

Изучение фармакологических эффектов фактора роста фибробластов 21 у самцов и самок мышей с алиментарным ожирением

Научный руководитель – Макарова Елена Николаевна

Балыбина Наталья Юрьевна

Студент (магистр)

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,
Новосибирск, Россия

E-mail: n.balybina@g.nsu.ru

Фактора роста фибробластов 21 (FGF21) печеночного происхождения рассматривается, как потенциальное средство для лечения ожирения, поскольку доказано, что он обладает свойствами, способствующими снижению веса тела, повышению чувствительности к инсулину, а также повышению интенсивности обмена веществ в организме [1]. Показано, что FGF21 влияет на потребление различных компонентов пищи (макронутриентов): усиливает потребление протеинов и подавляет потребление сахаров [2,3]. Однако все исследования по изучению влияния FGF21 на потребление пищи проведены на самцах с нормальным весом тела, не известно, как он влияет на потребление пищи у самок и самцов с алиментарным ожирением.

Целью настоящей работы было изучить фармакологические эффекты FGF21 у самцов и самок мышей с алиментарным ожирением. В эксперименте были использованы самцы и самки мышей линии C57Bl. Животные содержались на смешанной диете: стандартный корм + жирный. Самцам и самкам с развитым диет-индуцированным ожирением (ДИО) опытных групп ежедневно в течении 7 дней вводили FGF21 (1 мкг/г веса тела), животным контрольных групп вводили фосфатно-солевой буфер. На 8 день производили взятие крови для биохимического исследования и взятия ткани для проведения молекулярных исследований. Измеряли вес тела, долю жира, потребление стандартного и высокожирного корма, биохимические и гормональные показатели крови, экспрессию генов, вовлеченных в регуляцию углеводно-жирового обмена, в печени.

Самки потребляли больше калорий (ANOVA, $P < 0,001$) и высокожирной пищи (ANOVA, $P < 0,05$), чем самцы, при этом не было различий по уровню двигательной активности между самцами и самками. Несмотря на это, при потреблении смешанной диеты ожирение развивалось в большей степени у самцов, чем у самок: у самок относительный вес жировой ткани был ниже (ANOVA, $P < 0,05$), а индекс тощей массы выше (ANOVA, $P < 0,05$), чем у самцов. Введение FGF21 снижало вес (ANOVA, $P < 0,001$) тела и степень ожирения (ANOVA, $P < 0,05$) при этом не влияло на количество потребляемых калорий у самцов и самок (Рис. 1). Однако, введение FGF21 однонаправленно изменяло потребление пищи: повышало потребление стандартного корма (ANOVA, $P < 0,001$) и снижало потребление жирного корма (ANOVA, $P < 0,001$). Влияние FGF21 на данные показатели усиливалось в ходе эксперимента (ANOVA, $P < 0,05$) (Рис. 3).

В контроле самки и самцы различались по метаболическим показателям: самки имели меньший уровень холестерина (ANOVA, $P < 0,001$) и инсулина (ANOVA, $P < 0,001$) и лептина (ANOVA, $P < 0,001$) и больший уровень адипонектина (ANOVA, $P < 0,001$), чем самцы. Данные различия могут быть связаны как с влиянием пола, так и с различной степенью ожирения у самок и самцов. FGF21 однонаправленно влиял на метаболические показатели у самцов и самок: снижал уровень холестерина (ANOVA, $P < 0,001$), глюкозы (ANOVA, $P < 0,05$) и инсулина (ANOVA, $P < 0,01$) в крови, при этом сохранялись половые различия, обнаруженные в контроле (Рис. 2). Снижение уровня глюкозы и инсулина в

крови говорит о том, что FGF21 способствует повышению чувствительности к инсулину, что согласуется с результатами, ранее полученными на самцах.

В контроле наблюдались половые различия в экспрессии генов в печени: экспрессия рецептора инсулина (*InsR*) (ANOVA, $P < 0,05$), генов, участвующих, в активации липогенеза (*Acca* (ANOVA, $P < 0,001$), *Accb* (ANOVA, $P < 0,05$)), β -окисления жирных кислот и термогенеза (*Pgc1a* (ANOVA, $P < 0,05$)) и *Ppara* (ANOVA, $P < 0,05$) у самок была выше, чем у самцов. Вероятно, у самок уровень базального метаболизма был выше, чем у самцов, с этим может быть связана и меньшая степень развития ожирения у самок, чем у самцов при большем потреблении калорий и одинаковой двигательной активности. Введение FGF21 однонаправленно влияло на экспрессию генов в печени: снижало экспрессию синтазы жирных кислот (*Fasn* (ANOVA, $P < 0,05$)) и пируваткиназы (*Pklr* (ANOVA, $P < 0,05$)) у мышей обоих полов (Рис. 2). Снижение экспрессии *Fasn*, возможно, связано со снижением уровня инсулина в крови, поскольку известно, что инсулин активирует экспрессию *Fasn* в печени.

Вывод: не смотря на существенные половые различия в контроле, введение FGF21 оказывает нормализующие влияние на метаболические показатели крови и смещает вкусовые предпочтения в пользу потребления стандартного корма у самцов и у самок, что расширяет перспективы использования этого препарата для фармацевтики.

Источники и литература

- 1) Adams A. C., C Yang C., Coskun T., Cheng C., Gimeno R, et al. The Breadth of FGF21's Metabolic Actions Are Governed by FGFR1 in Adipose Tissue // Molecular Metabolism. 2013. 2(1). P. 31–37.
- 2) Holstein-Rathlou S. von, Gillum M.P. Fibroblast growth factor 21: an endocrine inhibitor of sugar and alcohol appetite // J. Physiol. 2019. Vol. 597. № 14. P. 3539–3548.
- 3) Santoso P. и др. Fibroblast growth factor 21, assisted by elevated glucose, activates paraventricular nucleus NUCB2/Nesfatin-1 neurons to produce satiety under fed states // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № March. P. 1–11.

Иллюстрации

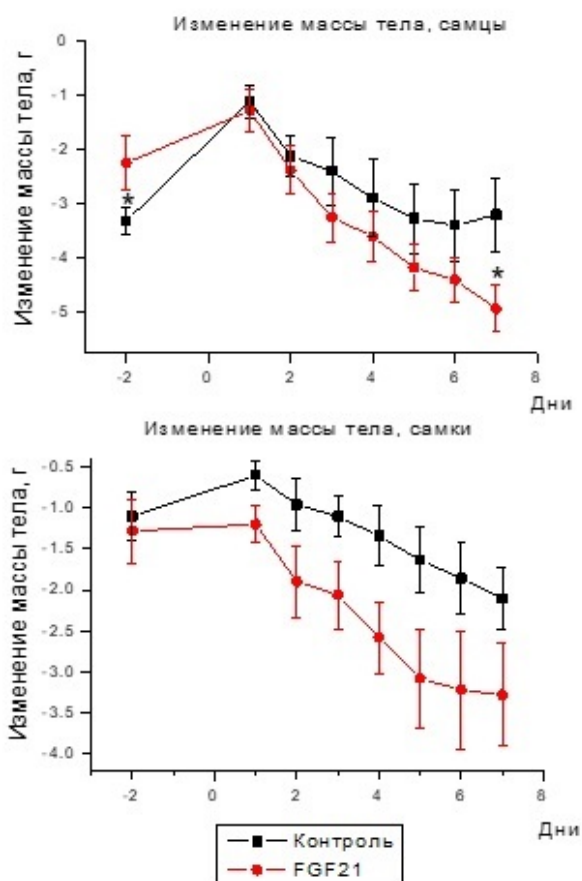


Рис. 1. Изменение веса тела у контрольных мышей (черная линия) и мышей с введением FGF21 (красная линия). *P<0,05, **P<0,01: сравнение с контролем по Fisher Post-hoc test. «ЭГ» - влияние фактора по ANOVA

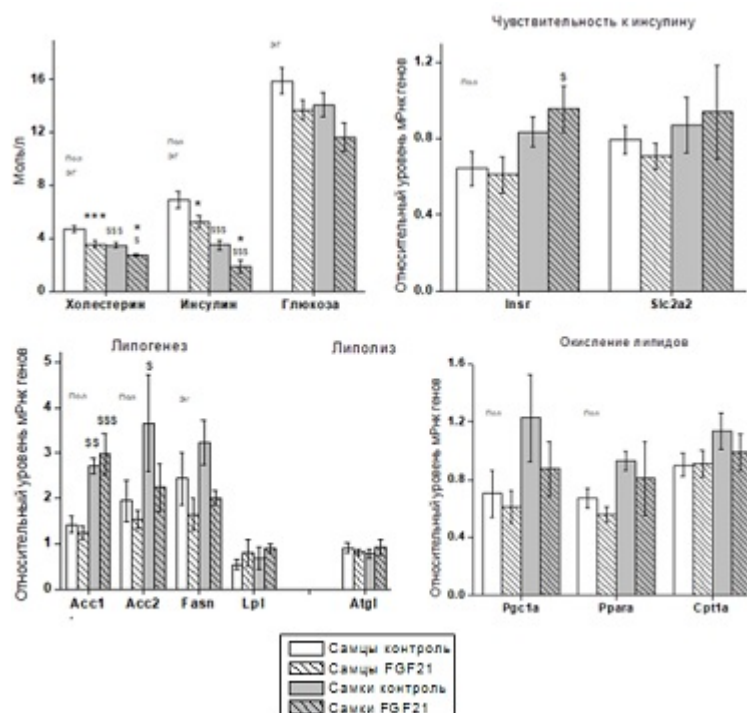


Рис. 2. Уровень гормонов в крови и мРНК генов в печени у контрольных мышей (белый столбик) и мышей с введением FGF21 (серый столбик). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$: сравнение с контролем по Fisher Post-hoc test. «ЭГ» - влияние фактора по ANOVA

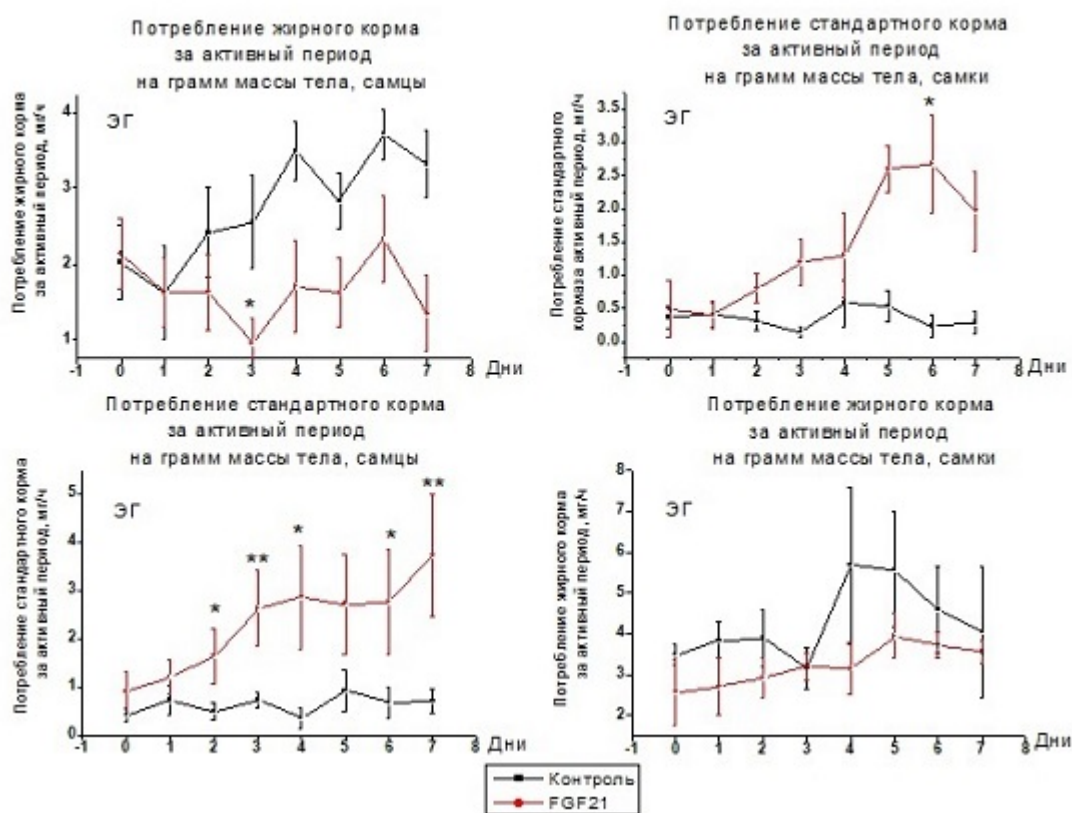


Рис. 3. Потребление жирного и стандартного корма контрольными мышами (черная линия) и мышами с введением FGF21 (красная линия). *P<0,05, **P<0,01: сравнение с контролем по Fisher Post-hoc test. «ЭГ» - влияние фактора по ANOVA