

УДК 636.034:636.082+619
DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.4.314

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FGF21 (g. 940 C/T) НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА ГОЛШТИНСКОЙ ПОРОДЫ

Сафина Н.Ю. – к.б.н., с.н.с., Шакиров Ш.К. – д.с.-х.н., проф., г.н.с., Гайнутдинова Э.Р. – н.с., Фаттахова З.Ф. – к.б.н., с.н.с.; Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства ФИЦ КазНЦ РАН

Ключевые слова: ген, аллель, полиморфизм, фактор роста фибробластов 21, FGF21, обмен веществ, биохимия, сыворотка крови

Key words: gene, allele, polymorphism, Fibroblast growth factor 21, FGF21, metabolism, biochemistry, blood serum



РЕФЕРАТ

В исследовании рассмотрено влияние полиморфизма гена фактора роста фибробластов 21 (*Bos taurus* FGF21 - 940 C/T) на уровень FGF21 и биохимические показатели обмена веществ в сыворотке крови высокопродуктивных коров. Работа выполнялась в СХПК «ПЗ им. Ленина». Генотипирование ДНК 148 гол. коров голштинской породы проводили методом ПЦР-ПДРФ. В результате генетического типирования 148 гол. крупного рогатого скота идентифицированы два аллеля FGFC – 0,642 и FGFT – 0,358; и два генотипа FGFC – 28,4% (42 гол.) и FGFT – 71,6% (106 гол.). Особи с генотипом FGFTT не выявлены. Полученные данные демонстрируют, что у коров с генотипом FGF21CC уровень фермента FGF21 в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у коров гетерозиготного генотипа на 165,5 пг/мл (28,2%; $p < 0,001$). Анализ взаимосвязи полиморфизма гена FGF21 и уровня фактора роста фибробластов 21 указывает на то, что в зависимости от генотипа изменяется активность этого фермента, вследствие чего наблюдается варьирование биохимических показателей сыворотки крови крупного рогатого скота голштинской породы.

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная ветвь суперсемейства FGF (фактор роста фибробластов) регулирует различные физиологические процессы, необычные для классических FGF. Рядом исследователей семейство FGF отнесено к белкам, обладающим гепатотропными свойствами, действующим как эндокринные гормоны и отвечающим за энергетический и желчный баланс, метаболизм глюкозы и липидов, а также гомеостаз фосфатов и витамина D [3, 6].

Фактор роста фибробластов 21

(FGF21) представляет собой новый пептидный гормон. FGF21 был признан мощным метаболическим регулятором, играющим фундаментальную роль в метаболизме углеводов, белков и липидов, и энергетическом балансе. FGF21 стимулирует обменные пути, связанные с мобилизацией энергии, такие как липолиз, глюконеогенез и кетогенез.

Исследования на людях и мышах показали, что FGF21 индуцируется не только при энергетической депривации, но и в ответ на различные стрессовые стимуля-

ции, такие как стресс окружающей среды (холод), питательный стресс (голодание, недоедание, диета с высоким содержанием жиров, ожирение, недостаток аминокислот) или физические упражнения [10]. Сильная индукция FGF21, не только в печени, но также и в белой жировой ткани, происходит в ответ на несбалансированное кормление, такое как отсутствие в рационе белков, аминокислот и питание с высоким содержанием углеводов (глюкоза, фруктоза), или увеличенной доли жиров [12, 13].

Установлено, что FGF21 отвечает за биологические функции в тканях печени, поджелудочной железы и адипоцитах, поддерживает межтканевые взаимосвязи, и может выступать в качестве аутокринного/паракринного цитокина [9].

Недавние исследования показывают, что FGF21 может регулировать метаболизм у дойных коров в переходный период, поскольку высокопродуктивные лактирующие коровы обычно испытывают дефицит энергии и подвергаются различным стрессовым состояниям во время ранней фазы лактации [7]. Отрицательный энергетический баланс связан со сложными метаболическими изменениями в печени, включающими усиление экспрессии генов, участвующих в β -окислении жирных кислот, кетогенезе и глюконеогенезе [10, 16].

FGF21 обладает очевидной видовой специфичностью, и исследования FGF21 у крупного рогатого скота ограничены, по сравнению с исследованиями у людей и других млекопитающих. У дойных коров так же, как у мышей и людей, концентрация FGF21 в плазме коррелирует с концентрацией триглицеридов в печени [17, 18], что позволяет предположить, что FGF21 может быть вовлечен в развитие синдрома жировой дистрофии печени. Несколько работ сообщают о наличии взаимосвязи развития клинического кетоза в начале лактации с повышенной экспрессией FGF21 в печени и наращиванием концентрации FGF21 в плазме у молочных коров [4, 20].

Начало лактации связано с сильным

увеличением потребности молочной железы в глюкозе для выработки лактозы. Было подсчитано, что примерно 85% глюкозы всего тела млекопитающих переносится в молочную железу [5].

Ключевая функция FGF21 заключается в увеличении доступности энергетических субстратов, необходимых организму, чтобы справиться с условиями недостатка энергии или стресса [12]. В период раздоя молочные коровы находятся не только в отрицательном энергетическом балансе, но и испытывают различные виды стресса, в том числе окислительный и тепловой стресс, стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР-стресс) или воспаление [11].

Более того, повышенное содержание FGF21 в плазме в первые дни лактации могут быть связаны с высвобождением Ca^{2+} из костей, необходимого для секреции молока [10].

G. Schlege и др. (2013) сообщают о том, что FGF21 может играть роль не только в кетогенезе, но и в метаболизме мышечной ткани печени, продуктом которого является креатинин, отражающий состояние повреждения почек и мышц дойных коров [16]. Более низкие концентрации азота, мочевины и креатинина указывают на высокую эффективность использования белка, а повышенные значения могут свидетельствовать о резком усилении катаболизма белка. Результаты показали, что FGF21 обладает способностью повышать эффективность использования протеина [8]. Недавние экспериментальные исследования продемонстрировали, что содержание FGF21 быстро увеличивалось в послеродовом периоде, а затем сохранялось на более низком уровне в течение стельности [14, 17].

Ученые пришли к выводу, что фактор роста фибробластов 21 может быть диагностическим параметром при оценке и вспомогательной диагностике изменений состояния энергетического метаболизма, а измерение уровня и экспрессии FGF21 в печени и сыворотке крови будет иметь существенное клиническое значение.

Ген фактор роста фибробластов 21

(Fibroblast growth factor 21, FGF21) локализован на BTA18 (NC_037345.1 [55382075..55384706]), содержит 2 интрона и 3 экзона и имеет длину 2632 п.о. Х.-М. Sun и др. (2013), изучавшие несколько различных китайских популяций, установили, что полиморфизм во 2 интроне (g.940C>T) гена FGF21 оказывает влияние на живую массу крупного рогатого скота, энергетический баланс и липидный обмен [19].

К сожалению, в зарубежной и отечественной литературе недостаточно сведений, посвященных изучению физиологического эффекта и функций FGF21, оказываемым на крупный рогатый скот. Расширение знаний о роли FGF21 имеет теоретическую и практическую значимость для разработки стратегий улучшения обмена веществ и здоровья молочных коров, раскрытия их генетического потенциала, что приведет к большей рентабельности в молочной отрасли.

Ранее нами были проведены лабораторные эксперименты по исследованию полиморфизма гена фактора роста фибробластов 21 (g. 940 C/T), определена частота встречаемости отдельных аллелей и генотипов в поголовье голштинского скота отечественной селекции Республики Татарстан [3].

Цель работы – исследовать связь между генетическим полиморфизмом гена *Bos taurus* FGF21 (g.940C>T) с биохимическими показателями обмена веществ в сыворотке крови голштинского скота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования на 60-й день лактации в пробирки двух видов (с антикоагулянтом и без него) были отобраны пробы цельной крови 148 коров голштинской породы СХПК «Племенной завод им. Ленина» Атнинского района Республики Татарстан. Лабораторная часть опыта велась в отделе физиологии, биохимии, генетики и питания животных ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН.

Биохимический анализ сыворотки крови проводился на полуавтоматическом анализаторе SINNOWA BS-3000M (Китай) по общепринятым методикам.

Уровень фермента фактора роста фибробластов 21 измеряли методом ИФА на анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Scientific, США), с использованием комплекта реагентов ELISA KIT (БиоХимМак, Россия) согласно инструкции производителя. Экстракцию ДНК осуществляли посредством готового набора «АмплиПрайм» ДНК-Сорб В (НексБио, Россия). Аллельный полиморфизм (g.940C>T) во 2-м интроне гена FGF21 выявляли методом полимеразной цепной реакции [3, 19].

Частоты аллелей и генотипов исследуемой породы оценивали по стандартной методике Е.К. Меркурьевой (1983) [2]. Равновесие Харди-Вайнберга было протестировано на основе отношения количества наблюдаемого и экспериментального распределения аллелей локуса –940С/Т гена FGF21. Статистически значимые различия между группами определяли с применением критерия t-Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ генетического разнообразия показал, что в популяции скота по локусу g.940 C>T гена FGF21 преобладал генотип ТС – 71,6%, а генотип ТТ и вовсе отсутствовал. Носители гомозиготного генотипа СС имели долю 28,4% от общего оцененного поголовья. Ранжирование аллелей Т и С составило соответственно 0,358 и 0,642. В ожидаемом распределении наблюдается увеличение гомозиготности, за счет снижения количества гетерозиготных особей на 25,6%.

В ранее проведенных исследованиях Х.-М. Sun и др. (2013) отмечалось значительное доминирование аллеля С над аллелем Т гена FGF21 (g.940 C>T). По отдельным группам пород аборигенного скота разница между аллелями С и Т варьирует от 38,2 до 98,5 % [19]. В одной из субпопуляций, как и в нашем случае, животные с генотипом ТТ отсутствовали. По остальным 4-м китайским стадам количество особей ТТ-типа не превышало 6,4%.

Для каждого установленного генотипа животных был проведен биохимический анализ проб сыворотки крови по показа-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови коров с разными генотипами гена FGF21

Показатели	Генотипы гена <i>FGF21</i> (M±m)	
	СС (n = 42)	ТС (n = 106)
Фактор роста фибробластов 21, пг/мл	587,3±8,4***	421,8±9,9
Холестерол, ммоль/л	4,32±0,01	4,31±0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,093±0,002***	0,075±0,002
Креатинин, мкмоль/л	86,50±1,82***	78,30±0,98
Глюкоза, ммоль/л	2,52±0,03***	2,40±0,02
АсАТ, Ед/л	101,50±3,95	143,30±3,24***
АлАТ, Ед/л	31,30±0,35	31,90±0,48
Общий белок, г/л	85,70±0,46	90,90±0,42***
Альбумины, ммоль/л	0,61±0,01	0,63±0,01
Са, ммоль/л	2,16±0,05*	2,01±0,05
Р, ммоль/л	1,81±0,02	1,87±0,01**

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

телям белкового, липидного, ферментного обмена, а также минерального состава, и иммуноферментный анализ содержания FGF 21 (Табл. 1).

Полученные результаты демонстрируют, что у коров с генотипом СС уровень FGF21 в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у коров гетерозиготного генотипа на 165,5 пг/мл (28,2%; $p < 0,001$). Судя по литературным данным [11, 17], свидетельствующим о том, что при энергодифците уровень FGF21 имеет тенденцию к увеличению, следует, что особи с генотипом ТС, имеющие этот показатель ниже, способны ингибировать стресс и облегчить стабилизацию обмена веществ, по сравнению с гомозиготными животными.

Другими словами, при улучшенном метаболизме, содержание FGF21 в сыворотке крови снижается, а при состоянии отрицательного энергетического баланса – повышается и действует как регулятор обмена веществ.

Биохимические показатели липидного обмена – холестерол и триглицериды имеют тенденцию к увеличению у коров с генотипом СС. Если в отношении холестерола различие незначительное 0,01 ммоль/л, то триглицериды на 0,018 ммоль/л (19,4%; $p < 0,001$) выше у сверст-

ниц с генотипом СС. Авторы, изучавшие молочный скот в разные периоды лактации, и отмечавшие, что FGF21 регулирует использование запаса липидов, наблюдали противоречивую картину корреляции уровня FGF21 с содержанием триглицеридов – как положительную [16-18], так и отрицательную [8].

Уровень креатинина в группе коров с генотипом СС на 8,20 мкмоль/л (9,5%; $p < 0,001$) превышал этот показатель, чем тот, что был получен у особей с генотипом ТС. Похожие результаты получены в исследованиях G. Schlegel и др. (2013) [16]. Хотя имеются сведения об обратной зависимости – вследствие увеличения в сыворотке крови FGF21 так же отмечается спад креатинина у дойных коров [8].

По свидетельству одних авторов при увеличении уровня FGF21 наблюдается снижение глюкозы [17], другие в это время наблюдают ее рост [5, 16], в работе третьих сказано о следующей зависимости – в результате уменьшения содержания FGF21 падает и уровень глюкозы в сыворотке крови коров [8]. Наши данные согласуются с первым вариантом: у животных СС-типа, имеющих высокий показатель FGF21, глюкоза на 0,2 ммоль/л (4,8%; $p < 0,001$) выше, чем у коров с генотипом ТС, в крови которых содержание FGF21 было изначально ниже.

При рассмотрении уровня АсАТ и АлАТ в сыворотке крови опытных групп установлено, что эти показатели слегка выше физиологической нормы у особей с генотипом ТС. Статистически значимая разница, по сравнению с животными гомозиготного генотипа СС по ферменту аспаратаминотрансфераза составила 41,8 Ед/л (29,2%; $p < 0,001$), а по аланинаминотрансферазе – 0,60 Ед/л. Полученный результат подтверждает ранее опубликованные данные зарубежных ученых [8]. Однако К.М. Schoenberg и др. (2011) ассоциировали увеличение АсАТ с возрастом FGF21 по итогам анализов крови голштинского скота [17]. Они же утверждают, что в этом случае зафиксировано повышение общего белка и альбумина.

Как известно, после отела из-за резкого увеличения синтеза молока из костной ткани происходит вымывание кальция [15]. В нашем эксперименте коровы обоих генотипов имеют близкие к референсным (2,1-2,8 ммоль/л) значения содержания кальция в крови: СС – $2,16 \pm 0,05$ ммоль/л и ТС – $2,01 \pm 0,05$ ммоль/л. Показатель первой группы на 0,15 ммоль/л (6,9%; $p < 0,05$) превосходит уровень Са второй группы животных.

Коровы обоих генотипов характеризовались нормальным, по физиологическим меркам, уровнем фосфора в сыворотке крови. Однако, содержание фосфора в крови животных генотипа ТС превосходило на 0,06 ммоль/л (3,2%; $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем сверстниц с генотипом СС. Недостаток этого элемента в организме может привести к нарушению обмена веществ, а так же оказать негативное влияние на репродуктивные качества коров.

Соотношение Са:Р для особей с генотипом СС составило 1,93:1, а для животных-носителей ТС генотипов – 1,07:1, что является незначительно ниже физиологической нормы лактирующих коров 1,5-2,0:1,0.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенных исследований образцов крови методом ПЦР-ПДРФ идентифицированы два генотипа СС и ТС, и

два аллеля – С и Т в 2-м интроне гена FGF21 – Xba I (g.940 C/T). Анализ взаимосвязи полиморфизма гена FGF21 и уровня фактора роста фибробластов 21 указывает на то, что в зависимости от генотипа изменяется активность этого фермента, вследствие чего наблюдается варьирование биохимических показателей сыворотки крови крупного рогатого скота голштинской породы.

*Статья подготовлена в рамках государственного задания: Экологогенетические подходы к созданию и сохранению ресурсов растений и животных, расширению их адаптивного потенциала и биоразнообразия, разработка берегающих агротехнологий с целью повышения устойчивости производства высококачественной продукции, достижения безопасности для здоровья человека и окружающей среды. Номер регистрации: 122011800138-7.

THE EFFECT OF FGF21 GENE POLYMORPHISM (g. 940C/T) ON BIOCHEMICAL METABOLIC PARAMETERS IN BLOOD SERUM OF HOLSTEIN CATTLE

Safina N Yu – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Shakrov Sh K – Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Chief Researcher, Gaynutdinova E R – Researcher, Fattakhova Z F – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher Tatar Scientific Research Institute of Agriculture “Kazan Scientific Center of Russia Academy of Sciences”, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

The study examined the effect of polymorphism of the fibroblast growth factor 21 gene (*Bos taurus* FGF21 g.940 C/T) on the level of FGF21 and biochemical metabolic parameters in blood serum of high-producing cows. DNA genotyping of 148 animals of Holstein cows was performed by a PCR-RFLP method. As a result of genotyping, two FGFC – 0.642 and FGFT – 0.358 alleles as well as two FGFC – 28.4% (42 animals) and FGFTC – 71.6% (106 animals) genotypes were identified. Individuals with the FGFTT genotype were not identified. The obtained data show that the seroen-

zyme FGF21 level is statistically significantly higher in cows with the FGF21CC genotype than in cows of the heterozygous genotype by 165.5 pg/ml (28.2%; $p < 0.001$). Analysis of the association between the polymorphism of the FGF21 gene and the level of fibroblast growth factor 21 suggests that the activity of this enzyme changes depending on the genotype, as a result of which there is a variation in serum biochemical parameters of Holstein cattle.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузник, Б.И. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции / Б.И. Кузник, В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова и др. // Успехи современной биологии. – 2017. – Том 137. № 1. – С. 84–99.
2. Меркурьева, Е.К. Генетика с основами биометрии / Е.К. Меркурьева, Г.Н. Шангин-Березовский. – М.: Колос, 1983. – 400с.
3. Сафина, Н.Ю. Идентификация полиморфизма гена FGF21 в татарстанской популяции крупного рогатого скота голштинской породы / Н.Ю. Сафина, Ш.К. Шакиров, Э.Р. Гайнутдинова и др. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2020. – Т 242(II). – С. 149–153. DOI 10.31588/2413-4201-1883-242-2-149-153
4. Akbar, H. Alterations in hepatic FGF21, co-regulated genes, and upstream metabolic genes in response to nutrition, Ketosis and Inflammation in Peripartal Holstein Cows / H. Akbar, F. Batistel, J.K. Drackley et al. // PLoS One. – 2015. – 10(10): e0139963. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139963> (Дата обращения: 18.04.2022).
5. Bell, A.W. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation / A.W. Bell // Journal of Animal Science. – 1995. – Vol. 73. – P. 2804–2819. <https://doi.org/10.2527/1995.7392804x>
6. Boettcher, B.R. Nucleic acids encoding FGF21-FC function proteins / B.R. Boettcher, Sh.L. Caplan, D.S. Daniels et al. // Patent No: US 011129874B2, Sep. 28, 2021.
7. Cardoso, F.C. Symposium review: nutrition strategies for improved health, production, and fertility during the transition period / F.C. Cardoso, K.F. Kalscheur, J.K. Drackley // Journal of Dairy Science. – 2020. – Vol. 103. – P. 5684–5693. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17271>
8. Chen, Yu. Effects of exogenous Fibroblast Growth Factor-21 on characteristic parameters related to energy metabolism in dairy cows / Yu. Chen, Q. Wu, Y. Gao et al. // Medycyna Weterynaryjna. – 2019. – Vol. 75 (12). – P. 738–743. DOI: <dx.doi.org/10.21521/mw.6343>
9. Coskun, T. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice / T. Coskun, H.A. Bina, M.A. Schneider et al. // Endocrinology. 2008. Vol. 149. P. 6018–6027.
10. Eder, K. Fibroblast growth factor 21 in dairy cows: current knowledge and potential relevance / K. Eder, D.K. Gessner, R. Ringseis // Journal of Animal Science and Biotechnology. – 2021. 12, Article number: 97. <https://doi.org/10.1186/s40104-021-00621-y>
11. Gessner, D.K. Up-regulation of endoplasmic reticulum stress induced genes of the unfolded protein response in the liver of periparturient dairy cows / D.K. Gessner, G. Schlegel, R. Ringseis et al. // BMC Veterinary Research. – 2014. – Vol. 10, Article number: 46. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-46>
12. Kim, K.H. FGF21 as a stress hormone: the roles of FGF21 in stress adaptation and the treatment of metabolic diseases / K.H. Kim, M.S. Lee // Diabetes & Metabolism Journal. – 2014. – Vol. 38. – P. 245–251. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.245>
13. Martínez-Garza, Ú. Fibroblast growth factor 21 and the adaptive response to nutritional challenges / Ú. Martínez-Garza, D. Torres-Oteros, A. Yarritu-Gallego et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20(19), Article number: 4692. <https://doi.org/10.3390/ijms20194692>
14. Osorio, J.S. Effect of the level of maternal energy intake prepartum on immunomet-

- abolic markers, polymer phonuclear leukocyte function, and neutrophil gene network expression in neonatal Holstein heifer calves / J.S. Osorio, E. Trevisi, M.A. Ballou // *Journal of Dairy Science*. – 2013. – Vol. 96. – P. 3573–3587.
- 15.Owen, B.M. FGF21 contributes to neuroendocrine control of female reproduction / B.M. Owen, A.L. Bookout, X. Ding et al. // *Nature Medicine*. 2013. – Vol. 19. – P. 1153–1156. <https://doi.org/10.1038/nm.3250>
- 16.Schlegel, G. Expression of fibroblast growth factor 21 in the liver of dairy cows in the transition period and during lactation / G. Schlegel, R. Ringseis, J. Keller et al. // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition (Berl)*. – 2013. – Vol. 97(5). – P. 820–829. doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01323.x
- 17.Schoenberg, K.M. Plasma FGF21 is elevated by the intense lipid mobilization of lactation / K.M. Schoenberg, S.L. Giesy, K.J. Harvatine et al. // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152. – P. 4652–4661. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1425>
- 18.Shen, Y. Exploration of serum sensitive biomarkers of fatty liver in dairy cows / Y. Shen, L. Chen, W. Yang et al. // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, Article number: 13574. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31845-0>
- 19.Sun, X.-M. Two novel intronic polymorphisms of bovine FGF21 gene are associated with body weight at 18 months in Chinese cattle / X.-M. Sun, M.-X. Li, A.-M. Li et al. // *Livestock Science*. – 2013. – Vol. 155 (1). – P. 23-29. DOI:10.1016/j.livsci.2013.03.023
- 20.Wang, J. Serum hepatokines in dairy cows: periparturient variation and changes in energy-related metabolic disorders / J. Wang, X. Zhu, G. She et al. // *BMC Veterinary Research*. – 2018. – Vol. 14(1), Article number: 236. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1560-7>
- REFERENCES**
- 1.Kuznik, B.I. Growth Factors of Fibroblasts FGF19, FGF21, FGF23 as Endocrine Regulators of Physiological Functions and Geroprotectors. Epigenetic Regulatory Mechanisms / B.I. Kuznik, V.Kh. Khavinson, N.S. Linkova [et al.] [*Успехи современной биологии*]. 2017;137(1):84–99. [In Russ.]
- 2.Merkureva EK., Shangin-Berezovsky GN, Genetics with the fundamentals of biometrics Moskow: Kolos. 1983:400. [In Russ.]
- 3.Safina NYu, Shakirov ShK, Gaynutdinova ER, Zinnatova FF, Identification of FGF21 gene polymorphism in Holstein cattle population of Tatarstan [*Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*]. 2020;242(II):149–153. doi 10.31588/2413-4201-1883-242-2-149-153 [In Russ.]
- 4.Akbar H, Batistel F, Drackley JK, Looor JJ, Alterations in Hepatic FGF21, Co-Regulated Genes, and Upstream Metabolic Genes in Response to Nutrition, Ketosis and Inflammation in Periparturient Holstein Cows. *PLoS ONE*. 2015;10(10): e0139963. doi 10.1371/journal.pone.0139963
- 5.Bell AW, Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation *Journal of Animal Science*. 1995;73:2804–2819. doi 10.2527/1995.7392804x
- 6.Boettcher BR, Caplan ShL, Daniels DS, Hamamatsu N, Licht S, Weldon SC, Nucleic acids encoding FGF21-FC function proteins Patent No: US 011129874B2, 2021 Sep; 28 p.
- 7.Cardoso FC, Kalscheur KF, Drackley JK, Symposium review: nutrition strategies for improved health, production, and fertility during the transition period *Journal of Dairy Science*. 2020;103:5684–5693. doi 10.3168/jds.2019-17271
- 8.Chen Yu, Wu Q, Gao Y, Zhang H, Dong Zh, Li R, Xu Ch, Effects of exogenous Fibroblast Growth Factor-21 on characteristic parameters related to energy metabolism in dairy cows *Med. Veter*. 2019;75(12):738-743. doi dx.doi.org/10.21521/mw.6343
- 9.Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE, Kharitonov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008 Dec;149(12):6018-27. doi 10.1210/en.2008-0816
- 10.Eder K, Gessner DK, Ringseis R, Fibroblast growth factor 21 in dairy cows: current knowledge and potential relevance *Journal of Animal Science and Biotechnology*.

- 2021;12:97. doi 10.1186/s40104-021-00621-y
- 11.Gessner DK, Schlegel G, Ringseis R, Schwarz FJ, Eder K, Up-regulation of endoplasmic reticulum stress induced genes of the unfolded protein response in the liver of periparturient dairy cows BMC Vet Res. 2014 Feb;10:46. doi 10.1186/1746-6148-10-46
- 12.Kim KH, Lee MS, FGF21 as a stress hormone: the roles of FGF21 in stress adaptation and the treatment of metabolic diseases Diabetes & Metabolism Journal. 2014;38:245–251. doi 10.4093/dmj.2014.38.4.245
- 13.Martínez-Garza Ú, Torres-Oteros D, Yarritu-Gallego A, Marrero PF, Haro D, Relat J, Fibroblast Growth Factor 21 and the Adaptive Response to Nutritional Challenges International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(19):4692. doi 10.3390/ijms20194692
- 14.Osorio JS, Trevisi E, Ballou MA, Effect of the level of maternal energy intake prepartum on immunometabolic markers, polymer phonuclear leukocyte function, and neutrophil gene network expression in neonatal Holstein heifer calves Journal of Dairy Science. 2013;96:3573–3587.
- 15.Owen B, Bookout A, Ding X, Lin VY, Atkin SD, Gautron L, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ, FGF21 contributes to neuroendocrine control of female reproduction. Nat Med. 2013;19:1153–1156. doi 10.1038/nm.3250
- 16.Schlegel G, Ringseis R, Keller J, Schwarz FJ, Windisch W, Eder K, Expression of fibroblast growth factor 21 in the liver of dairy cows in the transition period and during lactation Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition (Berl). 2013 Oct;97(5):820–829. doi 10.1111/j.1439-0396.2012.01323.x
- 17., Schoenberg KM, Giesy SL, Harvatine KJ, Waldron MR, Cheng C, Kharitonenko Av, Boisclair YR, Plasma FGF21 is elevated by the intense lipid mobilization of lactation Endocrinology. 2011 Dec;152(12):4652–4661. doi 10.1210/en.2011-1425
- 18.Shen Y, Chen L, Yang W, Wang Zh, Exploration of serum sensitive biomarkers of fatty liver in dairy cows Scientific Reports. 2018;8:13574. doi 10.1038/s41598-018-31845-0
- 19.Sun X-M, Li M-X, Li A-M, Lan X-Y, Lei Ch-Zh, Ma W, Hua L, Wang J, Hu Sh-R, Chen H, Two novel intronic polymorphisms of bovine FGF21 gene are associated with body weight at 18 months in Chinese cattle Livestock Science. 2013 July;155(1):23-29. doi 10.1016/j.livsci.2013.03.023
- 20.Wang J, Zhu X, She G, Kong Y, Guo Y, Wang Z, Liu G, Zhao B, Serum hepatokines in dairy cows: periparturient variation and changes in energy-related metabolic disorders BMC Vet Res. 2018 Aug 13;14(1):236. doi 10.1186/s12917-018-1560-7