспрессию генов FGF19, FGF21 и FGF23 и таким образом оказывать влияние на продолжительность жизни человека и животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В. и др.* Пептидная регуляция генома и старения. Москва: РАМН, 2005. 208 с.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И. и др.* Короткие пептиды и регулятор длины теломер гормон ирисин // Бюлл. эксп. биол. мед. 2015. № 9. С. 332–336.
- Abu-Elheiga L., Wu H., Gu Z. et al.* Acetyl-CoA carboxylase 2^{-/-} mutant mice are protected against fatty liver under high-fat, high-carbohydrate dietary and *de novo* lipogenic conditions // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. P. 12578–12588.
- Benomar Y., Amine H., Crépin D. et al.* Central resistin/TLR4 impairs adiponectin signaling contributing to insulin and FGF21 resistance // Diabetes. 2016. V. 65. P. 913–926.
- Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // Nature. 2012. V. 481. № 7382. P. 463–468.
- Carter J.M., Caron B.L., Dogan A. et al.* A novel chromogenic *in situ* hybridization assay for FGF23 mRNA in phosphaturic mesenchymal tumors // Am. J. Surg. Pathol. 2015. V. 39. № 1. P. 75–83.
- Chen X.Y., Li G.M., Dong Q., Peng H.* miR-577 inhibits pancreatic β -cell function and survival by targeting fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in pediatric diabetes // Genet. Mol. Res. 2015. V. 1. № 14(4). P. 15462–15470.
- Degirolo C., Sabbà C., Moschetta A.* Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23 // Nat. Rev. Drug Discov. 2016. V. 1. P. 51–69.
- di Giuseppe R., Kühn T., Hirche F. et al.* Potential predictors of plasma fibroblast growth factor 23 concentrations: cross-sectional analysis in the EPIC-Germany study // PLoS One. 2015. V. 10. № 7. P. e0133580.
- Ding H.Y., Ma H.X.* Significant roles of anti-aging protein Klotho and fibroblast growth factor23 in cardiovascular disease // J. Geriatr. Cardiol. 2015. V. 12. № 4. P. 439–447.
- Doi S., Zou Y., Togao O. et al.* Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice // J. Biol. Chem. 2011. V. 286. P. 8655–8665.
- Feng S., Wang J., Zhang Y. et al.* FGF23 promotes prostate cancer progression // Oncotarget. 2015. V. 6. № 19. P. 17291–17301.
- Fujita Y., Makishima M., Bhawal U.K.* Differentiated embryo chondrocyte 1 (DEC1) is a novel negative regulator of hepatic fibroblast growth factor 21 (FGF21) in aging mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016. V. 469. № 3. P. 477–482.
- Fukumoto S.* Derangements of mineral metabolism associated with tumors // Clin. Calcium. 2014. V. 24. № 8. P. 1153–1158.
- Han X., Chen C., Cheng G. et al.* Serum fibroblast growth factor 21 levels are increased in atrial fibrillation patients // Cytokine. 2015. V. 73. P. 176–180.
- Hanks L.J., Gutiérrez O.M., Bamman M.M. et al.* Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age in-

- independently of body composition indices among healthy individuals // *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2015. V. 2. № 2. P. 77–82.
- Hao Y., Zhou J., Zhou M. et al. Serum levels of fibroblast growth factor 19 are inversely associated with coronary artery disease in Chinese individuals // *PLoS One.* 2013. P. e72345.
- Inagaki T., Lin V.Y., Goetz R. et al. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21 // *Cell Metab.* 2008. V. 8. P. 77–83.
- Joki Y., Ohashi K., Yuasa D. et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 459. P. 124–130.
- Jones S.A. Physiology of FGF15/19 // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 728. P. 171–182.
- Jüppner H. Phosphate and FGF-23 // *Kidney Int. Suppl.* 2011. V. 121. P. 24–27.
- 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. P. 774–781.
- Khavinson V. Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005. 104 p.
- Khavinson V. Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I. et al. Short peptides and telomere length regulator hormone irisin // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 160. № 3. P. 347–349.
- Khosravi A., Cutler C.M., Kelly M.H. et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23 // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007. V. 92. № 6. P. 2374–2377.
- Kim J.H., Hwang K.H., Park K.S. et al. Biological role of anti-aging protein Klotho // *J. Lifestyle Med.* 2015. V. 5. № 1. P. 1–6.
- Kim Y.C., Byun S., Zhang Y. et al. Liver ChIP-seq analysis in FGF19-treated mice reveals SHP as a global transcriptional partner of SREBP-2 // *Genome Biol.* 2015. V. 16. P. 268.
- Kir S., Beddow S.A., Samuel V.T. et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis // *Science.* 2011. V. 331. P. 1621–1624.
- Koyama D., Sato Y., Aizawa M. et al. Soluble α Klotho as a candidate for the biomarker of aging // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 467. № 4. P. 1019–1025.
- Lee Y.T., Ng H.Y., Chiu T.T. et al. Association of bone-derived biomarkers with vascular calcification in chronic hemodialysis patients // *Clin. Chim. Acta.* 2016. V. 452. P. 38–43.
- Lees E.K., Krol E., Grant L. et al. Methionine restriction restores a younger metabolic phenotype in adult mice with alterations in fibroblast growth factor 21 // *Aging Cell.* 2014. V. 13. P. 817–827.
- Leng Y., Wang Z., Tsai L.K. et al. FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is markedly elevated in neurons by mood stabilizers // *Mol. Psychiatry.* 2014. DOI: 10.1038/mp.2013.192
- Lin Z., Wu Z., Yin X. et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile // *PLoS One.* 2010. P. e15534.10.1371.
- Lin Z., Pan X., Wu F. et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice // *Circulation.* 2015. V. 131. № 21. P. 1861–1871.
- Liu S., Tang W., Zhou J. et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. V. 17. P. 1305–1315.
- Liu S.Q., Tefft B.J., Roberts D.T. et al. Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. V. 303. P. 1446–1458.
- Liu W.Y., Xie D.M., Zhu G.Q. et al. Targeting fibroblast growth factor 19 in liver disease: a potential biomarker and therapeutic target // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2015. V. 19. № 5. P. 675–685.
- Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy // *Cell.* 2013. V. 153. № 4. P. 828–839.
- Lysaght A.C., Yuan Q., Fan Y. et al. FGF23 deficiency leads to mixed hearing loss and middle ear malformation in mice // *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e107681.10.1371.
- Malmqvist K., Wallen H.N., Held C. et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertensive concentric left ventricular hypertrophy // *J. Hypertens.* 2002. V. 20. P. 1563–1569.
- Marcelin G., Jo Y.H., Li X. et al. Central action of FGF19 reduces hypothalamic AGRP/NPY neuron activity and improves glucose metabolism // *Mol. Metab.* 2013. V. 3. № 1. P. 19–28.
- Mark R.H., Ichiro K., Ryan F. et al. The role of vitamin D in the FGF23, Klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012. V. 13. P. 57–69.
- Meng Q.H., Xu E., Hildebrandt M.A. et al. Genetic variants in the fibroblast growth factor pathway as potential markers of ovarian cancer risk, therapeutic response, and clinical outcome // *Clin. Chem.* 2014. V. 60. № 1. P. 222–232.
- Nagamatsu H., Teishima J., Goto K. et al. FGF19 promotes progression of prostate cancer // *Prostate.* 2015. V. 75. № 10. P. 1092–1101.
- Perry R.J., Lee S., Ma L. et al. FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6980.
- Planavila A., Redondo I., Hondares E. et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 3019–3025.
- Planavila A., Redondo-Angulo I., Villarroya F. FGF21 and cardiac physiopathology // *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2015a. V. 6. № 133. DOI: 10.3389/fendo.2015.00133

- Planavila A., Redondo-Angulo I., Ribas F. et al.* Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress // *Cardiovasc. Res.* 2015b. V. 106. P. 19–31.
- Potthoff M.J., Klierer S.A., Mangelsdorf D.J.* Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: From feast to famine // *Genes. Dev.* 2012. V. 26. P. 312–324.
- Rana K., Arif M., Hill E.J. et al.* Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults // *Age (Dordr).* 2014. V. 36. № 2. P. 995–1001.
- Razzaque M.S., Sitara D., Taguchi T. et al.* Premature ageing-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin-D mediated process // *FASEB J.* 2006. V. 20. P. 720–722.
- Reinehr T., Woelfle J., Wunsch R. et al.* Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2012. P. 2143–2150.
- Reyes-Garcia R., Garcia-Martín A., García-Fontana B. et al.* FGF23 in type 2 diabetic patients: relationship with bone metabolism and vascular disease // *Diabetes Care.* 2014. V. 37. № 5. P. e89–90.
- Richard D.S., Anne R.C., Stefania B. et al.* Plasma Klotho and cardiovascular disease in adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011. V. 59. P. 1596–1601.
- Rysz J., Gluba-Brzózka A., Mikhailidis D.P. et al.* Fibroblast growth factor 19-targeted therapies for the treatment of metabolic disease // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2015. V. 24. № 5. P. 603–610.
- Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H., Santos-Lozano A. et al.* Preliminary candidate approach identifies the combination of chemerin, fetuin-A, and fibroblast growth factors 19 and 21 as a potential biomarker panel of successful aging // *Age (Dordr).* 2015. V. 37. № 3. P. 9776.
- Shah N.H., Dong C., Elkind M.S. et al.* Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid plaque presence and area: the Northern Manhattan study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. V. 35. № 9. P. 2048–2053.
- So W.Y., Cheng Q., Xu A. et al.* Loss of fibroblast growth factor 21 action induces insulin resistance, pancreatic islet hyperplasia and dysfunction in mice // *Cell Death Dis.* 2015. V. 6. P. e1707.10.1038/cddis.2015.80.
- Söderholm M., Engström G.* Fibroblast growth factor 23 and incidence of subarachnoid hemorrhage: nested case-control study // *Stroke.* 2015. V. 46. № 11. P. 3260–3262.
- Solon-Biet S.M., Mitchell S.J., de Cabo R. et al.* Macronutrients and caloric intake in health and longevity // *J. Endocrinol.* 2015. V. 226. № 1. P. R17–28.
- Taal M.W., Thurston V., McIntyre N.J. et al.* The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2014. V. 86. P. 407.
- Talukdar S., Owen, Song P. et al.* FGF21 regulates sweet and alcohol preference // *Cell Metab.* 2015. P. 1550–1553.
- Taniguchi H., Tanisawa K., Sun X. et al.* Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 10. P. 1877–1884.
- Thompson A.C., Bruss M.D., Nag N. et al.* Fibroblast growth factor 21 is not required for the reductions in circulating insulin-like growth factor-1 or global cell proliferation rates in response to moderate calorie restriction in adult mice // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 11. P. e111418.
- Tomlinson E., Fu L., John L. et al.* Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity // *Endocrinology.* 2002. V. 143. P. 1741–1747.
- Vergnes L., Lee J.M., Chin R.G. et al.* Diet1 functions in the FGF15/19 enterohepatic signaling axis to modulate bile acid and lipid levels // *Cell Metab.* 2013. V. 17. P. 916–928.
- Wang D., Zhu W., Li J. et al.* Serum concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in women with gestational diabetes mellitus: association with insulin resistance, adiponectin, and polycystic ovary syndrome history // *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e81190.
- Wang X.M., Song S.S., Xiao H. et al.* Fibroblast growth factor 21 protects against high glucose induced cellular damage and dysfunction of endothelial nitric-oxide synthase in endothelial cells // *Cell Physiol. Biochem.* 2014. V. 34. № 3. P. 658–671.
- Wesseling-Perry K.* FGF-23 in bone biology // *Pediatric Nephrol.* 2010. V. 25. P. 603–608.
- Wu X., Li Y.* Therapeutic utilities of fibroblast growth factor 19 // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. V. 15. № 11. P. 1307–1316.
- Wu X., Ge H., Baribault H. et al.* Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism // *J. Lipid. Res.* 2013. V. 54. № 2. P. 325–332.
- Wu X., Ge H., Lemon B. et al.* Selective activation of FGFR4 by an FGF19 variant does not improve glucose metabolism in ob/ob mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 14379–14384.
- Xiao Y., Liu L., Xu A. et al.* Serum fibroblast growth factor 21 levels are related to subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. V. 14. P. 72–78.
- Xiao Y., Peng C., Huang W. et al.* Circulating fibroblast growth factor 23 is associated with angiographic severity and extent of coronary artery disease // *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e7254.
- Xu P., Zhang Y., Wang W. et al.* Long-term administration of fibroblast growth factor 21 prevents chemically-induced hepatocarcinogenesis in mice // *Dig. Dis. Sci.* 2015. V. 60. № 10. P. 3032–3043.
- Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V. et al.* Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone Klotho // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 38029–38034.
- Yu Y.H., Ren G.P., Liu Y.N. et al.* Effect of FGF-21 on learning and memory ability and antioxidant capacity in brain tissue of D-galactose-induced aging mice // *Yao Xue Xue Bao.* 2014. V. 49. № 7. P. 1000–1006.

- Zhang B., Umbach A.T., Chen H. et al. Up-regulation of FGF23 release by aldosterone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. PII: S0006-291X(16)30034-1
- Zhang F., Yu L., Lin X., Cheng P. et al. Minireview: roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases // *Mol. Endocrinol.* 2015. V. 29. № 10. P. 1400–1413.
- Zhang J. Fibroblast growth factor 21 analogs for treating metabolic disorders // *PLoS One.* 2015. DOI: 10.3389/fendo.2015.00168
- Zhang J., Li H.T., Fang Q.C. et al. Role of fibroblast growth factor 19 in maintaining nutrient homeostasis and disease // *Biomed. Environ. Sci.* 2014. V. 27. № 5. P. 319–324.
- Zhang Q., Li Y., Liang T. et al. Loss of FGF21 in diabetic mouse during hepatocellular carcinogenic transformation // *Am. J. Cancer Res.* 2015. V. 5. № 5. P. 1762–1774.
- Zhang W., Chu S., Ding W. et al. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction // *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0129791. DOI:10.1371/journal.pone.0129791
- Zhang Y., Xie Y., Berglund E.D. et al. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice // *Elife.* 2012. V. 1. P. e00065.
- Zhang X., Wang Z., Tian L. et al. Increased expression of FGF19 contributes to tumor progression and cell motility of human thyroid cancer // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015. PII: 0194599815609534
- Zhao H., Lv F., Liang G. et al. FGF19 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells by modulating the GSK3 β / β -catenin signaling cascade via FGFR4 activation // *Oncotarget.* 2015. DOI: 10.18632/oncotarget.6185
- Zhao Y., Meng C., Wang Y. et al. Interleukin (IL)-1 β inhibits β -Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015. DOI: 10.1152/ajpendo.00356. 2015

Growth Factors of Fibroblasts FGF19, FGF21, FGF23 as Endocrine Regulators of Physiological Functions and Geroprotectors. Epigenetic Regulatory Mechanisms

B.I. Kuznik¹, V. Kh. Khavinson^{3,4}, N.S. Linkova^{3,4,5}, G.A. Ryzhak⁴,
T.S. Sall⁴, S.V. Trofimova⁴

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia

²Innovation Clinic "Academy of Health", Chita, Russia

³Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

⁵Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

E-mail: linkova@gerontology.ru

Endocrine growth factors of fibroblasts FGF19, FGF21, FGF23 can be classified as ageing markers. The FGF effects can be realized by cofactor Klotho. The distortion of the Klotho synthesis is related to rapid ageing of an organism. These proteins play an important role in pathogenesis of age-associated diseases. The distortion of the Klotho/FGF23 function correlates with a hyper expression of the p16 and p53 ageing markers and a pathway of cardiovascular diseases. The FGF19 synthesis increases in the course of oncological diseases of thyroid, prostate and liver. FGF21 reduces the ability of the liver cancer appearance. FGF23 can induce (for example, in the cause of prostate cancer) or block (ovary cancer) the development of tumor. FGF19 and FGF21 decreased the risk of development of diabetes mellitus of types 1 and 2. They serve as the base for the development of new antidiabetic drugs. Thus, endocrine growth factors of fibroblasts FGF19, FGF21, FGF23 are a group of molecules that have an important significance in understanding the molecular mechanisms of ageing. The authors' data presented permit to consider that short peptides, Lys-Glu (vilon), Ala-Glu-Asp-Gly (epithalon), Glu-Asp-Arg (pinealon), Glu-Trp (thymogen), Ala-Glu-Asp-Pro (cortagen), and Ala-Glu-Asp-Arg (cardiogen), are epigenetic regulators determining the level of FGF19, FGF21, FGF23 in blood of human and animals.

Keywords: fibroblasts growth factors, cofactor Klotho, ageing, age pathology, epigenetic regulation mechanisms.