



Оригинальная статья

Ассоциация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с риском развития ожирения у жителей Московского региона

Погожева А.В.^{1,2} • Сорокина Е.Ю.^{1,2}

Погожева Алла Владимировна – канд. мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории демографии и эпидемиологии питания¹, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4619-291X>
✉ 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 698 53 80. E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Сорокина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории демографии и эпидемиологии питания¹, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>. E-mail: sorokina@ion.ru

Актуальность. У жителей Нигерии и Китая установлен вклад полиморфизмов гена адипонектина (*ADIPOQ*, расположен на хромосоме 3q27) в риск формирования избыточной массы тела и ожирения, а в европейской популяции показана их ассоциация с риском артериальной гипертензии.

Цель – выявить ассоциации полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с избыточной массой тела и ожирением у жителей Московского региона.

Материал и методы. Идентификация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* проведена у 222 человек (140 женщин и 82 мужчины) в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Московском регионе. Генотипирование выполняли с применением аллельспецифичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad, США) и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Для оценки связи генетических полиморфизмов с избыточной массой тела и ожирением проведены исследования по типу «случай/контроль»: в группу «случай» были включены обследуемые с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и выше, в группу «контроль» – менее 30 кг/м².

Результаты. Частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у обследуемых Московского региона была одинаковой у мужчин и женщин и равнялась в среднем 26,8%. Сравнение носителей генотипов CC и GG полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у мужчин показало статистически значимую связь генотипа GG с величиной ИМТ

($p=0,04$). Не было обнаружено статистически значимых различий между антропометрическими показателями (ИМТ, жировая масса тела) у носителей разных генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*. Не было выявлено влияния изученных полиморфизмов на уровень глюкозы и липидный спектр сыворотки крови.

Заключение. Частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у обследуемых Московского региона соответствовала аналогичным показателям по России и европейским странам. У жителей Москвы полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ* (аллель G) вносит свой вклад в риск развития ожирения при гомозиготном носительстве (генотип GG). Ассоциация полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* с величиной ИМТ не обнаружена, в связи с этим данный полиморфизм не может рассматриваться в качестве генетического маркера риска формирования ожирения.

Ключевые слова: ожирение, адипонектин, полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ*, полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ*

Для цитирования: Погожева АВ, Сорокина ЕЮ. Ассоциация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с риском развития ожирения у жителей Московского региона. Альманах клинической медицины. 2021;49(5):315–322. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-038.

Поступила 12.07.2021; доработана 12.08.2021; принята к публикации 19.08.2021; опубликована онлайн 10.09.2021

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Вклад генетических полиморфизмов в риск развития избыточной массы тела и ожирения подтвержден результатами многочисленных исследований. В настоящее время в фокусе внимания

исследователей – полиморфизмы гена адипонектина (*ADIPOQ*), расположенного на хромосоме 3q27.

Гормон адипонектин секретируется из жировой ткани в кровоток, где его содержание



составляет в среднем 10–16 мкг/мл [1, 2]. В отношении физиологической роли адипонектина известно, что он обладает антиатерогенным эффектом, противовоспалительными свойствами, регулирует метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами [2–4]. Концентрация адипонектина в сыворотке крови отрицательно связана с индексом массы тела (ИМТ), отношением окружности талии к окружности бедер, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и инсулина натощак, гомеостатической модельной оценкой инсулинорезистентности, дислипидемией и наличием избыточной массы тела/ожирения [2, 5, 6]. Установлено также, что секреция адипонектина снижается при ожирении и увеличивается при истощении [7]. Получены данные, согласно которым уменьшение массы тела у пациентов, страдающих ожирением, при переходе на низкокалорийную диету способствует повышению концентрации адипонектина в плазме крови [3, 8].

В литературе нет единого мнения о связи полиморфизмов гена *ADIPOQ* с риском развития ожирения. Наиболее изучен в этом плане промоторный полиморфизм rs266729, представляющий собой однонуклеотидную замену цитозина на гуанин. При обследовании взрослых американцев европейского происхождения выявлена связь этого полиморфизма с низким уровнем адипонектина в крови, но не обнаружено связи с избыточной массой тела и ожирением [9]. Данные обследования российских женщин в возрасте 35–55 лет также не установили наличия ассоциации полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* с абдоминальным ожирением [10]. Однако исследователи из Италии и Португалии показали, что генотипы CG/GG связаны со значительно более низкими уровнями адипонектина в плазме крови и более высокими уровнями фактора некроза опухоли- α по сравнению с генотипом CC ($p=0,034$), а уровни адипонектина ниже при увеличении ИМТ ($p=0,001$) [11, 12]. Наряду с этим у европейцев с полиморфизмом rs266729 выявлен повышенный риск развития артериальной гипертензии [13]. У жителей Нигерии носительство генотипа GG варианта полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциируется с большей величиной окружности талии, обхвата бедер и ИМТ, чем у носителей других генотипов данного гена [14]. Метаанализ публикаций, посвященных изучению этого полиморфизма, показал, что аллель G связан с риском развития ожирения у населения Китая [15]. Более поздний метаанализ не выявил никакой

зависимости полиморфизма *ADIPOQ* rs266729 с метаболическим синдромом в китайской популяции [16].

Полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ* менее изучен, и связь его с уровнем адипонектина оценивается неоднозначно. В одних работах этот полиморфизм ассоциирован с низким уровнем адипонектина и вносит свой вклад в риск развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа [17, 18], в других исследованиях (азиатские популяции) такой связи выявлено не было [19]. В Российской Федерации влияние этих полиморфизмов на риск формирования избыточной массы тела и ожирения остается практически не изученным.

Цель – выявление ассоциации полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с избыточной массой тела и ожирением у жителей Московского региона.

Материал и методы

Обследовано 222 человека (140 женщин и 82 мужчины) в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Московском регионе и наблюдавшихся в консультативно-диагностическом центре «Здоровое питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Антропометрические измерения проводили с использованием сертифицированных весов и ростометров. ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг) / рост (м)². Для анализа полученной величины ИМТ использовали следующие критерии: менее 18,5 – недостаточная масса тела; от 18,5 до 24,9 – нормальная масса тела; от 25 до 29,9 – избыточная масса тела; более 30 – ожирение.

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного и углеводного обмена, определяли с помощью анализатора ABX PENTRA 400 (HORIBA ABX SAS, Франция) в автоматическом режиме.

Генотипирование при изучении полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* выполняли у 200 человек (140 женщин и 60 мужчин), а полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* – у 215 (133 женщины и 82 мужчины).

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из буккального эпителия стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, затем ее сорбировали на покрытые силикагелем магнитные частицы, осуществляли отмывку этиловым спиртом и на конечном этапе проводили элюцию в буферный раствор. Для этого использовали набор реагентов РеалБест ДНК-экстракция 3 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск,



Россия) по протоколу производителя. Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции ерMotion 5075 (Eppendorf, Германия).

Генотипирование проводили с применением аллельспецифичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad, США) и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Использованы следующие праймеры и зонды [19]:

- для идентификации полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*:
 - ✓ прямой праймер – АТТСТГТТТТGGATGTCTTGTG, обратный праймер – СТТGGACTTTCTTGGCACG;
 - ✓ проба 1 – (FAM) АТCCTGCCCTTCAA-(RTQ1), проба 2 – (R6G) TCCTGCGCTTCAA-(BHQ2);
- Для идентификации полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*:
 - ✓ прямой праймер – TGTCTTGTGGAAGTTGGTGCTG, обратный праймер – GACTTTCTTGGCACGCTCAT;
 - ✓ проба 1 – (FAM) TGAATTAAATTACGACCCC-(RTQ1);
 - ✓ проба 2 – (R6G) TGAATTAAACTACGACCCC-(BHQ2).

Температура отжига при проведении амплификации составляла -56 °С.

Для оценки связи генетических полиморфизмов с избыточной массой тела и ожирением проводили исследования по типу «случай/контроль». При этом для расчета размера выборки использовали программу Epi info™ (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Обследуемые были разделены на две группы: «случай» – страдающие ожирением (ИМТ ≥ 30) и «контроль» – с ИМТ менее 30.

Этическая экспертиза. Взятие биологических образцов производили после подписания участниками исследования информированного согласия. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Проведение исследований одобрено Ученым советом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в 2017 г. при утверждении НИР № 0529-2016-0024.

Статистическую обработку результатов (расчет частот встречаемости генотипов, аллелей) проводили с использованием пакета программ SPSS 20. Для описания количественных переменных рассчитывали средние арифметические отклонения и стандартные ошибки средних ($M \pm m$). Нормальность распределений количественных переменных проверяли с помощью критерия

Колмогорова – Смирнова. Для сравнения количественных переменных в двух группах применяли t-критерий Стьюдента или t-критерий Стьюдента для неравных дисперсий – в случае если дисперсии в двух группах различались. Связь генетических полиморфизмов с риском формирования избыточной массы тела и ожирения оценивали в значениях показателя соотношения шансов (ОШ). Для расчета ОШ с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) использовали формулу расчета относительного риска (ОР) при помощи программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). ОШ > 1 рассматривали как положительную ассоциацию («фактор повышенного риска») и ОШ < 1 – как отрицательную ассоциацию («фактор пониженного риска»). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ*

Частота встречаемости минорного аллеля G равнялась 26,8%, при этом статистически значимых различий между мужчинами (26,7%) и женщинами (26,8%) не обнаружено (табл. 1). Результаты генотипирования полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* при проведении исследований по типу «случай/контроль» показали, что частота встречаемости минорного аллеля G в группе всех обследуемых с ожирением (27,5%) была на 2,2% выше, чем в группе с нормальной массой тела (25,3%), но и это увеличение не достигало уровня статистической значимости (табл. 2). Анализ данных генотипирования у мужчин и женщин также не выявил статистически значимой ассоциации аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*

Таблица 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона

| Генотип, абс. (%) | | | Аллель, % | ОШ (ДИ), p Аллель риска G |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------|
| CC | CG | GG | G | |
| Все обследованные (n = 200) | | | | |
| 116 (58,0) | 61 (30,5) | 23 (11,5) | 26,8 | |
| Мужчины (n = 60) | | | | |
| 34 (56,7) | 20 (33,3) | 6 (10,0) | 26,7 | 1,00 (0,62–1,63), p = 0,98 |
| Женщины (n = 140) | | | | |
| 82 (58,6) | 41 (29,3) | 17 (12,1) | 26,8 | |

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

**Таблица 2.** Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона в зависимости от индекса массы тела

| ИМТ, кг/м ² | Генотип, абс. (%) | | | Аллель, % G | ОШ (ДИ), p Аллель риска G | ОШ (ДИ), p CC<->GG |
|-----------------------------|-------------------|-----------|-----------|----------------|------------------------------|---------------------------|
| | CC | CG | GG | | | |
| Все обследованные (n = 200) | | | | | | |
| ИМТ < 30 (n = 71) | 39 (54,9) | 28 (39,4) | 4 (5,7) | 25,3 | 1,1 (0,70–1,78), p=0,63 | 2,4 (0,76–7,5), p=0,12 |
| ИМТ ≥ 30 (n = 129) | 77 (59,7) | 33 (25,6) | 19 (14,7) | 27,5 | | |
| Мужчины (n = 60) | | | | | | |
| ИМТ < 30 (n = 26) | 15 (57,7) | 11 (42,3) | 0 | 21,2 | 1,7 (0,71–3,86), p=0,23 | 10,3 (0,53–197,9), p=0,04 |
| ИМТ ≥ 30 (n = 34) | 19 (55,9) | 9 (26,5) | 6 (17,6) | 30,8 | | |
| Женщины (n = 140) | | | | | | |
| ИМТ < 30 (n = 45) | 24 (53,3) | 17 (37,8) | 4 (8,9) | 27,7 | 0,9 (0,53–1,63), p=0,79 | 1,34 (0,39–4,54), p=0,63 |
| ИМТ ≥ 30 (n = 95) | 58 (61,1) | 24 (25,3) | 13 (13,6) | 26,3 | | |

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов

Таблица 3. Антропометрические и биохимические показатели жителей Московского региона в зависимости от генотипов полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*, M ± m

| Показатель | Генотип* | |
|------------------------|-------------|-------------|
| | CC | CG+GG |
| ИМТ, кг/м ² | 35,8 ± 0,98 | 35,6 ± 1,42 |
| Жировая масса, % | 36,2 ± 1,58 | 32,0 ± 2,40 |
| Глюкоза, моль/л | 5,7 ± 0,12 | 6,1 ± 0,32 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,58 ± 0,20 | 1,48 ± 0,14 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,6 ± 0,85 | 5,6 ± 0,24 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 2,43 ± 0,94 | 1,91 ± 0,47 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,92 ± 0,18 | 2,86 ± 0,38 |

ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

* Межгрупповые различия показателей не были статистически значимыми для всех сравнений (p > 0,05)

с ожирением. Однако сравнение носителей генотипов CC и GG у мужчин показало статистически значимую связь генотипа GG с ИМТ (см. табл. 2).

Анализ результатов антропометрических и биохимических исследований (табл. 3) показал отсутствие статистически значимых различий между носителями разных генотипов полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови обследованных, имеющих мутантный

аллель, был в 1,3 раза ниже, чем у людей с генотипом CC, но и эти различия не были статистически значимыми.

Полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ*

Как видно из данных табл. 4, частота встречаемости минорного аллеля G составила в целом 8,6%, при этом у мужчин данный показатель регистрировался вдвое чаще, чем у женщин (p = 0,037). Что касается результатов генотипирования полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* при проведении исследований по типу «случай/контроль», частота встречаемости минорного аллеля G не различалась в зависимости от наличия ожирения или от пола (табл. 5). Таким образом, носительство аллеля G, а также генотипа GG полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* не было связано с риском развития ожирения у жителей г. Москвы.

Не обнаружено статистически значимых различий между носителями разных генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* в зависимости от антропометрических показателей (ИМТ, жировая масса), показателей липидного обмена, содержания глюкозы в сыворотке крови (табл. 6).

Обсуждение

Результаты изучения полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у обследуемых Московского региона показали, что частота встречаемости минорного аллеля G была одинаковой у мужчин и женщин и равнялась в среднем 26,8%. Это сопоставимо с данными по Российской Федерации (20–30%) [10] и Европе (25–33,1%) [11, 20], но выше,



чем в азиатских странах – 23,6% (согласно данным базы Национального центра биотехнологической информации США (NCBI); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs266729>).

Частота встречаемости минорного аллеля G в группе всех обследуемых с ожирением (27,5%) была аналогичной таковой в группе людей с нормальной массой тела (25,3%). Вместе с тем сравнение носителей генотипов CC и GG у мужчин показало статистически значимую связь генотипа GG с ожирением. Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов, выявивших связь носительства генотипа GG варианта полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* с большей величиной окружности талии, обхвата бедер и ИМТ, чем у носителей других генотипов этого гена [14]. В работах китайских авторов аллель G и генотип GG этого полиморфизма сопряжены с риском развития ожирения и метаболического синдрома [11, 15]. А в отдельных исследованиях из Мексики и России ассоциации между аллелем G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* и ожирением не установлено [5, 10].

Опубликованы работы, где установлено наличие ассоциации генотипа GG полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* с низкой концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови, повышенным риском ожирения и метаболического синдрома [11]. При этом многие авторы отмечают особую роль высокомолекулярного адипонектина в реализации основных биологических функций этого белка. Считается, что по сравнению с общим адипонектином высокомолекулярный обладает

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у взрослых жителей Московского региона

| Генотип, абс. (%) | | | Аллель, % | ОШ (ДИ), p |
|-----------------------------|-----------|---------|-----------|--------------------------------|
| AA | AG | GG | G | |
| Все обследованные (n = 215) | | | | |
| 179 (83,3) | 35 (16,2) | 1 (0,5) | 8,6 | |
| Мужчины (n = 82) | | | | |
| 62 (75,6) | 20 (24,4) | 0 | 12,2 | 2,03 (1,03–4,00), p = 0,037 |
| Женщины (n = 133) | | | | |
| 117 (88,0) | 15 (11,2) | 1 (0,8) | 6,4 | |

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

большой метаболической активностью, участвуя в подавлении окислительного стресса, воспалительных процессов, стимулируя продукцию NO₂ в клетках эндотелия, а его низкая концентрация ассоциируется с высоким риском сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [6, 10, 21].

Высокомолекулярный адипонектин характеризуется антиатерогенными, противовоспалительными и антидиабетическими свойствами, обусловленными его влиянием на уровень ХС ЛПВП [21]. В проведенных нами исследованиях не было отмечено статистически значимых различий между носителями разных генотипов полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*. Уровень ХС

Таблица 5. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона в зависимости от индекса массы тела

| ИМТ, кг/м ² | Генотип, абс. (%) | | | Аллель, % | ОШ (ДИ), p | ОШ (ДИ), p |
|-----------------------------|-------------------|-----------|---------|-----------|------------------------------|------------------------------|
| | AA | AG | GG | G | Аллель риска G | AA<->GG |
| Все обследованные (n = 215) | | | | | | |
| ИМТ < 30 (n = 81) | 66 (81,5) | 15 (18,5) | 0 | 9,3 | 0,9 (0,44–1,74), p = 0,70 | 1,8 (0,39–43,7), p = 0,44 |
| ИМТ ≥ 30 (n = 134) | 113 (84,4) | 20 (14,9) | 1 (0,7) | 8,2 | | |
| Мужчины (n = 82) | | | | | | |
| ИМТ < 30 (n = 37) | 25 (67,6) | 12 (32,4) | 0 | 16,2 | 0,5 (0,19–1,30), p = 0,15 | 0,7 (0,01–35,4), p = 1,00 |
| ИМТ ≥ 30 (n = 45) | 37 (82,2) | 8 (17,8) | 0 | 8,9 | | |
| Женщины (n = 133) | | | | | | |
| ИМТ < 30 (n = 44) | 41 (93,2) | 3 (6,8) | 0 | 3,4 | 2,4 (0,67–8,6), p = 0,16 | 1,6 (0,06–40,8), p = 0,46 |
| ИМТ ≥ 30 (n = 89) | 76 (85,4) | 12 (13,5) | 1 (1,1) | 7,8 | | |

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов

**Таблица 6.** Антропометрические и биохимические показатели жителей Московского региона в зависимости от генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*, M ± m

| Показатель | Генотип* | |
|------------------------|-------------|-------------|
| | AA | AG+GG |
| ИМТ, кг/м ² | 34,8 ± 0,81 | 36,1 ± 2,71 |
| Жировая масса, % | 32,1 ± 1,60 | 32,9 ± 4,24 |
| Глюкоза, моль/л | 5,9 ± 0,18 | 6,0 ± 0,13 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,4 ± 0,10 | 1,5 ± 0,26 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,6 ± 0,85 | 5,9 ± 0,28 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 2,1 ± 0,48 | 1,6 ± 0,18 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,8 ± 0,18 | 2,9 ± 0,28 |

ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

* Межгрупповые различия показателей не были статистически значимыми для всех сравнений ($p > 0,05$)

ЛПВП в сыворотке крови обследованных, имеющих мутантный аллель, был в 1,3 раза ниже, чем у людей с генотипом CC, но эти различия не были статистически значимыми.

Что касается полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона, минорный аллель G встречался у мужчин с частотой 12,2%, что сопоставимо с данными по Европе. Так, согласно данным базы NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs16861194>), в европейских странах этот показатель составляет 12–14%, в азиатском регионе он выше: в Китае регистрируется на уровне 18,5%, в Японии – 26,2% [22, 23].

Дополнительная информация

Финансирование

Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. (тема № 0529-2016-0024).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература / References

1. Терещенко ИВ, Каменских ЯА, Суслина АА. Адипонектин в норме и патологии. Терапевтический архив. 2016;88(12):126–132. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132. [Tereshchenko IV, Kamenskikh YaA, Suslina AA. [Adiponectin in health and disease]. *Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2016;88(12):126–132. Russian. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132.]
2. Larifla L, Rambhajan C, Joannes MO, Maimaitiming-Madani S, Donnet JP, Marianne-Pépin T, Chout R, Roussel R, Foucan L. Gene polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and risk of hypertriglyceridemia and metabolic

Мы не обнаружили статистически значимых различий между антропометрическими показателями (ИМТ, жировая масса тела) у носителей разных генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*, что подтверждает отсутствие ассоциации этого полиморфизма с ожирением. Не было выявлено и влияния данного полиморфизма на уровень глюкозы и липидный спектр сыворотки крови. Отсутствие связи генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* с риском возникновения ожирения может быть обусловлено влиянием других факторов: другими генотипами гена *ADIPOQ*, ген-генными взаимодействиями, наличием мутантных аллелей гена *FTO* и др. [2, 24].

Заключение

У жителей Московского региона частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* составляла в среднем 26,8%, что соответствует аналогичным показателям по России и Европе и выше, чем в азиатских странах. У жителей Москвы полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ* (аллель G) вносит свой вклад в риск развития ожирения при гомозиготном носительстве (генотип GG) ($p = 0,04$).

Частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона сопоставима с показателями в европейских странах и ниже, чем в странах азиатского региона. Ассоциации полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* с величиной ИМТ нами не обнаружено. Полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ* не может рассматриваться в качестве генетического маркера риска развития ожирения у взрослого населения г. Москвы. ©

Участие авторов

А.В. Погожева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Е.Ю. Сорокина – проведение молекулярно-генетических исследований, анализ и интерпретация полученных результатов. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



- syndrome in Afro-Caribbeans. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163421. doi: 10.1371/journal.pone.0163421.
3. Петренко ЮВ, Герасимова КС, Новикова ВП. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатрия*. 2019;10(2):83–87. doi: 10.17816/PED10283-87. [Petrenko YuV, Gerasimova KS, Novikova VP. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. *Pediatrics*. 2019;10(2):83–87. Russian. doi: 10.17816/PED10283-87.]
 4. Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, Christopher T, Lopez B, Chan L, Goldstein B, Ma XL. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(3):413–419. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.10.014.
 5. Peralta Romero JJ, Karam Araujo R, Burguete García AI, Estrada Velasco BI, López Islas C, Figueroa Arredondo PMDC, Valladares Salgado A, Cruz M. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: association with overweight/obesity in Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(1):26–33. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.02.002.
 6. He J, Stryjecki C, Reddon H, Peralta-Romero J, Karam-Araujo R, Suarez F, Gomez-Zamudio J, Burguete-García A, Alyass A, Cruz M, Meyre D. Adiponectin is associated with cardio-metabolic traits in Mexican children. *Sci Rep*. 2019;9(1):3084. doi: 10.1038/s41598-019-39801-2.
 7. Hwang JY, Park JE, Choi YJ, Huh KB, Chang N, Kim WY. Carbohydrate intake interacts with SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene to affect fasting blood glucose, HbA1C, and HDL cholesterol in Korean patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2013;32(3):143–150. doi: 10.1080/07315724.2013.791795.
 8. Gajewska J, Kuryłowicz A, Ambroszkiewicz J, Mierzejewska E, Chelchowska M, Szamotulska K, Weker H, Puzianowska-Kuźnicka M. ADIPOQ -11377C>G Polymorphism increases the risk of adipokine abnormalities and child obesity regardless of dietary intake. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):122–129. doi: 10.1097/MPG.0000000000000900.
 9. Warodomwicht D, Shen J, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province MA, An P, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, Ordovas JM. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(3):510–517. doi: 10.1038/oby.2008.583.
 10. Бровин ДЛ, Драчева КВ, Пантелеева АА, Беляева ОД, Пчелина СН, Баженова ЕА, Каронова ТЛ, Колодина ДА, Полякова ЕА, Волкова АР, Козлова СН, Беркович ОА, Баранова ЕИ. Варианты гена адипонектина (ADIPOQ) rs2441766 и rs266729: ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. *Медицинская генетика*. 2019;18(1):25–34. doi: 10.25557/2073-7998.2019.01.25-34. [Brovina DL, Dracheva KV, Panteleeva AA, Belyaeva OD, Pchelina SN, Bazhenova EA, Karonova TL, Kolodina DA, Polyakova EA, Volkova AR, Kozlova SN, Berkovich OA, Baranova EI. [Gene ADIPOQ variants rs2441766 and rs266729: association with concentration of adiponectin (total and high molecular weight adiponectin), abdominal obesity and metabolic syndrome in women]. *Medical Genetics*. 2019;18(1):25–34. Russian. doi: 10.25557/2073-7998.2019.01.25-34.]
 11. Divella R, Daniele A, Mazzocca A, Abbate I, Casamassima P, Caliandro R, Ruggeri E, Naglieri E, Sabbà C, De Luca R. ADIPOQ rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer. *J Cancer*. 2017;8(6):1000–1008. doi: 10.7150/jca.17515.
 12. Nascimento H, Vieira E, Coimbra S, Catarino C, Costa E, Bronze-da-Rocha E, Rocha-Pereira P, Carvalho M, Ferreira Mansilha H, Rêgo C, Dos Santos R, Santos-Silva A, Belo L. Adipokine gene single-nucleotide polymorphisms in Portuguese obese adolescents: Associations with plasma concentrations of adiponectin, resistin, IL-6, IL-1 β , and TNF- α . *Child Obes*. 2016;12(4):300–313. doi: 10.1089/chi.2015.0235.
 13. Fan W, Qu X, Li J, Wang X, Bai Y, Cao Q, Ma L, Zhou X, Zhu W, Liu W, Ma Q. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:41683. doi: 10.1038/srep41683.
 14. Ogundele OE, Adekoya KO, Osinubi AA, Awofala AA, Oboh BO. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2018;19(2):123–127. doi: 10.1016/j.ejmhg.2017.08.005.
 15. Wu J, Liu Z, Meng K, Zhang L. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95270. doi: 10.1371/journal.pone.0095270.
 16. Zhou JM, Zhang M, Wang S, Wang BY, Han CY, Ren YC, Zhang L, Zhang HY, Yang XY, Zhao Y, Hu DS. Association of the ADIPOQ Rs2241766 and Rs266729 polymorphisms with metabolic syndrome in the Chinese population: A Meta-analysis. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(7):505–515. doi: 10.3967/bes2016.066.
 17. Chu H, Wang M, Zhong D, Shi D, Ma L, Tong N, Zhang Z. AdipoQ polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):532–545. doi: 10.1002/dmrr.2424.
 18. Patel S, Flyvbjerg A, Kozáková M, Frystyk J, Ibrahim IM, Petrie JR, Avery PJ, Ferrannini E, Walker M; RISC Investigators. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects. *Eur Heart J*. 2008;29(3):386–393. doi: 10.1093/eurheartj/ehm526.
 19. Shi H, Lu Y, Du J, Du W, Ye X, Yu X, Ma J, Cheng J, Gao Y, Cao Y, Zhou L, Li Q. Application of back propagation artificial neural network on genetic variants in adiponectin ADIPOQ, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , and retinoid X receptor- α genes and type 2 diabetes risk in a Chinese Han population. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(3):293–300. doi: 10.1089/dia.2011.0071.
 20. Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*. 2011;12:5. doi: 10.1186/1471-2350-12-5.
 21. Zemlin AE, Matsha TE, Kengne AP, Hon G, Erasmus RT. High Molecular Weight Adiponectin Levels are neither influenced by adiponectin polymorphisms nor associated with insulin resistance in mixed-ancestry hyperglycemic subjects from South Africa. *J Med Biochem*. 2016;35(4):416–427. doi: 10.1515/jomb-2016-0024.
 22. Tanimura D, Shibata R, Izawa H, Hirashiki A, Asano H, Murase Y, Miyata S, Nakatochi M, Ouchi N, Ichihara S, Yasui K, Yoshida T, Naruse K, Matsubara T, Yokota M. Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese population. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(3):262–269. doi: 10.1038/ejhg.2010.201.
 23. Jiang B, Liu Y, Liu Y, Fang F, Wang X, Li B. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):925–933. doi: 10.1007/s11033-013-2937-0.
 24. Погожева АВ, Сорокина ЕЮ, Сокольников АА. Ассоциация ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена VDR и rs9939609 гена FTO у жителей средней полосы и Крайнего Севера России. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(2):112–119. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015. [Pogozheva AV, Sorokina EYu, Sokolnikov AA. [Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the VDR gene and rs9939609 polymorphism of the FTO gene in the midland and the Extreme North of Russia]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):112–119. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015.]



Association of rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene with the risk of obesity in residents of the Moscow region

A.V. Pogozeva^{1,2} • E.Yu. Sorokina^{1,2}

Rationale: The contribution of the adiponectin gene polymorphisms (*ADIPOQ*, located at 3q27) in the residents of Nigeria and China to the risk of overweight and its association with the risk of arterial hypertension in the European population have been demonstrated.

Aim: To identify associations between rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene with overweight and obesity in the Moscow region residents.

Materials and methods: Identification of rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene was carried out in 222 people (140 women and 82 men, aged 25 to 65 years) living in the Moscow region. Genotyping was performed using allele-specific amplification with real-time detection of the results on the CFX96 Real-Time System amplifier (Bio-Rad, USA) and using TaqMan probes complementary to polymorphic DNA regions. To assess an association between these genetic polymorphisms and overweight/obesity, we performed a case control study, with the cases being subjects with body mass index (BMI) of ≥ 30 kg/m², and the controls those with BMI of < 30 kg/m².

Results: The mean frequency of the minor allele G rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene in the subjects from the Moscow region was 26.8% and similar in men and women. Comparison of the CC and GG genotypes carriers of the rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene in men showed a statistically significant association of the GG genotype to the BMI value ($p=0.04$). There were

no statistically significant differences between anthropometric indicators (BMI, body fat mass) in the carriers of different rs16861194 polymorphism genotypes of the *ADIPOQ*. No association between the studied polymorphisms and blood glucose levels and lipid spectrum could be found.

Conclusion: The frequency of the minor allele G of the rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene in the subjects from the Moscow region was similar to their rates in the Russian Federation and European countries. In Moscow residents, the rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene (G allele) contributes to the risk of obesity in homozygous carriers (genotype GG). No association of the rs16861194 polymorphism of the *ADIPOQ* gene with the BMI was found; therefore, this polymorphism cannot be considered as a genetic marker of the obesity risk.

Key words: obesity, adiponectin, *ADIPOQ* gene rs266729 polymorphism, *ADIPOQ* gene rs16861194 polymorphism

For citation: Pogozeva AV, Sorokina EYu. Association of rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene with the risk of obesity in residents of the Moscow region. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(5):315–322. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-038.

Received 12 July 2021; revised 12 August 2021; accepted 19 August 2021; published online 10 September 2021

Alla V. Pogozeva – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition¹; Professor, Chair of Food Hygiene and Toxicology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4619-291X>

✉ 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 698 53 80.

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Elena Yu. Sorokina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition¹; Associate Professor, Chair of Food Hygiene and Toxicology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>. E-mail: sorokina@ion.ru

Funding

The research for this manuscript has been financed from the budget allocated for the performance of the state task within the Program for Fundamental Research for the State Academies of Sciences for 2013–2020 (topic No. 0529-2016-0024).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

A.V. Pogozeva, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing and editing; E.Yu. Sorokina, molecular genetic testing, analysis and interpretation of the study results. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation