

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ХЕМОКИНОВ, ИХ РЕЦЕПТОРОВ, ГЕНОВ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ГЕНА CD4 ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН

Кочетова О.В., Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Викторова Т.В.

*ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», г. Уфа,
Республика Башкортостан, Россия*

Резюме. В настоящей работе была исследована частота генотипов и аллелей генов хемокинов (*CXCL12* rs1801157, *CCL2* rs1024611), рецепторов хемокинов (*CCR5* del32, *CX3CR1* rs3732378), гена белков острой фазы воспаления *SAA* rs1136743 и гена *CD14* rs2569190 у женщин-татарок из Республики Башкортостан, страдающих ожирением и избыточной массой тела.

Группу пациенток составили неродственные между собой женщины с ожирением ИМТ ≥ 30 кг/м² (n = 225), женщины с избыточной массой тела ИМТ 25,0–29,9 кг/м² (n = 184) и женщины контрольной группы (n = 327) ИМТ < 25,0 кг/м². Генотипирование выполнено методом ПЦР-ПДРФ анализа. Группы пациенток и контроля отличались по таким показателям, как масса тела (p = 0,00001), уровень индекса массы тела (p = 0,001) и уровень глюкозы натощак (p = 0,0001).

При проведении исследования была выявлена ассоциация с ожирением генотипов *AG-AA* (p = 0,007) и аллеля *A* (p = 0,003) полиморфного локуса rs3732378 гена *CX3CR1* и генотипа *TT* (p = 0,027) и аллели *T* (p = 0,021) полиморфного локуса rs1136743 гена *SAA*. Показано, что генотип *AA* полиморфного локуса rs3732378 гена *CX3CR1* ассоциирован с повышенной массой тела (p = 0,002) и повышенным уровнем ИМТ (p = 0,018); генотип *GG* полиморфного локуса rs1024611 гена *CCL2* ассоциирован с повышенным уровнем глюкозы натощак (p = 0,001).

На основе клинико-генетических данных и с использованием логистической регрессии выявлены статистически значимые различия, позволяющие прогнозировать развитие ожирения у женщин-татарок.

Ключевые слова: ожирение, генетические маркеры, хемокины, рецепторы хемокинов, воспаление

Адрес для переписки:

*Кочетова Ольга Владимировна
ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского
научного центра Российской академии наук»
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,
пр. Октября, 71.
Тел.: 8 (917) 428-12-02.
E-mail: Olga_MK78@mail.ru*

Address for correspondence:

*Kochetova Olga V.
Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center
450054, Russian Federation, Bashkortostan Republic, Ufa,
October Prospect, 71.
Phone: 7 (917) 428-12-02.
E-mail: Olga_MK78@mail.ru*

Образец цитирования:

*О.В. Кочетова, Л.З. Ахмадишина, Г.Ф. Корытина,
Т.В. Викторова «Анализ полиморфных вариантов генов
хемокинов, их рецепторов, генов белков острой фазы
воспаления и гена CD4 при формировании ожирения
у женщин» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5.
С. 739–746. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-739-746
© Кочетова О.В. и соавт., 2018*

For citation:

*O.V. Kochetova, L.Z. Akhmadishina, G.F. Korytina,
T.V. Victorova “Gene polymorphism analysis of chemokines,
chemokine receptors, acute phase proteins, and CD14 in
female obesity development”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 739–746.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-739-746
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-739-746*

GENE POLYMORPHISM ANALYSIS OF CHEMOKINES, CHEMOKINE RECEPTORS, ACUTE PHASE PROTEINS, AND CD14 IN FEMALE OBESITY DEVELOPMENT

Kochetova O.V., Akhmadishina L.Z., Korytina G.F., Victorova T.V.

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center, Ufa, Bashkortostan Republic, Russian Federation

Abstract. In the present study, we have investigated frequency of genotypes and functional alleles of genes encoding chemokines (*CXCL12* rs1801157, *CCL2* rs1024611), chemokine receptors (*CCR5* del32, *CX3CR1* rs3732378), acute phase proteins *SAA* rs1136743, and *CD14* rs2569190 polymorphisms among Tatar obese or overweight women from the Republic of Bashkortostan.

The group of patients comprised unrelated women with obesity (BMI ≥ 30 kg/m², n = 225), females with overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m², n = 184), and control group of women (n = 327) BMI < 25.0 kg/m². Genotyping was performed by PCR-RFLP analysis. Patients and controls differed in such parameters as body weight (p = 0.00001), BMI level (p = 0.001) and fasting glucose level (p = 0.0001).

An association was revealed between obesity and *AG-AA* genotypes (p = 0.007) and *A* allele (p = 0.003) of polymorphic locus rs3732378 of *CXCR1* gene, as well as *TT* genotype (p = 0.027) and *T* allele (p = 0.021) of polymorphic locus rs1136743 of *SAA* gene. It has been shown that the *AA* genotype of polymorphic locus rs3732378 of the *CX3CR1* gene is associated with increased body weight (p = 0.002) and elevated BMI (p = 0.018); the *GG* genotype of polymorphic locus rs1024611 of the *CCL2* gene is associated with elevated fasting glucose level (p = 0.001).

As based on clinical and genetic data and using logistic regression, some statistically significant differences were revealed, which allow to predict development of obesity in Tatar women.

Keywords: obesity, genetic markers, chemokines, chemokine receptors, inflammation

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Работа получила частичную финансовую поддержку РГНФ и РФФИ р_ Поволжье и программу поддержки биоресурсных коллекций ФАНО.

Введение

Многочисленные исследования последних лет показали значительную роль хронического низкоинтенсивного воспаления жировой ткани в развитие ожирения. Воспаление жировой ткани (ВЖТ) принимает участие в формировании избыточной массы тела, сахарного диабета 2 типа (СД2), метаболического синдрома (МС) и других осложнений. Жировая ткань (ЖТ) секретирует молекулы, регулирующие широкий спектр метаболических и иммунных процессов [1]. Питательные вещества, поступающие в большом количестве, запасаются в жировой ткани, это обуславливает увеличение объема клеток адипоцитов и развитию окислительного стресса, приводящего к воспалению. Непосредственно в жировой ткани наблюдаются реакции, присущие воспалению: инфильтрация нейтрофилами, лимфоцита-

ми, макрофагами, секреция хемокинов и молекул адгезии, преобразование моноцитов в макрофаги. Так поддерживается высокий воспалительный фон в жировой ткани и в организме в целом. Наибольшее значение в этом случае придается хемокину MCP-1 или CCL2. Рядом авторов было установлено повышение уровня CCL2 у больных сахарным диабетом 2 типа и выявлена роль полиморфных вариантов гена *CCL2* в механизмах инсулиновой резистентности [4]. У мышей с таргентной делецией гена *CCL2* или его рецептора наблюдается сниженное количество макрофагов в ЖТ, тогда как повышенная экспрессия гена *CCL2* приводит к повышению макрофагов в ЖТ. Доказано, что выраженность этого воспаления строго коррелирует со степенью ожирения. Позже было показано, что в жировой ткани продуцируется большое число различных хемокинов *CCL2*, *CCL3*, *CCL5*, *CCL7*, *CCL8*, *CCL11*, а также происходит активация рецепторов хемокинов *CCR1*, *CCR2*, *CCR3*, *CCR5* [1].

Известно, что некоторые нуклеотидные полиморфизмы могут увеличивать или уменьшать транскрипционную активность гена. Выявление

данных о распределении полиморфных вариантов генов, продукты которых принимают участие в патогенезе низкоинтенсивного хронического воспаления, является актуальным. Имеющиеся данные о роли генов системы воспаления при ожирении зачастую противоречивы. Данный момент обусловлен, прежде всего, этническими различиями испытуемых, что и обуславливает актуальность и необходимость данного исследования.

Целью исследования явился анализ вклада полиморфных вариантов генов хемокинов (*CCL2*, *CXCL1*), рецепторов хемокинов (*CCR5*, *CX3CR1*), гена белков острой фазы воспаления (*SAAI*) и гена *CD4* при формировании ожирения у женщин татарской этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан.

Материалы и методы

Группу пациенток татарской этнической принадлежности составили неродственные между собой женщины с ожирением, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (N = 225); женщины с избыточной массой тела, ИМТ которых варьировал от 25,0 до 29,9 кг/м² (N = 184). Контрольная выборка включала 327 женщин-татарок. Контрольная группа была подобрана в соответствии с уровнем ИМТ (менее 25 кг/м²) и средним возрастом, сопоставимым со средним возрастом пациенток. Проведенное исследование одобрено Комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН, протокол № 8 от 14.03.2012 г. От всех участников было получено информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях.

Клиническая характеристика испытуемых представлена в таблице 1. Сравнение клинических характеристик показало статистически значимые различия при сравнении групп пациенток и контроля по параметрам массы тела ($p = 0,00001$), уровня индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,001$) и уровня глюкозы натощак ($p = 0,0001$). Также различия были получены при сравнении женщин с избыточной массой тела и контрольной группой по массе тела ($p = 0,00001$), ИМТ ($p = 0,001$) и уровня глюкозы натощак ($p = 0,008$).

Отбор генов системы воспаления, включенных в анализ, основывался на анализе литературных данных результатов ранее проведенных исследований по ожирению и СД 2 типа. Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного локу-

са гена *CCR5* del32 проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Амплифицировали фрагмент размером 276 п.н., несущий потенциальную делецию в 32 парах нуклеотидов. Генотипирование полиморфных маркеров генов *CXCL12* (rs1801157), *CD14* (rs2569190), *CCL2* (rs1024611), *CX3CR1* (rs3732378), *SAAI* (rs1136743) анализировали при помощи ПЦР с последующим расщеплением продукта соответствующими рестриктазами. Условия проведения ПЦР, последовательности праймеров описаны в таблице 2.

Ассоциация между полиморфными вариантами исследуемых генов и ожирением оценивалась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Сравнились попарно группы женщин с ожирением и контроль, женщины с избыточной массой тела и женщины контрольной группы. Равновесие Харди–Вайнберга рассчитывали в программе [8]. Регрессионный анализ применяли для оценки взаимодействия полиморфного локуса и клинических данных с использованием пакета программ SNPStats [12].

Мы получили данные о распределении частот аллелей и генотипов шести однонуклеотидных полиморфных маркеров генов: *CCR5* (del32), *CXCL12* (rs1801157), *CD14* (rs2569190), *CCL2* (rs1024611), *CX3CR1* (rs3732378), *SAI* (rs1136743) у женщин с ожирением и избыточной массой тела и контрольной группой. В таблице 3 представлены данные о распределении частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных маркеров генов, показавших ассоциацию с ожирением, значения χ^2 , уровень значимости (p). Отклонения от равновесия Харди–Вайнберга у женщин контрольной группы не выявлено (табл. 3).

Частота распределения генотипов и аллелей исследованных генов у пациенток и сравнительный анализ распределения частот генотипов показали, что у женщин с ожирением наблюдается повышение частоты генотипов *AG* и *AA* полиморфного локуса rs3732378 гена *CXCR1* по сравнению с контрольной группой ($p = 0,007$, OR = 1,7 CI 95% 1,17-2,38). Ассоциация подтвердилась и в случае сравнения частоты встречаемости аллелей, было выявлено снижение частоты аллеля *G* и увеличение аллеля *A* в группе женщин с ожирением ($p = 0,003$, OR = 1,6 CI 95% 1,18-2,18). Анализ распределения генотипов и аллелей локуса rs3732378 гена *CXCR1* в группе женщин с избыточной массой тела также выявил ассоциацию генотипов *AG* и *AA* и аллеля *A* с ожирением ($p = 0,001$, OR = 1,0 CI 95% 0,68-1,47 и $p = 0,002$, 1,68 CI 95% 1,22-2,31 соответственно).

ТАБЛИЦА 1. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ИСПЫТУЕМЫХ

TABLE 1. CLINICAL AND METABOLIC PARAMETERS OF SUBJECTS UNDER STUDY

Показатель Parameters	Ожирение Obesity (n = 225)	Избыточная масса тела Overweight (n = 184)	Контроль Control group (n = 327)	p*	p**
Возраст, г Age, year	43,1±2,6	39,8±2,4	39,1±2,9	0,47	0,81
Рост, см Height, cm	163,0±5,6	161,7±5,4	162,8±5,6	0,62	0,40
Масса тела, кг Body mass, kg	90,2±3,7	77,6±3,4	56,9±3,4	0,00001	0,00001
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	40,1±1,7	26,6±1,5	21,2±1,8	0,001	0,001
Продолжительность забо- левания, г Disease duration, year	20,5±2,1	–	–	–	–
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	5,9±1,3	5,1±1,9	4,1±0,8	0,0001	0,008

Примечание. χ^2 , p* – χ^2 и уровень значимости при сравнении контроля с группой ожирения; χ^2 , p** – χ^2 и уровень значимости при сравнении контроля с группой избыточной массы тела.

Note. χ^2 , p*, comparison between the obese women and control group; χ^2 , p**, comparison between the overweight women and control control.

ТАБЛИЦА 2. ПОЛИМОРФНЫЕ МАРКЕРЫ, ИХ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, РЕСТРИКТАЗЫ И АЛЛЕЛИ

TABLE 2. POLYMORPHIC MARKERS, THEIR LOCATION, PRIMERS SEQUENCES, RESTRICTION ENZYMES AND ALLELES

Ген, хромосомная локализация Gene, chromosomal location	Полиморфизм, локализация Polymorphism, location	Праймеры, рестриктаза Primers, restriction enzyme	Аллель, размеры фрагментов, п.н. Allele, the sizes of fragments, b.p.
CCR5 3p21	32 I/D <i>p.Ser185Ile</i> rs333	F 5'-tgc cgc cca gtg gga ctt tg-3' R 5'-cgg cag gac cag ccc caa g-3'	D 318 I 350
CXCL12 10q11	rs1801157 12197A>G 3'-конец 3'-flanking regions	F 5'-ctg ggg gtg cca gga cca gt-3' R 5'-ccc tgc tgc cct ccc aga aga-3' <i>MspI</i>	A-147 G-116 and 31
CD14 5q31	rs2569190 <i>c.-260T>C</i>	F 5'-cag ttc cct cct ctg tga acc-3' R 5'-atc atc ctt ttc cca cac cca-3' <i>HaeIII</i>	A-249 G-108 and 141
CCL2 17q12	rs1024611 -2518A>G 5'-конец 5'-flanking regions	F 5'-ctc acg cca gca ctg acc tcc-3' R 5'-agc cac aat cca gag aag gag acc-3' <i>PvuII</i>	A-300 G-228 and 72
CX3CR1 3p21.3	rs3732378 <i>T280M</i> экзон 2 exon 2	F 5'-gga ctg agc gcc cac aca gg-3' R 5'-agg ctg gcc ctc agt gtg act-3' <i>BstNAI</i>	A-148 G-128 and 20
SAA1 11p15.1	rs1136743 <i>A70V</i> экзон 3 exon 3	F 5'-ccc ctc taa ggt gtt gtt gga-3' R 5'-ctc cac aag gag ctc gtc tc-3' <i>BshNI</i>	T-289 C-183 and 106

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ИССЛЕДОВАННЫХ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОК И КОНТРОЛЯ

TABLE 3. DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE STUDIED GENES IN PATIENTS AND CONTROL GROUP

Генотип/ аллель Genotype/ allele	Ожирение Obesity (n = 225)	Избыточная масса тела Overweight (n = 184)	Контроль ИМТ Control group (n = 327)	χ^2 , p*	χ^2 , p**
CCR5 del32					
I/I	194 86.22	144 78.26	264 80.73	2,95	0,45
D/I	30 13.33	38 20.65	60 18.35	0,22	0,79
D/D	1 0.44	2 1.09	3 0.92		
I	418 92.89	326 88.59	588 89.91	2,57	0,306
D	32 7.11	42 11.41	66 10.09	0,109	0,58
CXCL12 rs1801157					
G/G	113 50.22	97 52.72	163 49.85	0,66	1,46
A/G	103 45.78	81 44.02	146 44.65	0,72	0,48
A/A	9 4.00	6 3.26	18 5.50		
G	329 73.11	275 74.73	472 72.17	0,08	0,19
A	121 26.89	93 25.27	182 27.83	0,78	0,66
CD14 rs2569190					
T/T	53 23.56	50 27.17	73 22.32	2,74	2,07
C/T	109 48.44	90 48.91	180 55.05	0,25	0,36
C/C	63 28.00	44 23.91	74 22.63		
T	215 47.78	190 51.63	326 49.85	0,38	0,23
C	235 52.22	178 48.37	328 50.15	0,54	0,63
CCL2 rs1024611					
A/A	122 54.22	100 54.35	165 50.46	2,16	0,72
A/G	94 41.78	73 39.67	140 42.81	0,34	0,70
G/G	9 4.00	11 5.98	22 6.73		
A	338 75.11	273 74.18	470 71.87	1,27	0,53
G	112 24.89	95 25.82	184 28.13	0,26	0,47
CX3CR1 rs3732378					
G/G	132 58.67	100 54.35	230 70.34	9,80,	13,28
A/G	81 36.00	79 42.93	90 27.52	0,007	0,001
A/A	12 5.33	5 2.72	7 2.14		
G	345 76.67	279 75.82	550 84.10	9,11	10,01
A	105 23.33	89 24.18	104 15.90	0,003	0,002
SAA rs1136743					
C/C	63 28.00	57 30.98	111 33.94	7,20	0,65
T/C	112 49.78	103 55.98	171 52.29	0,027	0,72
T/T	50 22.22	24 13.04	45 13.76		
C	238 52.89	217 58.97	393 60.09	0,357	0,08
T	212 47.11	151 41.03	261 39.91	0,021	0,77

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей выявил тенденцию к увеличению частоты генотипов *TT* и *CT* полиморфного локуса rs1136743 гена *SAA1* в группе пациенток с ожирением по сравнению с контрольной группой ($p = 0,033$, $OR = 1,41$ CI 95% 0,97-2,05) (табл. 2). При сравнении аллелей было выявлено статистически значимое повышение частоты аллеля *T* в группе пациенток, показатель OR составил 1,35 (CI 95% 1,06-1,72), $p = 0,017$.

Было проведено сравнение количественных клинических и антропометрических характеристик пациенток с ожирением в соответствии с генотипами полиморфных локусов исследованных генов. Статистически значимые различия были получены только в группе пациенток. В результате исследования была выявлена тенденция к увеличению массы тела у носителей генотипа *AA* полиморфного локуса rs1801157 гена *CXCL12* ($\beta = 11,66$ (CI 95% 0,63-22,69), $p = 0,056$). Анализ полиморфного локуса rs3732378 гена *CX3CR1* выявил ассоциацию генотипа *AA* с повышенной массой тела ($\beta = 19,27$ (CI 95% 8,39-30,16), $p = 0,002$), носители генотипа *GG* имели в среднем 75,73 кг массы тела, носители генотипа *AG* – 75,7 кг, а генотипа *AA* – 95 кг; также была выявлена ассоциация с уровнем ИМТ ($\beta = 5,48$ (CI 95% 1,67-9,28), $p = 0,018$), носители генотипа *GG* имели 34,35 кг/м², носители генотипа *AG* – 28,87 кг/м², индивиды с генотипом *AA* – 34,35 кг/м².

Было установлено, что полиморфный маркер rs1024611 гена *CCL2* ассоциирован с уровнем глюкозы натощак. Носители генотипа *AA* (rs1024611 гена *CCL2*) имели пониженный уровень глюкозы, который составил 5,18 ммоль/л по сравнению с 7,33 ммоль/л и 6,58 ммоль/л у носителей аллеля *G* в гомозиготном и гетерозиготном состоянии соответственно ($\beta = 0,67$ [CI 95% 0,23-0,89], $p = 0,001$). Анализ количественных признаков и полиморфных вариантов генов *CCR5*, *CD14*, *SAA* статистически значимых различий не выявил.

В настоящий момент уже достаточно хорошо известна роль генов хемокинов и их рецепторов, а также других генов системы воспаления в развитии ожирения и СД 2 типа [1]. Учитывая наличие генетического разнообразия этнических групп, актуальным и необходимым является проведение репликативных исследований новых маркеров с риском развития ожирения. Проведенный анализ полиморфных вариантов генов системы воспаления у женщин с ожирением выявил статистически значимые различия по следующим генетическим маркерам: *CXCR1*

(rs3732378), *SAA1* (rs1136743), *CXCL12* (rs1801157), *CCL2* (rs1024611). Полученные результаты согласуются с исследованием других авторов. Выявленная нами ассоциация полиморфного локуса rs3732378 гена *CX3CR1* (рецептора фракталкина) с риском развития ожирения у женщин-татарок соответствует результатам, полученным Sirois-Gagnon D. и соавт. [11]. Известно, что вариант T280M, обусловленной заменой треонина на метионин в положении 280 2-го экзона, влияет на экспрессию гена *CX3CR1*. Полиморфный вариант M гена *CXCR1* (rs3732378) ассоциирован с ожирением, резистентностью к инсулину, СД2 и атеросклерозом [7, 11]. Сниженное количество фракталкина и его рецептора было обнаружено в сыворотке крови у больных с нервной анорексией. Повышенная экспрессия этих хемокинов была выявлена в адипоцитах лиц, страдающих ожирением [15]. Фракталкин *CX3CL1* и его рецептор *CX3CR1* рассматривают в качестве важных маркеров активации воспалительного процесса, связанного с хемотаксисом различных лейкоцитов в зону воспаления. Было показано, что система *CX3CL1-CX3CR1* модулирует адгезию моноцитов к адипоцитам [15]. И можно утверждать, что комплекс *CX3CL1-CX3CR1* представляет собой важное звено хемокинов, модулирующих адгезию моноцитов к адипоцитам и отвечающих за воспаление жировой ткани.

Ассоциация полиморфных вариантов локуса rs1136743 гена *SAA1* с ожирением также находит свое подтверждение, по данным других авторов [13]. *SAA1* относят к основным белкам острой фазы воспаления. *SAA1* также способствует миграции моноцитов и лимфоцитов, повышая уровень экспрессии хемокинов. Было обнаружено, что *SAA1* ассоциируется с уровнем холестерина в крови. Известно, что повышенный уровень *SAA1* вызывает амилоидоз и является фактором риска развития атеросклероза, а также определяет клинические осложнения СД2. Вместе с тем механизм, который может связывать генетический полиморфизм *SAA1* с ожирением, пока неизвестен.

В отношении полиморфных вариантов локуса rs1024611 гена *CCL2* получены противоречивые данные. В ряде исследований была выявлена протективная ассоциация полиморфного варианта *G* гена *CCL2* (rs1024611) с уровнем глюкозы натощак. Так, в работе Teler J. и соавт. [14] была установлена защитная роль аллеля *G* в развитии гестационного сахарного диабета. Simeoni E. и соавт. [10] провели большое исследование среди европеоидов, включающее 3307 человек,

и выявили, что аллель *G* негативно коррелирует с уровнем *CCL2* в плазме крови и распространенностью резистентности к инсулину и СД2. Вместе с тем в нашем исследовании протективная ассоциация выявлена с аллелем *A*, что согласуется с данными других авторов, проводивших исследование, в польской и индийской популяциях [2, 5]. Показано, что полиморфизм промоторного региона *g.2493A>G* (rs1024611) влияет на экспрессию гена *CCL2* [9]. По сравнению с аллелем *A*, присутствие аллеля *G* усиливает транскрипцию гена *CCL2* и увеличивает продукцию белка *CCL2* *in vitro* и *in vivo*. Лейкоциты индивидуумов с генотипами *GG* и *AG* производят значительно более высокие уровни *CCL2*, чем носители генотипа *AA* [2]. В работе Kim C.S. и соавт. [6] было показано, что уровень циркулирующего *CCL2* значительно повышен у пациентов с ожирением, так же как и уровень экспрессии

CCL2 в жировой ткани пациентов с ожирением значительно выше, чем у испытуемых с нормальной массой тела. *CCL2* считается ответственным за накопление макрофагов в жировой ткани. Предыдущие исследования показали, что повышенный уровень в сыворотке крови *CCL2* у людей коррелирует с маркерами метаболического синдрома, ожирением, резистентностью к инсулину, диабету, гипертонией и увеличением концентрации триацилглерола в сыворотке [3].

В заключение следует отметить, что результаты нашей работы подтверждают предположение о влиянии полиморфизма генов *CCL2*, *CXCL1*, *CCR5*, *CX3CR1*, *SAA1*, *CD4* на процессы, играющие важную роль в патогенезе воспаления жировой ткани. Проведенное исследование еще раз подчеркивает важность молекулярно-генетических исследований ожирения в зависимости от популяционной структуры населения.

Список литературы / References

1. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии, 2009. Т. 55, № 1. С. 38-43. [Schwartz V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2009, Vol. 55, no. 1, pp. 38-43. (In Russ.)]
2. Dabrowska-Zamojcin E., Romanowski M., Dziedziejko V., Maciejewska-Karłowska A., Sawczuk M., Safranow K., Domanski L., Pawlik A. *CCL2* gene polymorphism is associated with post-transplant diabetes mellitus. *Int. Immunopharmacol.*, 2016, Vol. 32, pp. 62-65.
3. Dworacka M., Krzyżagórska E., Iskakova S., Bekmukhambetov Y., Urazayev O., Dworacki G. Increased circulating RANTES in type 2 diabetes. *Eur. Cytokine Netw.*, 2014, Vol. 25, no. 3, pp. 46-51.
4. Jiang Z., Hennein L., Xu Y., Bao N., Coh P., Tao L. Elevated serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and its genetic polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 2016, Vol. 33, no. 1, pp. 84-90.
5. Kaur S., Panicker S.R., James T., Sarma P.S., Thankappan K.R., Kartha C.C. Association of monocyte chemoattractant Protein-1-2518 polymorphism with metabolic syndrome in a South Indian cohort. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2009, Vol. 7, no. 3, pp. 193-198.
6. Kim C.S., Park H.S., Kawada T., Kim J.H., Lim D., Hubbard N.E., Kwon B.S., Erickson K.L., Yu R. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2006, Vol. 30, pp. 1347-1355.
7. Moatti D., Faure S., Fumeron F., Amara Mel-W., Seknadji P., McDermott D.H., Debré P., Aumont M.C., Murphy P.M., de Prost D., Combadière C. Polymorphism in the fractalkine receptor *CX3CR1* as a genetic risk factor for coronary artery disease. *Blood*, 2001, Vol. 97, no. 7, pp. 1925-1928.
8. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studie. *Am. J. Epidemiol.*, 2009, Vol. 169, no. 4, pp. 505-514.
9. Rovin B.H., Lu L., Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, Vol. 259, no. 2, pp. 344-348.
10. Simeoni E., Hoffmann M.M., Winkelmann B.R., Ruiz J., Fleury S., Boehm B.O., März W., Vassalli G. Association between the A-2518 G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 gene and insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2004, Vol. 47, no. 9, pp. 1574-1580.
11. Sirois-Gagnon D., Chamberland A., Perron S., Brisson D., Gaudet D., Laprise C. Association of common polymorphisms in the fractalkine receptor (*CX3CR1*) with obesity. *Obesity*, 2011, Vol. 19, no. 1, pp. 222-227.
12. Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*, 2006, Vol. 22, no. 15, pp. 1928-1929.
13. Sun L., Ye R.D. Serum amyloid A1: Structure, function and gene polymorphism. *Gene*, 2016, Vol. 583, no. 1, pp. 48-57.

14. Teler J., Tarnowski M., Safranow K., Maciejewska A., Sawczuk M., Dziedziejko V., Sluczanska-Glabowska S., Pawlik A. CCL2, CCL5, IL4 and IL15 gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.*, 2017, Vol. 49, no. 1, pp 10-15.
15. Zhang S., Tang H., Gong C., Liu J., Chen J. Assessment of serum CX3CL1/fractalkine level in Han Chinese girls with anorexia nervosa and its correlation with nutritional status: a preliminary cross-sectional study. *J. Investig. Med.*, 2016, Vol. 65, no. 2, pp. 333-337.

Авторы:

Кочетова О.В. — к.б.н., научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Ахмадишина Л.З. — к.б.н., научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Корытина Г.Ф. — д.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Викторова Т.В. — д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Authors:

Kochetova O.V., PhD (Biology), Research Associate, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center, Ufa, Bashkortostan Republic, Russian Federation

Akhmadishina L.Z., PhD (Biology), Research Associate, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center, Ufa, Bashkortostan Republic, Russian Federation

Korytina G.F., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center, Ufa, Bashkortostan Republic, Russian Federation

Victorova T.V., PhD, MD (Medicine), Main Research Associate, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center, Ufa, Bashkortostan Republic, Russian Federation

Поступила 19.10.2017
Принята к печати 23.10.2017

Received 19.10.2017
Accepted 23.10.2017