



2016, том 18 [9]

УДК 618.17-056.7:577.161.2

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Л.И. Герасимова<sup>1</sup>, М.С. Денисов<sup>2</sup>, Т.Г. Денисова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии  
г. Чебоксары, Россия, 428000

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Чувацкий государственный университет им. И.Н. Ульянова»  
г. Чебоксары, Россия, 428000

**Аннотация.** Витамин D играет решающую роль в различных биологических процессах и большую роль приобретает в спектре патологических процессов. Поскольку рецепторы к витамину D и 1 $\alpha$ -гидроксилазы обнаружены в репродуктивных тканях, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, напрашивается ассоциация витамина D с функционированием репродуктивной системы. Проведено определение уровня витамина D и витамин-D-связывающего белка в периферической крови девушек с нарушениями менструальной функции, а также генотипирование некоторых генов, участвующих в физиологическом метаболизме витамина D в организме. У девушек с нарушениями менструальной функции выявлен дефицит витамина D и по генетическому маркеру они достоверно предрасположены к низкому уровню содержания витамина D. Исследование влияния дефицита витамина D на здоровье — большой потенциал для снижения уровня заболеваний, что может иметь огромное влияние на стратегию общественного здравоохранения в профилактике серьезных заболеваний.

**Ключевые слова:** физиологический метаболизм витамина D, дефицит витамина D, генотипирование, нарушения менструальной функции.

В настоящее время принято считать, что дефицит витамина D является всемирной проблемой здравоохранения, которая затрагивает широкий спектр острых и хронических заболеваний [1; 2].

Активные формы витамина D (1 $\alpha$ , 25(OH) 2D3) играют решающую роль в различных биологических процессах, включая регуляцию клеточного роста, дифференцировки и метаболических модуляций. Большую роль приобретает витамин D в спектре патологических процессов. Витамин D (1 $\alpha$ , 25-дигидроксивитамин D3), оказывает свое действие

на клетки как генетически опосредовано, так и негенетическим путем. В свою очередь генетические воздействия опосредованы рецепторами витамина D (VDR), которые при связывании гормона активируют участок ДНК, побуждающий к синтезу новых белков. Негенетическое действие опосредовано мембранным рецептором, который отличается от VDR. Связывание 1 $\alpha$ , 25(OH) 2D3 с мембранным рецептором дает сигнал, активирующий, вторичные мессенджеры, которые потенцируют генетическое действие гормона [3—5].

Большинство реакций с участием витамина D в пробирке происходит в течение от нескольких секунд до нескольких минут — такая быстрая реакция экспрессии генов контролируется VDR. На молекулярном уровне, действие данного витамина обусловлено: 1) влиянием на метаболизм мембранных фосфолипидов, 2) активацией кальциевых каналов и повышением цитозольного и ядерного уровня  $\text{Ca}^{2+}$  [6].

В разнообразных тканях витамин D оказывает свое действие путем связывания с рецептором витамина D (VDR), стероидом ядерного рецептора и внутриклеточного фактора транскрипции. Регуляция экспрессии VDR является одним из основных механизмов, посредством которых клетки-мишени реагируют на кальцитриол так, что полиморфизмы этого рецептора изменяют обычный режим функционирования [7; 8].

За последние десять лет физиологическая роль  $1\alpha, 25(\text{OH}) 2\text{D}_3$  широко исследуется, но не хватает данных о его роли в репродукции человека. Поскольку рецепторы к витамину D и  $1\alpha$ -гидроксилазы обнаружены в репродуктивных тканях, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, напрашиваются ассоциация витамина D со многими результатами в области репродуктивного здоровья. Существуют доказательства ряда возможных неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья женщин, связанных с низкой обеспеченностью витамином D [9; 10].

**Цель исследования** — определить уровень витамина D и витамин-D-связывающего белка в периферической крови девушек с нарушениями менструальной функции, а также провести генотипирование некоторых генов, участвующих в физиологическом метаболизме витамина D в организме.

**Материалы и методы.** Материалом исследования явилась периферическая кровь девушек с нарушениями менструальной функции (28 пациенток). Контрольную группу составили женщины с физиологическим менструальным циклом (32 пациентки). Было решено изучить уровень витамина D и вита-

мин-D-связывающего белка. Исследование уровня витамина D и витамин-D-связывающего белка проводилось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIO-MEDICAGRUPPE (Германия).

Признанный критерий оценки экзогенной обеспеченности витамином D — уровень  $25\text{-OH D}$  в крови: нормальное содержание — 20—35 нг/мл, недостаток — 10—20 нг/мл, дефицит (гиповитаминоз) — 10 нг/мл и ниже, авитаминоз — ниже 5 нг/мл, гипервитаминоз D — выше 70 нг/мл.

Также было проведено генотипирование следующих генов, участвующих в физиологическом метаболизме витамина D в организме: ген GC, rs2282679; ген CYP2R1, rs2060793; ген VDR, rs2228570. Генотипирование осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan зондов согласно протоколу фирмы-производителя (ООО «СибДНК», г. Новосибирск). Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением 96%-ным этанолом. После высушивания ДНК разводили в дистиллированной воде и использовали в качестве матрицы для постановки ПЦР.

Ген GC, rs2282679 представляет собой многофункциональный белок, он связывается с витамином D и его метаболитами в плазме и транспортирует их к тканям, существуют генотипы C/C или A/C по генетическому маркеру могут быть более предрасположенными к низкому уровню содержания витамина D по причине сниженной способности транспорта витамина D в организме, а вариация A/A этого гена обеспечивает физиологический метаболизм витамина D.

Ген CYP2R1, rs2060793 кодирует члены суперсемейства цитохрома P450 ферментов. Белки монооксигеназ цитохрома P450, которые катализируют многие реакции, участвуют в метаболизме лекарств и синтезе холестерина, стероидов и других липидов. Этот фермент является микросомальной витамин-D-гидроксилазой, которая преобразует вита-