

Экспрессия генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в жировой ткани при ожирении, метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца

Мирошникова В.В.^{1,2}, Пантелеева А.А.^{1,2}, Побожьева И.А.^{1,2}, Разгильдина Н.Д.¹, Драчева К.В.¹, Полякова Е.А.², Марков А.В.³, Баженова Е.А.², Бровин Д.Л.², Беляева О.Д.², Беркович О.А.², Назаренко М.С.³, Баранова Е.И.², Пузырев В.П.³, Пчелина С.Н.^{1,2}

1 — Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, НИЦ «Курчатовский институт»
188300, г. Гатчина, Орлова роща, 1

2 — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

3 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Ожирение ассоциировано с повышенным риском развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании мы показали, что экспрессия генов транспортеров холестерина ABCA1 и ABCG1 в жировой ткани может играть роль в развитии ожирения, дислипидемии, метаболического синдрома и ишемической болезни сердца (ИБС).

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, атеросклероз, транспортеры ABCA1 и ABCG1

Для цитирования: Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Побожьева И.А., Разгильдина Н.Д., Драчева К.В., Полякова Е.А., Марков А.В., Баженова Е.А., Бровин Д.Л., Беляева О.Д., Беркович О.А., Назаренко М.С., Баранова Е.И., Пузырев В.П., Пчелина С.Н. Экспрессия генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в жировой ткани при ожирении, метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 56-57.
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.56-57

Автор для корреспонденции: Мирошникова Валентина Вадимовна, e-mail: v.v.mirosh@gmail.com

Финансирование: гранты РФФИ а 20-015-00502; мол а 18-315-00382.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Adipose tissue expression of ABCA1 and ABCG1 transporters genes in obesity, metabolic syndrome and ischemic heart disease

Miroshnikova V.V.^{1,2}, Panteleeva A.A.^{1,2}, Pobozheva I.A.^{1,2}, Razgildina N.D.¹, Dracheva K.V.¹, Polyakova E.A.², Markov A.V.³, Bazhenova E.A.², Brovin D.L.², Belyaeva O.D.², Berkovich O.A.², Nazarenko M.S.³, Baranova E.I.², Puzyrev V.P.³, Pchelina S.N.^{1,2}

1 — Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute»
1, mkr. Orlova roshcha, Gatchina, 188300, Russia

2 — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
L'va Tolstogo str. 6-8, St.-Petersburg, 197022, Russia

3 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Nab. Ushaiki str. 10, Tomsk, 634050, Russian Federation

Obesity is linked to increased cardiometabolic risk. Our study shows that cholesterol transporters ABCA1 and ABCG1 gene expression plays a role in development of obesity, dyslipidemia, metabolic syndrome and ischemic heart disease.

Key words: obesity, metabolic syndrome, ischemic heart disease, ABCA1 and ABCG1 transporters.

For citation: Miroshnikova V.V., Panteleeva A.A., Pobozheva I.A., Razgildina N.D., Dracheva K.V., Polyakova E.A., Markov A.V., Bazhenova E.A., Brovin D.L., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Nazarenko M.S., Baranova E.I., Puzyrev V.P., Pchelina S.N. Adipose tissue expression of ABCA1 and ABCG1 transporters genes in obesity, metabolic syndrome and ischemic heart disease. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 56-57. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.56-57

Corresponding author: Valentina Miroshnikova, e-mail: v.v.mirosh@gmail.com

Funding. Russian foundation for basic research (grants a 20-015-00502; mol a 18-315-00382).

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

Транспортеры ABCA1 и ABCG1 играют ключевую роль в регуляции клеточного уровня холестерина и в процессе обратного транспорта холестерина. Транспортер ABCA1 осуществляет перенос холестерина из клетки на аполипопротеин А1 с образованием незрелых частиц липопротеинов высокой

плотности (ЛВП), тогда как транспортер ABCG1 обеспечивает насыщение зрелых ЛВП холестерином для последующего транспорта в печень. Осуществляя элиминацию холестерина из макрофагов сосудистой стенки, ABCA1 и ABCG1 предотвращают трансформацию макрофагов в пенистые клетки и образование атеросклеротических бляшек.

Ожирение тесно связано с развитием метаболического синдрома (МС), то есть целого ряда метаболических нарушений, ассоциированных с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии. Жировая ткань вмещает как минимум 25% всего холестерина организма, количество которого увеличивается при ожирении, что в свою очередь может влиять на функцию адипоцитов, приводя к их гипертрофии, нарушению процессов липолиза и дисбалансу секреции адипоцитокинов. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) имеет особенно важное значение из-за ее анатомической близости к коронарному руслу, которое предполагает ее локальное влияние на воспалительные и атерогенные процессы в прилегающих к ней сосудах. Мы предположили, что экспрессия генов *ABCA1* и *ABCG1* в жировой ткани может быть ассоциирована с развитием ожирения и МС, а в ЭЖТ – играть важную роль в развитии атеросклероза коронарных артерий. Поскольку ранее была показана ассоциация гиперметиляции регуляторных областей генов *ABCA1* и *ABCG1* в крови с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, мы предположили, что эпигенетическая регуляция экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в ЭЖТ может иметь важное значение в развитии коронарного атеросклероза.

Цель – исследования ассоциации экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в жировой ткани с ожирением, метаболическим синдромом и ИБС.

Материалы и методы

Для проведения исследования были получены парные образцы подкожной и эпикардиальной жировой ткани (ПЖТ и ЭЖТ) от 69 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при проведении операции коронарного шунтирования и 16 лиц без ИБС (группа сравнения), оперированных по поводу клапанных пороков, (средний возраст 62 ± 9 года). При плановых операциях на брюшной полости были получены парные образцы ПЖТ и висцеральной жировой ткани (ВЖТ) от 62 женщин без сердечно-сосудистой патологии, с различной степенью выраженности метаболических нарушений (средний возраст 49 ± 12 лет). Уровень мРНК генов *ABCA1* и *ABCG1* в жировой ткани оценивали методом ПЦР в реальном времени. Степень метилирования проксимального промотора гена *ABCA1*, а также участков *cg06500161* и *cg27243685* гена *ABCG1* в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС определяли методом пиросеквенирования после бисульфитной обработки ДНК жировой ткани. Уровень белка ABCA1 в ЭЖТ оценивали методом вестерн-блот.

Результаты

Наше исследование продемонстрировало увеличение степени метилирования ДНК регуляторных областей генов *ABCA1* и *ABCG1* в ЭЖТ по сравнению с ПЖТ ($p < 0,01$). Более высокий уровень метилирования ДНК регуляторных областей генов *ABCA1* и *ABCG1* в ЭЖТ наблюдался у пациентов с ИБС по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$; $p < 0,05$). При этом наблюдалась тенденция к снижению уровня белка ABCA1 в ЭЖТ у пациентов с ИБС. Уровень мРНК гена *ABCA1* был достоверно снижен в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС и одновременным поражением других артериальных бассейнов, то есть при наличии стеноза брахиоцефальных или периферических артерий нижних конечностей ($p < 0,05$).

Ранее нами была продемонстрирована положительная корреляция уровня мРНК генов *ABCA1* и *ABCG1* в ВЖТ с индексом массы тела и окружностью талии [1]. Однако в настоящем исследовании было выявлено снижение мРНК гена *ABCG1* в ПЖТ у женщин с МС ($p < 0,05$). Анализ парных образцов ПЖТ и ВЖТ показал, что более значимым в отношении прогноза развития атерогенной дислипидемии и МС при ожирении может являться соотношение экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в ПЖТ и ВЖТ. Так, у лиц с нормальным весом без метаболических нарушений уровень мРНК гена *ABCG1* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ, а при развитии МС содержание мРНК гена *ABCG1* в ВЖТ относительно ПЖТ увеличивается. Для лиц с повышением содержания мРНК гена *ABCA1* в ПЖТ относительно ВЖТ характерен более высокий уровень ЛВП.

Выводы

Более высокий уровень метилирования ДНК регуляторных областей генов *ABCA1* и *ABCG1* в ЭЖТ может играть роль в развитии ИБС. Соотношение экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в ПЖТ и ВЖТ может являться значимым в отношении прогноза развития МС.

Литература

1. Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Баженова Е.А., Демина Е.П., Усенко Т.С., Николаев М.А., Семенова И.А., Неймарк А.Е., Хе Чж., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. Регуляция экспрессии генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в интраабдоминальной жировой ткани. Биомедицинская химия 2016; 62(3):283–289. doi 10.18097/PBMC20166203283.

References

1. Miroshnikova V.V., Panteleeva A.A., Bazhenova E.A., Demina E.P., Usenko T.S., Nikolaev M.A., Semenova I.A., Neimark A.E., He J., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Baranova E.I., Pchelina S. N. Regulation of ABCA1 and ABCG1 transporter gene expression in the intraabdominal adipose tissue. Biomeditsinskaya Khimiya [Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry] 2016; (10): 327–334. (In Russ.)