

*Л.А. Сафиуллина, М.А. Вульф, Н.Д. Газатова, Л.С. Литвинова*

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VDR С УРОВНЕМ ВИТАМИНА D И ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ОЖИРЕНИЕМ**

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,  
г. Калининград, Российская Федерация

**Резюме.** Дефицит витамина D связан с ожирением из-за его роли в регуляции клеток жировой ткани. Недостаточный уровень витамина D может способствовать ухудшению функционирования поджелудочной железы и являться причиной развития сахарного диабета 2 типа (СД 2). Кроме того, витамин D обладает известным противовоспалительным действием, которое имеет протекторное значение для возникновения метаболического синдрома. Витамин D играет немаловажную роль в процессах распределения и активности жировой ткани, оказывая свое действие через рецепторы (VDR). Их изучение может помочь в понимании механизмов действия витамина D при различных заболеваниях. **Целью** нашего исследования явилась оценка взаимосвязи полиморфных вариантов гена VDR с уровнем витамина D и цитокинами (IL-8; IL-10) в крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 150 пациентов, которые были разделены на три отдельные группы: условно здоровые доноры, пациенты с ожирением без СД 2 типа и пациенты с СД 2 типа и ожирением. Полиморфизм гена VDR (TaqI) исследовали методом ПЦР с использованием набора реагентов производства компании ООО «НПФ Синтол». Исследование уровня витамина D в сыворотке крови проводилось методом ИФА (ELISA), содержание медиаторов воспаления в плазме крови определялось методом проточной флуориметрии с использованием коммерческих тест систем (Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1, 37-Plex). **Результаты.** Исследование пациентов с ожирением показало, что у носителей гомозиготного варианта CC гена VDR-TaqI был более высокий уровень витамина D по сравнению с другими его полиморфными вариантами. Установлено, что дефицит витамина D у пациентов с ожирением взаимосвязан с повышенным уровнем хемокина IL-8 и низкой концентрацией противовоспалительного цитокина IL-10 в крови.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D; сахарный диабет 2 типа; ожирение; заболевания, ассоциированные с метаболическими нарушениями

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Литвинова Лариса Сергеевна

larisalitvinova@yandex.ru

Дата поступления 17.07.2023

Образец цитирования:

Сафиуллина Л.А., Вульф М.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена VDR с уровнем витамина D и цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 4, с. 202–210, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-202-210

### **Введение**

Ожирение определяется как избыточное количество жировой ткани в организме и представляет собой всемирную эпидемиологическую проблему. В настоящее время это пятый по величине фактор риска смертности [1] и считается одной из наиболее распространенных причин развития резистентности к инсулину [2]. Хроническое воспаление в жировой ткани [3; 4] может приве-

сти к развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (СД 2). Следовательно, по мере увеличения распространенности ожирения одновременно увеличивается частота СД 2 типа. Блокирование действия цитокинов, вызывающих воспаление, может улучшать чувствительность к инсулину и уменьшать уровень глюкозы в крови [5]. Жировая ткань представляет собой основное место хранения витамина D, являясь одной из наиболее важных внескелетных его мишеней. Дефицит витамина D в циркуляции у больных ожирением может быть следствием его накопления в жировой ткани [6]. Витамин D, оказывая свое действие через рецепторы (VDR), прямо или косвенно регулирует активность более 200 генов [7]. Так, витамин D стимулирует дифференцировку адипоцитов, ингибирует клеточный апоптоз и ангиогенез, обладает противовоспалительным действием. Было показано, что витамин D способен ингибировать сигнальные пути NF-κB – через повышение экспрессии IκBα и MAPK – через активацию MAPK-фосфатазы-1 (MKP-1), подавляя продукцию провоспалительных факторов [8; 9]. Гипертрофированные адипоциты и макрофаги при ожирении продуцируют ряд провоспалительных медиаторов, тогда как секреция молекул с противовоспалительным действием, снижается [10; 11].

**Целью** нашего исследования явилась оценка взаимосвязи полиморфных вариантов гена VDR с уровнем витамина D и цитокинами (IL-8; IL-10) в крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него.

### **Материалы и методы исследования**

**Характеристика исследуемых групп.** Нами было обследовано 150 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение Областной клинической больницы г. Калининград. Из анкет, полученных в ходе эксперимента, следует, что все участники являются представителями восточнославянской популяции и проживают в Северо-Западном регионе России. Диагнозы ожирение и СД 2 типа были установлены по рекомендованным критериям ВОЗ ((1999, 2000) и (1999–2013), соответственно). Всем пациентам выполняли измерение антропометрических показателей, включая массу тела (кг), рост (м), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ = \text{вес (в кг)} / (\text{рост (м)})^2$ . Вес измеряли в легкой одежде без обуви с использованием цифровых весов (с точностью до 0,1 кг). Рост измеряли без обуви ростомером (с точностью до 0,1 см). В качестве контрольной группы были отобраны здоровые люди, соответствующие возрасту и полу, родом из аналогичного географического района без диабета и ожирения в анамнезе. Участники были разделены на три группы, такие как условно здоровые доноры (УЗД, группа 1, n=21), пациенты с ожирением без СД2 (группа 2, n=60) и пациенты с СД2 и ожирением (группа 3, n=69). Все участники исследования дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования утвердил Локальный этический комитет Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта (протокол №1 БФУ им. И. Канта от 21 июня 2022 г.).

### **Материалы исследования**

Для исследования была использована венозная кровь пациентов, взятая натощак в вакуумные пробирки Vacuette, до проведения оперативных вмешательств. Сыворотку/плазму крови отделяли центрифугированием при 2000 об/мин в течение 10 минут и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до дальнейшего анализа. Исследование уровня 25-ОН витамина D в сыворотке крови проводилось методом ИФА (ELISA) (R&D Systems) в соответствии с инструкциями производителя с использованием фотометра для микропланшетов Model 680 Microplate Reader (Bio-Rad, Hercules), а выявление содержания медиаторов воспаления в плазме крови определялось методом проточной флуориметрии в формате мультиплексного анализа на двухлазерном автоматизированном анализаторе (Luminex 200, Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad) с использованием коммерческих тест систем (Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1, 37-Plex). Детекция однонуклеотидных полиморфизмов гена VDR была осуществлена методом аллель-специфической ПЦР («НПФ Синтол») в режиме реального времени для оценки влияния полиморфных вариантов гена VDR на гомеостаз 25-ОН витамина D у лиц с метаболическими нарушениями.

### **Статистический анализ**

Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью тестов Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с нормальным распределением использова-

ли среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля. Для оценки значимости различий между независимыми количественными выборками, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали Т-критерий Стьюдента, для не подчиняющихся нормальному закону распределения – непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционные связи между изучаемыми показателями определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исходные характеристики для пациентов и условно здоровых доноров представлены в Таблице 1. Из 129 человек с ожирением лишь у 69 пациентов (53,5%) был диагностирован СД 2 типа согласно данным, представленным в таблице 1, все группы были сопоставимы по полу и возрасту, что позволило осуществить сравнительный анализ результатов исследования.

Таблица 1  
Исходные характеристики пациентов и контрольной группы  
Table 1  
Baseline characteristics of patients and controls

Параметры	УЗД, группа 1	Пациенты с ожирением, группа 2	Пациенты с ожирением и СД2 типа, группа 3
Количество обследованных	21	60	69
Возраст, лет	35,62±10,64	42,28±8,16	46,54±9,54
Мужчины	8	11	17
Женщины	13	48	52
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,49±3,59	42,07±8,19	47,18±9,6
Уровень витамина Д, нг/мл	22,39 (17,47; 37,17)	19,45 (14,55; 25,57)	18,71 (14,24; 23,44)

Дефицит витамина D (<20 нг/мл) был частым признаком в исследуемой когорте, затрагивающим примерно 43,6% лиц в контрольной группе, 50,5% и 86,9% лиц в группе больных ожирением и больных ожирением и СД2 типа соответственно.

Распределение генотипа ТТ TagI VDR в 1-й группе составило 38,1% (n=8), во 2-й группе – 41,6% (n=25), а в группе 3 – 36,2 % (n = 25). Распространенность же генотипа СС составила 4,8% (n =1); 10% (n=6) и 13,1% (n=9), соответственно группам.

Генотип ТС распределялся в процентном соотношении: 57,1% (1 группа, n=12); 48,3% (2 группа, n=29) и 50,7% (3 группа, n=35). Полиморфизм TagI VDR соответствовал равновесному распределению Харди-Вайнберга в исследуемых группах ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).

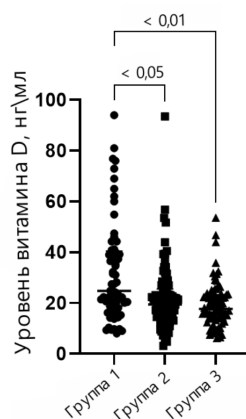


Рисунок 1. Распределение полиморфных вариантов гена VDR TaqI у здоровых лиц контрольной группы и больных с ожирением с сахарным диабетом 2 типа и без него

Figure 1. Distribution of polymorphic variants of the VDR TaqI gene in healthy controls and obese patients with and without type 2 diabetes mellitus.

В группе больных ожирением было обнаружено, что носители генотипа СС имели статистически значимо более высокий уровень витамина D (32,85 (23,05;42,41) нг/мкл), чем генотипы ТТ (18,26 (13,45;23,04) нг/мкл,  $p=0,0078$ ) и СТ (20,16 (15,71;27,7) нг/мкл,  $p=0,0478$ ).

Также были обнаружены разнонаправленные взаимосвязи уровней витамина D и IL-8 ( $r=-0,64$ ,  $p<0,01$ ); IL-10 ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ) в группе больных ожирением. При этом в группе больных ожирением с СД2 типа таких корреляций обнаружено не было (рисунок 2).

В контрольной группе содержание IL-10 и IL-8 в крови было равным – 0,94 (0,64;1) пг/мл и 4,61 (3,8;4,93) пг/мл, а у больных с ожирением 1,81 (0,85; 3,19) пг/мл и 5,49 (4,73;5,78) пг/мл, соответственно. В группе пациентов с ожирением и СД2 типа содержание IL-10 и IL-8 в крови было равным – 0,79 (0,23;0,99) пг/мл и 3,33 (3,15;3,58) пг/мл.

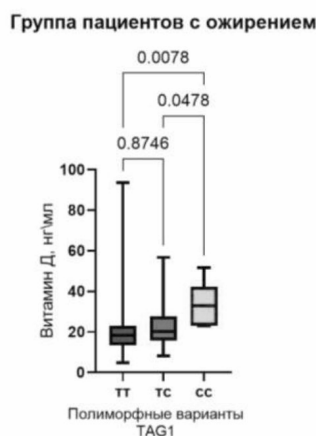


Рисунок 2. Уровни 25-ОН витамина D в сыворотке у пациентов с ожирением в зависимости от полиморфных вариантов гена VDR TaqI.

Figure 2. Serum 25-OH vitamin D levels in obese patients according to VDR TaqI gene polymorphisms

Нами было установлено, что повышение продукции провоспалительного хемокина (IL-8) коррелировало с низким уровнем витамина D при ожирении. Так, в группе больных ожирением обнаружены отрицательные взаимосвязи уровней витамина D и IL-8 ( $r=-0,64$ ,  $p<0,01$ ), и напротив, положительные с IL-10 ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ). При этом в группе больных ожирением с СД 2 типа таких корреляций обнаружено не было.

### Обсуждение

В исследованиях последних лет было показано, что недостаточное поступление витамина D в организм является фактором, существенно повышающим риск развития целого ряда заболеваний: онкологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных, сахарного диабета и ряда других [12]. В настоящее время ассоциация ожирения и дефицита витамина D является предметом дискуссий. Так, рассматривается негативное влияние избытка жировой ткани на повышение образования неактивных форм витамина D (основная неактивная форма – 25-ОН D), избыточное депонирование витамина D [13]. Дефицит витамина D чаще встречается у пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с пациентами без диабета [14]. Исследования показали, что люди с дефицитом витамина D имеют больше шансов на ожирение. Кроме того, это может усложнить усилия по снижению веса, поскольку витамин D помогает организму метаболизировать жир. Витамин D оказывает прямое влияние на дифференцировку адипоцитов, препятствуя синтезу необходимого белка для переноса жирных кислот для липолиза, подавляя рецепторы PPAR-у и снижая экспрессию гена синтетазы свободных жирных кислот, которая является важным ферментом липогенеза [15; 16]. Таким образом, в условиях дефицита витамина D наблюдаются активация липогенеза и торможение липолиза, приводящие к увеличению количества жировой массы. Также в ряде исследований показана устойчивая обратная связь между уровнем витамина D или потреблением витамина D и частотой СД 2 типа [17; 18].

Согласно полученным нами результатам, более низкие уровни витамина D регистрировались в группе с СД 2 типа по сравнению с группой без диабета, на наш взгляд, это может быть связано



с влиянием витамина D у пациентов без СД 2 типа на клетки поджелудочной железы, взаимодействием со специфическими рецепторами и контролем над экспрессией ряда факторов или вызвано прямой регуляцией концентрации внутриклеточного кальция и, соответственно, синтеза и секреции инсулина [19; 20]. Это может указывать на необходимость более тщательного контроля уровня витамина D и его взаимосвязи с цитокинами у пациентов с ожирением и СД2. Поэтому рекомендуется проведение дополнительных исследований для определения оптимальных доз витамина D для таких пациентов, особенно среди групп населения с высоким ИМТ.

Генетические вариации гена VDR могут играть важную роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа, что подтверждается другими авторами [21]. Согласно имеющимся данным, витамин D может участвовать в регуляции секреции инсулина и оказывать влияние на чувствительность к инсулину [19; 20]. Так, в нашем исследовании у больных ожирением с гомозиготным вариантом СС гена VDR-TaqI был выявлен более высокий уровень витамина D по сравнению с другими полиморфными вариантами гена в данной группе.

Одним из механизмов этиопатогенетического воздействия витамина D на метаболический синдром является нормализация процессов воспаления [13].

Гипертрофированные адипоциты и макрофаги при ожирении продуцируют ряд провоспалительных медиаторов, тогда как секреция молекул с противовоспалительным действием, снижается. Известно, что витамин D обладает противовоспалительными свойствами, что может быть связано с его способностью влиять на иммунные клетки, такие как моноциты, В- и Т-клетки, антигенпрезентирующие клетки, несущие на своей поверхности рецепторы к витамину D [22]. В данном исследовании было показано, что дефицит витамина D у пациентов с ожирением был ассоциирован с высоким уровнем хемокина IL-8 и низким – противовоспалительного цитокина IL-10. Взаимосвязей же между IL-8 и IL-10 и полиморфизмами VDR-TaqI в группах больных ожирением и СД 2 типа с ожирением обнаружено не было.

Следовательно, необходимы дополнительные генетические эпидемиологические исследования в больших популяциях мужчин и женщин для лучшего понимания взаимосвязи между вариациями полиморфных вариантов генов семейства витамина D и антропометрическими данными, биохимическими показателями, секрецией цитокинов и их потенциальными клиническими последствиями.

*Работа была выполнена в рамках гранта Российского научного фонда №23-15-00061 (руководитель Литвинова Л.С.).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar M.H, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al: Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med 2017; 377:13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
2. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020; 171(1): 48-55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>
3. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2021;24(4):334-341. <https://doi.org/10.14341/DM12746>.
4. Todosenko N, Vulf M, Yurova K, Khaziakhmatova O, Mikhailova L, Litvinova L. Causal Links between Hypovitaminosis D and Dysregulation of the T Cell Connection of Immunity Associated with Obesity and Concomitant Pathologies. Biomedicines. 2021;9(12):1750. doi: 10.3390/biomedicines9121750
5. Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):317-323. <https://doi.org/10.14341/omet12863>.
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):123-133. <https://doi.org/10.14341/omet12835>
7. Ланец И.Е., Гостищева Е.В. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 5:39-45
8. Лавряшина М.Б., Имекина Д.О., Тхоренко Б.А., и др. Сигнальный каскад системы витамина

D в макрофагах против *Mycobacterium tuberculosis*. *Инфекция и иммунитет*. 2023; 13(2):234-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-VDS-2033>

9. Снопов С. А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(6):499-530. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-499-530>

10. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):6-23. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23

11. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(4):44-49.

12. Степанова А.П., Каронова Т.Л., Быстрова А.А., Бреговский В.Б. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии. *Сахарный диабет*. 2018; 21(4):301-306. <https://doi.org/10.14341/DM9583>

13. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*. 2009;183(9):5458-5546. doi: 10.4049/jimmunol.0803217

14. Aravindhan S, Almasoody MFM, Selman NA, Andreevna AN, Ravali S, Mohammadi P, Eslami MM, Razi B, Aslani S, Imani D. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(1):845-867. doi: 10.1007/s40200-020-00704-z

15. Gonzales A.M, Orlando R.A. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr Metab (London)*. 2007;4(1):22. doi: 10.1186/1743-7075-4-22

16. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290:916–924. doi: 10.1152/ajpendo.00410.2005

17. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and Diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):425–429. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.042.

18. Pittas A.G, Harris S.S, Stark P.C, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980–986. doi: 10.2337/dc06-1994

19. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*. 1994;134(4):1602-1610. doi: 10.1210/endo.134.4.8137721

20. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2813–2818. doi: 10.2337/diacare.27.12.2813

21. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. *Вятский медицинский вестник*. 2017; 2(54): 30-40.

22. Filus A, Trzmiel A, Kuliczowska-Płaksej J, Tworowska U, Jedrzejuk D, Milewicz A, Medraś M. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11(3):134-9. doi: 10.1080/13685530802273426

#### Авторы

Литвинова Лариса Сергеевна

Доктор медицинских наук, директор Центра

LLitvinova@kantiana.ru

Газатова Наталья Динисламовна

Кандидат биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальных препаратов крови

NGazatova@kantiana.ru

Вульф Мария Александровна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

MaVasilenko@kantiana.ru

Сафиуллина Линара Асхатовна  
Аспирант  
lasafiullina@stud.kantiana.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Центр иммунологии и клеточных биотехнологий

Калининград, Российская Федерация

*L.A. Safiullina, M.A. Vulf, N.D. Gazatova, L.S. Litvinova*

## **INTERRELATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE VDR GENE WITH THE LEVEL OF VITAMIN D AND CYTOKINES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH OBESITY**

Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Baltic Federal University. I. Kant, Kaliningrad, Russian Federation

**Abstract.** Vitamin D deficiency is associated with obesity, due to its role in the regulation of adipose tissue cells. Insufficient levels of vitamin D can contribute to the deterioration of the functioning of the pancreas, and be the cause of the development of type 2 diabetes mellitus (DM 2). In addition, vitamin D has a known anti-inflammatory effect, which has a protective effect on the onset of metabolic syndrome. Vitamin D plays an important role in the processes of distribution and activity of adipose tissue, exerting its action through receptors (VDR). Their study can help in understanding the mechanisms of action of vitamin D in various diseases. *The aim* of our study was to evaluate the relationship of polymorphic variants of the VDR gene with the level of vitamin D and cytokines (IL-8; IL-10) in the blood of obese patients with and without type 2 DM. *Materials and methods.* The study involved 150 patients who were divided into three separate groups: apparently healthy donors, obese patients without type 2 diabetes, and patients with type 2 diabetes and obesity. The polymorphism of the VDR gene (TaqI) was studied by PCR using a set of reagents manufactured by OOO NPF Sintol. The study of the level of vitamin D in the blood serum was carried out by ELISA, the content of inflammatory mediators in the blood plasma was determined by flow fluorimetry using commercial test systems (Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1, 37-Plex). *Results.* A study of obese patients showed that carriers of the homozygous CC variant of the VDR-TaqI gene had higher levels of vitamin D than other polymorphic variants. It has been established that vitamin D deficiency in obese patients is associated with an increased level of the IL-8 chemokine and a low concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in the blood.

**Keywords:** vitamin D deficiency; type 2 diabetes; obesity; diseases associated with metabolic disorders

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Larisa S. Litvinova  
larisalitvinova@yandex.ru

Received 17.07.2023

For citation:

Safiullina L.A., Vulf M.A., Gazatova N.D., Litvinova L.S. Interrelation of polymorphic variants of the VDR Gene with the level of vitamin d and cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 4, pp. 202–210. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-202-210 (In Russ)

## REFERENCES

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar M.H, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al: Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377:13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
2. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>
3. Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Telnova M.E., Goncharova E.V. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(4):334-341. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12746>
4. Todosenko N, Vulf M, Yurova K, Khaziakhmatova O, Mikhailova L, Litvinova L. Causal Links between Hypovitaminosis D and Dysregulation of the T Cell Connection of Immunity Associated with Obesity and Concomitant Pathologies. *Biomedicines*. 2021;9(12):1750. doi: 10.3390/biomedicines9121750
5. Scherbakov V.I., Skosyreva G.A., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):317-323. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12863>
6. Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Yatsenko D.A. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):123-133. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12835>
7. Lanets I.E., Gostishcheva E.V. Modern views on the role of vitamin D in the human body. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2022; 5:39-45
8. Lavryashina M.B., Imekina D.O., Tkhorenko B.A., et al. The signaling cascade of the vitamin D system in macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*. 2023; 13(2): 234-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-VDS-2033>
9. Snopov S.A. MECHANISMS OF VITAMIN D ACTION ON THE IMMUNE SYSTEM. *Medical Immunology (Russia)*. 2014;16(6):499-530. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-499-530>
10. Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Obesity = inflammation. Pathogenesis. What does this mean for men? *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2020;11(4):6-23. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23
11. Schwartz V. Inflammation of adipose tissue. Part 1. Morphological and functional manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(4):44-49.
12. Stepanova A.P., Karonova T.L., Bystrova A.A., Bregovsky V.B. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):301-306. <https://doi.org/10.14341/DM9583>
13. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*. 2009;183(9):5458-5546. doi: 10.4049/jimmunol.0803217
14. Aravindhan S, Almasoody MFM, Selman NA, Andreevna AN, Ravali S, Mohammadi P, Eslami MM, Razi B, Aslani S, Imani D. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(1):845-867. doi: 10.1007/s40200-020-00704-z
15. Gonzales A.M, Orlando R.A. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr Metab (London)*. 2007;4(1):22. doi: 10.1186/1743-7075-4-22
16. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290:916–924. doi: 10.1152/ajpendo.00410.2005
17. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and Diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):425–429. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.042.
18. Pittas A.G, Harris S.S, Stark P.C, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980–986. doi: 10.2337/dc06-1994
19. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*. 1994;134(4):1602-1610. doi: 10.1210/endo.134.4.8137721
20. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2813–2818. doi: 10.2337/



diacare.27.12.2813

21. Maylyan E. A., Reznichenko N. A., Maylyan D. E. Association of vitamin D system gene polymorphism with some human diseases. Vyatskiy Medical Bulletin. 2017; 2(54): 30-40.

22. Filus Filus A, Trzmiel A, Kuliczowska-Plaksej J, Tworowska U, Jedrzejuk D, Milewicz A, Medraś M. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. Aging Male. 2008;11(3):134-9. doi: 10.1080/13685530802273426

#### Authors

Larisa S. Litvinova

Doctor of Medical Sciences, Head (Director) of the Center; LLitvinova@kantiana.ru

Natalya D. Gazatova

Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Blood Preparations  
NGazatova@kantiana.ru

Maria A. Vulf

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher  
MaVasilenko@kantiana.ru

Linara A. Safiullina

graduate student  
lasafiullina@stud.kantiana.ru

Immanuel Kant Baltic Federal University Center for Immunology and Cellular Biotechnologies,  
Ministry of Education and Science of Russia  
Russian Federation, Kaliningrad