

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 С ПОЗИЦИИ ПЕРСПЕКТИВНОГО МАРКЕРА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Г.А. Прощай¹, С.В. Дударенко², А.С. Парцернак³, Е.Ю. Загарских¹, С.А. Парцернак¹

ФГБУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41¹

ФГБУ «ВЦЭРМ» МЧС России, Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, Академика Лебедева ул., 4/2²

ФГБУ ВО «СПбАУ РАН имени Ж.И. Алферова», Российская Федерация, 194021, Санкт-Петербург, Хлопина ул., 8, корпус 3, лит. А³

E-mail: svd2212@mail.ru

УДК 616.1-053.7:612.67

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 21, сахарный диабет, ожирение, полиморбидная сердечно-сосудистая патология, преждевременное старение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Г.А. Прощай, С.В. Дударенко, А.С. Парцернак, Е.Ю. Загарских, С.А. Парцернак. Фактор роста фибробластов 21 с позиции перспективного маркера метаболических нарушений и преждевременного старения при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого и среднего возраста. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 2, С. 1002–1005.

Цель: Оценить возможность применения фактора роста фибробластов 21 (FGF 21) в качестве маркера метаболических нарушений и преждевременного старения при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Методы исследования: обследовано 199 мужчин в возрасте 35–55 лет, которые были стратифицированы на 3 контингента: контингент А – 117 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП), ожирением, андрогенным дефицитом и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР); контингент Б – 55 пациентов с ПССП, ожирением и ТДР; контингент В – контрольная группа (n = 27). Обследование пациентов включало лабораторное исследование уровня FGF 21, показателей углеводного

и липидного обмена, гормонального статуса, а также суточное мониторирование АД и ЭКГ.

Результаты и выводы. При сравнении с контрольной группой уровень FGF 21 при наличии СД 2 типа был в 3 раза выше. Наиболее интенсивное увеличение уровня FGF 21 отмечено в группах пациентов с несколькими заболеваниями. Повышение уровня FGF 21 у лиц молодого и среднего возраста вероятно обусловлено компенсаторной реакцией на имеющиеся андрогенный дефицит, нарушения углеводного и липидного обмена. Сильные корреляционные взаимосвязи между FGF 21 и глюкозой, ХС ЛПВП, общим тестостероном, АЛТ, САД днем позволяют рассматривать FGF 21 ранним маркером сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения ПС у лиц молодого и среднего возраста.

FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21 FROM THE PERSPECTIVE OF A PROMISING MARKER OF METABOLIC DISORDERS AND PREMATURE AGING IN POLYMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PEOPLE

Galina A. Proshchai¹, Sergey V. Dudarenko², Alexander S. Partcerniak³, Elena Yu. Zagarskikh¹, Sergey A. Partcerniak¹

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya ul., St. Petersburg, 191015, Russian Federation¹

ARCERM, EMERCOM of Russia, 4/2, Academic Lebedeva str, St. Petersburg, 194044, Russian Federation²

St Petersburg Academic University named after J.I. Alferova, 8/3, Khlopina ul., St. Petersburg, 194021, Russian Federation³

Key words: fibroblast growth factor 21, diabetes mellitus, obesity, polymorbid cardiovascular pathology, premature aging.

FOR REFERENCES. Galina A. Proshchai, Sergey V. Dudarenko, Alexander S. Partcerniak, Elena Yu. Zagarskikh, Sergey A. Partcerniak. Fibroblast growth factor 21 from the perspective of a promising marker of metabolic disorders and premature aging in polymorbid cardiovascular pathology in young and middle-aged people. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1002–1005.

Objective: To evaluate the possibility of using fibroblast growth factor 21 (FGF 21) as a marker of metabolic disorders and premature aging in polymorbid cardiovascular pathology.

Research methods: 199 men aged 35–55 years who were stratified into 3 groups were examined: group A – 117 patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes), polymorbid cardiovascular disease (PCVD), obesity, androgen deficiency and anxiety-depressive disorders (ADD); group B – 55 patients with PCVD, obesity and ADD; group C – control group (n = 27). The examination of patients included a laboratory study of the level of FGF 21, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, hormonal status, as well as daily monitoring of blood pressure and ECG.

Results and conclusions. When compared with the control group, the level of FGF 21 was 3 times higher in the presence of type 2 diabetes. The most intense increase in FGF 21 levels was observed in groups of patients with several diseases. An increase in the level of FGF 21 in young and middle-aged people is probably due to a compensatory reaction to the existing androgen deficiency, disorders of carbohydrate and lipid metabolism. Strong correlations between FGF 21 and glucose, HDL cholesterol, total testosterone, ALT, and SBP during the day allow FGF 21 to be considered an early marker of cardiovascular disease and premature aging (PA) in young and middle-aged people.

Введение

С возрастом неизбежно снижение адаптационных резервов организма вследствие сочетания возраст-зависимых и патологических процессов [1]. Естественное старение является закономерным, в отличие от процесса преждевременного старения (ПС), которое проявляется превышением биологического возраста над календарным [2]. В последние годы среди лиц молодого возраста отмечено увеличение случаев диагностики возраст-ассоциированных заболеваний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения и остеохондроза. В связи с высокой распространенностью данных заболеваний в популяции и часто последующей инвалидизацией или смертностью, назревает вопрос о своевременном выявлении группы риска на этапе предболезни и проведении у них профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания [3]. На сегодняшний день предлагается достаточно большое число маркеров ПС, однако не существует универсального, обладающего выраженной диагностической чувствительностью и специфичностью. Нами выбран наиболее перспективный показатель – фактор роста фибробластов 21 (FGF 21), отвечающий современным требованиям диагностики нарушений углеводного и липидного обмена на донозологическом этапе.

FGF 21 – белок, оказывающий положительное влияние на углеводный (стимулирует поглощение глюкозы скелетными мышцами и экспрессию адипонектина, подавляет гликолиз, глюконеогенез, тем самым повышается чувствительность к инсулину различных тканей) и липидный (активирует липолиз) обмена [4, 5, 6]. В литературе указывается нейропротекторное действие FGF 21, которое препятствует преждевременному старению [7]. Уровень данного показателя повышается с возрастом, при СД 2 типа, ИБС и атеросклерозе, что на начальных стадиях имеет компенсаторный характер и направлено на нормализацию метаболических и патологических процессов [8]. Показаны положительные корреляционные взаимосвязи FGF 21 с триглицеридами (ТГ), глюкозой крови, аполипопротеином В100, инсулином

и индексом инсулинорезистентности НОМА (НОМА-IR), отрицательная – с липопротеинами высокой плотности и аполипопротеином А1 [9]. С течением времени вследствие срыва адаптационных возможностей организма значительное повышение FGF 21 не дает такого положительного эффекта и расценивается в качестве усугубляющего фактора патологических процессов [10]. Во многих исследованиях показано, что с возрастом отмечается постепенное закономерное снижение уровня тестостерона, не сопровождаемое снижением секреции гонадотропинов. Андрогенный дефицит является пусковым фактором прогрессирующего набора веса, приводит к развитию ожирения, и ассоциированных с ним метаболических нарушений: гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и СД 2 типа [11, 12].

Цель исследования

Оценить возможность применения фактора роста фибробластов 21 (FGF 21) в качестве маркера метаболических нарушений и преждевременного старения при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы

Обследовано 199 пациентов мужского пола молодого и среднего возраста (35–55 лет), которые были разделены на 3 контингента:

Контингент А: 117 мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС: стенокардия напряжения I–II функционального класса), гипертоническая болезнь II стадии), ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами.

Контингент Б: 55 мужчин с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС: стенокардия напряжения I–II функционального класса), гипертоническая болезнь II стадии), ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами.

Контингент В (контрольная группа) – 27 мужчин практически здоровые добровольцы, не предъявлявшие какие-либо жалобы, в объективном статусе которых не было выявлено отклонений от возрастной нормы, средний возраст 38,3±6,73 г.

Всем пациентам проведено обследование с оценкой уровня глюкозы, гликированно-

го гемоглобина, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), с дальнейшим расчетом холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), АЛТ, АСТ (биохимический анализатор COBAS INTEGRA 400 plus, Roche Diagnostics, Швейцария). Методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect I 1000 sr (Abbott Diagnostics, США) определяли уровни FGF 21, пролактина, тиреотропного гормона, лютеинизирующего гормона, с дальнейшим расчетом свободного тестостерона по номограмме с использованием уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), инсулина в сыворотке крови с дальнейшим расчетом индекса НОМА.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД и ЭКГ с помощью автоматической системы мониторинга (комбинированный монитор «КАРДИОТЕХНИКА-07-АД-3», Россия) с регистрацией ЭКГ в 12 отведениях и АД в условиях обычного двигательного режима в течение 24 часов с интервалами измерения 15 мин днем и 30 мин ночью.

Все пациенты после получения и подписания добровольного согласия осматривались врачом психиатром. В результате обследования диагностировалось тревожно-депрессивные расстройства.

Дизайн: одноцентровое, рандомизированное исследование.

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 15», «Городская больница № 23». Лабораторные исследования проводились в центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика пациентов экспериментальных групп и контрольной группы (критерий Манна-Уитни)

| Показатель | Группа | Описательные статистики данных Me[xmin; xmax] | | P |
|-------------------------------|------------------------|--|--------------------------|------------------------|
| | | FGF 21 | Контингент B (n = 27) | |
| FGF 21, нг/л | Контингент А (n = 117) | 277,8[210,7;350,2] | 94,9[78,5;107,3] | 7,6·10 ^{-17*} |
| | Контингент Б (n = 55) | 209,7[145,7;287,7] | | 5,2·10 ^{-16*} |
| Тестостерон общий, нмоль/л | Контингент А (n = 117) | 6,9[4,8;9,7] | 18,3[15,4;21,6] | 7,6·10 ^{-17*} |
| | Контингент Б (n = 55) | 13,3[12,2;14,3] | | 5,4·10 ^{-10*} |

Table 1.

Comparative characteristics of patients of experimental and control groups (Mann-Whitney test)

| Indicator | Group | Descriptive statistics of the data Me[xmin; xmax] | | p |
|-------------------------------|-------------------|--|------------------|------------------------|
| | | FGF 21 | Group C (n = 27) | |
| FGF 21, ng/l | Group A (n = 117) | 277.8[210.7;350.2] | 94.9[78.5;107.3] | 7.6·10 ^{-17*} |
| | Group B (n = 55) | 209.7[145.7;287.7] | | 5.2·10 ^{-16*} |
| Total testosterone, nmol/l | Group A (n = 117) | 6.9[4.8;9.7] | 18.3[15.4;21.6] | 7.6·10 ^{-17*} |
| | Group B (n = 55) | 13.3[12.2;14.3] | | 5.4·10 ^{-10*} |

Критериями включения являлось подписанное информированное согласие на участие в исследовании и наличие указанной патологии. Пациенты с инфекционными заболеваниями, почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, терминальными состояниями, вторичными причинами снижения уровня тестостерона в исследование включены не были.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Microsoft Excel 14.0, программные пакеты STATISTICA 10 и SPS 17.0.1. Критерием статистической значимости считали общепринятую величину $p < 0,05$. При сравнении групп использовались непараметрические методы – U-критерий Манна-Уитни, ϕ -критерий углового преобразования Фишера при долевом (частотном) сравнении. Взаимосвязи между исследуемыми показателями анализировались с помощью корреляционного анализа (р-Спирмена и r-Пирсона).

Результаты и обсуждение

Корреляционный анализ выявил закономерность с рядом показателей в группах пациентов:

- отрицательная статистически значимая взаимосвязь показателей FGF 21 и холестерином-липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($r = -0,636$, $p < 0,05$);
- положительная статистически значимая взаимосвязь показателей FGF 21 и глюкозы ($r = +0,563$, $p < 0,05$);
- отрицательная статистически значимая взаимосвязь показателей FGF 21 и общего тестостерона ($r = -0,452$, $p < 0,05$);
- положительная статистически значимая взаимосвязь показателей FGF 21 и АЛТ ($r = +0,266$, $p < 0,05$);
- положительная статистически значимая взаимосвязь показателей FGF 21 и систолического артериального давления (САД) днем ($r = +0,208$, $p < 0,05$).

В Таблице 1 представлена сравнительная характеристика пациентов экспериментальных и контрольной групп.

При сравнении с контрольной группой уровень FGF 21 при наличии СД2 был в 3 раза выше, а при его отсутствии – в 2 раза. Полученные результаты позволили нам рассматривать FGF 21 в качестве одного из маркеров СД2 при ПССП. При этом, вероятно, FGF 21 повышается компенсаторно для улучшения измененного метаболического профиля и адаптации организма.

У пациентов СД2, ПССП, избытком веса или ожирением, андрогенным дефицитом и ТДР (контингент А) выявлено более значимое снижение антиатерогенных липопротеидов (ХС ЛПВП) в сравнении с пациентами контингента Б (0,9 [0,8;0,9], 1,0 [0,9;1,2] ммоль/л). Также у пациентов контингента А был выявлен андрогенный дефицит в сравнении с пациентами контингента Б и В. При этом

наблюдалась тенденция к снижению уровня тестостерона в группе пациентов с ПССП, ожирением и ТДР в сравнении с контрольной группой.

Помимо лабораторного обследования в нашей работе проводилась клиническая и инструментальная диагностика сердечно-сосудистой системы. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика пациентов контингента А и Б по показателю САД днем.

У пациентов контингента А уровень САД днем был статистически выше по сравнению с пациентами контингента Б, что свидетельствует о худшей их адаптации к физической нагрузке в первую очередь на фоне избыточной массы тела.

Согласно классификации уровня гипертонии (по данным программы DABL®, Cardiovascular 2000 ECF Medical, Дублин) при проведении СМАД у пациентов контингентов А и Б значения артериального давления (АД) превышали норму: находились в диапазоне от пограничных значений до тяжелой гипертонии, результаты представлены в таблице 3.

Результат СМАД показали, что для пациентов контингента А было свойственно преобладание умеренной гипертонии в дневные часы, а пациентам контингента Б – мягкой и умеренной гипертонии. При наличии СД2 (контингент А) наблюдалась тенденция к более частому выявлению гипертонии тяжелой степени, чем при его отсутствии (контингент Б).

Заключение

Повышение уровня FGF 21 у лиц молодого и среднего возраста вероятно обусловлено компенсаторной реакцией на имеющиеся нарушения углеводного и липидного обмена, а также андрогенного дефицита. В исследовании установлены сильные корреляционные взаимосвязи между FGF 21 и глюкозой, ХС ЛПВП, общим тестостероном, АЛТ, САД

REFERENCES

- Plakuev A.N., Yuryeva M. Yu., Yuriev Yu.Yu. Sovremennyye konceptii stareniya i ocenka biologicheskogo vozrasta cheloveka [Modern concepts of aging and estimation of the biological age of a person]. *Human Ecology*, 2011, no. 4, pp. 17-25. (in Russian).
- Bryantseva O.V., Proshchayev K.I. Meditsinskie aspekty prezhdevremennogo stareniya: sovremennoe sostoyanie problemy [Medical aspects of premature ageing: modern condition of the problem]. *Nauchnyye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmaciya*, 2011, no. 4 (99), pp. 23-27. (in Russian).
- Pristrom M.S., Pristrom S.L., Semenonov I.I. Starenie fiziologicheskoe i prezhdevremennoe. Sovremennyy vzglyad na problemy [Physiological and early aging. Modern view of the problem]. *Med news*, 2015, no. 2, pp. 36-44. (in Russian).
- Berglund E.D., Li C.Y., Bina H.A., Lynes S.E., Michael M.D., Shanafelt A.B., Kharitonov A., Wasserman D.H. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2009, vol. 150, no. 9, pp. 4084-4093. doi: 10.1210/en.2009-0221.
- Lin Z., Tian H., Lam K.S., Lin S., Hoo R.C., Konishi M., Itoh N., Wang Y., Bornstein S.R., Xu A., Li X. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF 21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. 779-789. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.005.
- Parceniak A.S., Afritonov M.A., Khalimof Y.Sh., Parceniak S.A., Topanova A.A., Proshai G.A. Vzaisvaz urovnya faktora rosta fibroblastov 21 b lipoproteinov u muzhchin molodogo i srednego vozrasta s polimorbidnoy serdечно-sosudistoy patologiej [The relationship between the level of fibroblast 21 growth factor and lipoproteins in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular disease]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 493-499. (in Russian).

Таблица 2.

Сравнительная характеристика пациентов контингентов А и Б по показателю САД днем (критерий Манна-Уитни)

| Показатель | Описательные статистики показателя Me[xmin; xmax] | | p |
|----------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| | контингент А (n = 117) | контингент Б (n = 55) | |
| САД днем, мм рт. ст. | 167[137;173] | 152[136;172] | 2,2·10 ^{-7*} |

Table 2.

Comparative characteristics of patients of groups A and B by day SBP indicator (Mann-Whitney test)

| Indicator | Descriptive statistics of the indicator Me[xmin; xmax] | | p |
|-----------------|---|------------------|-----------------------|
| | Group A (n = 117) | Group B (n = 55) | |
| Day SBP, mm Hg. | 167[137;173] | 152[136;172] | 2.2·10 ^{-7*} |

Таблица 3.

Структура обследованных пациентов по уровню гипертонии при проведении СМАД (критерий углового преобразования Фишера)

| Время суток | Уровень гипертонии по программе DABL® | Количество наблюдений, % (чел.) | | p |
|-------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------|
| | | контингент А (n = 117) | контингент Б (n = 55) | |
| День | пограничные значения | 6 (7) | 16 (9) | 0,039* |
| | мягкая | 20 (24) | 40 (22) | 0,011* |
| | умеренная | 54 (63) | 35 (19) | 0,022* |
| | тяжелая | 20 (23) | 9 (5) | 0,062 |

Table 3.

Structure of the examined patients by the level of hypertension during 24-hour blood pressure monitoring (Fischer's angular transformation criterion)

| Time of day | Hypertension level according to DABL® | Number of examinations, % (patients) | | p |
|-------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------|--------|
| | | Group A (n = 117) | Group B (n = 55) | |
| Day | Breakpoint value | 6 (7) | 16 (9) | 0,039* |
| | Mild | 20 (24) | 40 (22) | 0,011* |
| | Moderate | 54 (63) | 35 (19) | 0,022* |
| | Severe | 20 (23) | 9 (5) | 0,062 |

днем позволяющие рассматривать FGF 21 ранним маркером сердечно-сосудистых заболеваний и как следствие преждевременного старения ПС у лиц молодого и среднего возраста.

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

- Kuznik B.I., Khavinov V. Kh., Linkova N.S., Ry'jak G.A., Sall' T.S., Trofimova S.V. Factory rosta fibroblastov FGF19, FGF 21, FGF23 kak endocrinnyye regulatory fiziologicheskikh funktsiy i geroprotectors. Epigeneticheskie mekhanizmy regulyazii [Growth factors of fibroblasts FGF19, FGF21, FGF23 as endocrine regulators of physiological functions and geroprotectors. Epigenetic regulatory mechanisms]. *Uspehi sovrem biologii*, 2017, vol. 137, no. 1, pp. 84-99. (in Russian).
- An S.Y., Lee M.S., Yi S.A., Ha E.S., Han S.J., Kim H.J., Kim D.J., Lee K.W. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2012, vol. 96, no. 2, pp. 196-203. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.004.
- Lin Z., Wu Z., Yin X., Liu Y., Yan X., Lin S., Xiao J., Wang X., Feng W., Li X. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 12, p. e15534. doi:10.1371/journal.pone.0015534.
- Zagarskikh E.Yu., Proshchay G.A., Vorokhobina N.V. Faktor rosta fibroblastov-21 kak marker prezhdevremennogo stareniya u muzhchin molodogo i srednego vozrasta [Fibroblast growth factor 21 as a marker of premature aging in young and middle-aged men with type 2 diabetes]. *Urologiya*, 2018, no. 1, pp. 92-95. (in Russian).
- Kurnikova A.A., Shukshina L.M., Shukshin D.V. Vozrastnoy androgenny deficit u bol'nykh sacharnym diabetom 2 tipa, vzaimosvyez s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami [Age-related androgen deficiency in patients with type 2 diabetes, the relationship with cardiovascular diseases]. *Evraskardiol Jurn*, 2016, no. 3, pp. 73. (in Russian).
- Santos R.L., Silva F.B., Ribeiro R.F., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2014, vol. 18, no. 2, pp. 89-103. doi: 10.1515/hmbci-2013-0048.

Поступила 08.09.2020