

Связь полиморфизмов гена рецептора витамина D с ожирением и воспалительной реакцией
Бородич Т.С.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Association of vitamin D receptor polymorphisms with obesity and inflammatory reactions

Borodich T.S.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russia 117036

DOI: 10.14341/OMET2014364-65

Ожирение является сложным заболеванием, которому подвержено более 500 миллионов человек во всем мире и заболеваемость которым существенно увеличилась за последние 3 десятилетия. Распространенность этого заболевания отличается в различных частях мира и максимальна в таких странах, как Саудовская Аравия, где 34% взрослого населения страдают ожирением. Ожирение связано с преждевременной смертью в связи с повышенным риском целого ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистые заболевания, и коррелирует с постоянной степенью воспаления. Патогенез этого заболевания сложен и включает в себя генетические и экологические факторы, которые еще не полностью изучены. Витамин D является хорошим кандидатом для изучения его роли в ожирении, о чем свидетельствуют эпидемиологические, генетические и метаболические данные. Действие этого витамина связано с рецептором витамина D (VDR), участием в костно-минеральном гомеостазе и регуляции клеточного цикла. Одно из основных доказательств роли рецептора витамина D (VDR) в ожирении было получено из исследований на мышах, у которых VDR в адипоцитах более выражен, чем у человека, и приводит к заметному уменьшению расхода энергии и индукции ожирения, кроме того, будучи вовлеченным в патогенез ожирения — модулирует воспаление. В исследовании *in vitro* показано, что агонисты VDR снижают провоспалительную продукцию цитокинов человеческими мононуклеарными клетками крови, и что предварительная обработка клеток крыс 1,25(OH)2D3 ингибирует высокий уровень глюкозы и липополисахаридов (LPS), индуцирует фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), а также продукцию опухолевого фактора роста бета (TGF- β).

Для изучения механизмов, лежащих в основе предложенной роли комплекса витамина D/рецепторов витамина D (VDR) в патогенезе ожирения, были выполнены генетические и иммунологические анализы у тучных и не страдающих ожирением лиц без других сопутствующих хронических заболеваний. В исследование были включены пациенты, жители Саудовской Аравии, 891 человек: 402 из них (45%) (239 мужского пола, 163 женского пола, средний возраст: $42,7 \pm 10,4$) были с выраженным ожирением

(ИМТ ≥ 30 кг/м²) и 489 (263 мужского пола, 226 женского пола, средний возраст $36,4 \pm 15,2$) — без ожирения. Группа из 87 исследуемых (47 мужского пола и 37 женского пола, средний возраст $34,87 \pm 13,1$) были классифицированы как пациенты с избыточной массой тела (ИМТ = $25-29,9$ кг/м²).

Рецепторы витамина D (VDR) SNPs (rs731236, rs1544410, rs7975232) оценивали с использованием заранее разработанных TaqMan проб (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) по методу ПЦР в реальном времени. Контрольные образцы, представляющие все возможные генотипы и отрицательный контроль, были включены в каждую реакцию. Воспалительный путь анализировали с помощью метода ПЦР, концентраций цитокинов и липополисахаридов плазмы по методу ИФА.

По данным анализам VDR rs731236(G) и VDR rs1544410(T) были положительно связаны с ИМТ и ожирением, независимы от возраста и пола ($p=0,009$, $\beta=0,086$ и $p=0,028$, $\beta=0,072$, соответственно). Гаплотип, ассоциированный с ожирением, оценивали по распределению гаплотипов VDR у пациентов с ожирением и без. По данным исследования выявлено, что гаплотип VDR GTA (rs731236(G), rs1544410(T), rs7975232 (A)) чаще встречался у тучных лиц, в то время как дополнительный гаплотип ACC (rs731236 (A), rs1544410(C), rs7975232(C)) был более распространенным у худых исследуемых. Статистически значимая связь была обнаружена между гаплотипом VDR GTA, который был связан с более высоким риском ожирения и более высоким ИМТ. В то время как гаплотип ACC был в значительной степени связан с отсутствием ожирения у людей и с более низким уровнем ИМТ у тучных исследуемых. Повышение экспрессии генов в пределах воспалительной реакции наблюдалось в пациентов с GTA без ожирения, а также одновременно у лиц с ACC и GTA, страдающих ожирением, но была более выражена у тучных людей с гаплотипом GTA, что было дополнительно подтверждено с помощью метода ИФА (продукция IL1 β , IL6, TNF и IL18 с помощью липополисахарид-стимулированных РВМС значительно увеличилась ($p < 0,05$) у лиц страдающих ожирением, носителей данного гаплотипа). У лиц с ожирением, носителей гаплотипа GTA VDR, показаны более высокие концентрации липополисахаридов в плазме (маркер

изменения проницаемости кишечного барьера), чем у пациентов с ожирением с гаплотипом ACC ($p < 0,05$), что свидетельствует о корреляции между ожирением и микробной транслокацией, которая может быть ответственна за поддержание воспалительного состояния на системном уровне.

В попытке оценить сложные отношения между комплексом витамина D/VDR, болезнями обмена веществ и воспалением, были выполнены данные генетические и иммунологические анализы на группе лиц из когорты Эр-Риядна, Саудовской Аравии. Результаты этих анализов показали, что полиморфизмы VDR коррелируют с развитием ожирения. Кроме того, могут быть определены гаплотипы VDR, которые связаны со статистическим

увеличением или уменьшением риска ожирения и с более высоким или низким уровнем ИМТ. Примечательно, что гены, которые являются частью воспалительного комплекса, и цитокины, которые являются конечными продуктами активации такого комплекса, значительно повышены в клетках носителей гаплотипа VDR, что связано с повышенным риском ожирения и более высоким уровнем ИМТ, также повышающими концентрацию липополисахаридов в плазме и снижающими экспрессию VDR. Понимание механизмов, лежащих в основе воспаления, связанного с ожирением, могло бы способствовать идентификации новых терапевтических стратегий для предотвращения или лечения этого метаболического состояния.

Реферат по материалам статьи

Al-Daghri NM, Guerini FR, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM3, Draz HM, Agliardi C, Costa AS, Saulle I, Mohammed AK, Biasin M, Clerici M. Vitamin d receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammosome activity. PLoS One. 2014 Jul 14;9(7):e102141. doi: 10.1371/journal.pone.0102141.