

Варианты гена адипонектина (*ADIPOQ*) rs2441766 и rs266729: ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом

Бровин Д.Л.¹, Драчева К.В.³, Пантелеева А.А.^{1,3}, Беляева О.Д.^{1,2}, Пчелина С.Н.^{1,3},
Баженова Е.А.^{1,2}, Каронова Т.Л.^{1,2}, Колодина Д.А.¹, Полякова Е.А.^{1,2}, Волкова А.Р.¹,
Козлова С.Н.², Беркович О.А.^{1,2}, Баранова Е.И.^{1,2}

¹ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ

³ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Актуальность. Адипонектин (АН) — протективный адипоцитокин, продуцируемый жировой тканью и циркулирующий в крови в виде различных изомеров. При абдоминальном ожирении (АО) сниженная концентрация АН ассоциируется с развитием метаболического синдрома (МС), его отдельных компонентов и различных сердечно-сосудистых заболеваний. АН кодируется геном *ADIPOQ*. Показано, что генетические варианты *ADIPOQ* ассоциированы с изменением концентрации АН сыворотки крови.

Цель исследования. Выявить ассоциации полиморфных вариантов T(+45)G rs2441766 и C(–11377)G rs 266729 гена *ADIPOQ* с концентрацией АН сыворотки крови, АО и МС у женщин.

Результаты. Обследованы 302 женщины с АО в возрасте от 30 до 55 лет. Группу сравнения составила 161 практически здоровая женщина без АО. У 185 обследованных с АО был диагностирован МС в соответствии с критериями Международной федерации диабета (IDF, 2005). Частоты генотипов и аллелей вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* у женщин с АО и без АО не различались ($p > 0,05$). Среди женщин с АО и МС реже встречались носители аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ*, чем среди женщин с АО без МС ($p < 0,05$). Частоты генотипов и аллелей варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* у женщин с АО и МС и у пациенток с АО без МС не различались ($p > 0,05$). У женщин с АО — носителей аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* концентрация высокомолекулярного АН (ВМАН) была выше, чем у носителей генотипа ТТ этого гена. При анализе частот гаплотипов вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* в обследованных группах достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Концентрации общего АН в сыворотке крови у женщин с АО и МС — носителей различных генотипов и гаплотипов вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* не различались ($p > 0,05$). Концентрация ВМАН у женщин с АО — носителей гаплотипа TGС(X) (X — аллель С или G варианта C(–11377)G) была выше, чем у женщин с АО — носителей других гаплотипов гена *ADIPOQ* ($p < 0,05$).

Выводы. Носительство аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* является протективным в отношении МС у женщин с АО. У женщин с АО — носителей аллеля G концентрация ВМАН выше, чем у женщин с АО — носителей ТТ генотипа варианта T(+45)G гена *ADIPOQ*.

Ключевые слова: общий и высокомолекулярный адипонектин, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, T(+45)G rs2441766 и C(–11377)G rs266729 полиморфизм гена адипонектина (*ADIPOQ*).

Для цитирования: Бровин Д.Л., Драчева К.В., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Пчелина С.Н., Баженова Е.А., Каронова Т.Л., Колодина Д.А., Полякова Е.А., Волкова А.Р., Козлова С.Н., Беркович О.А., Баранова Е.И. 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

Автор для корреспонденции: Бровин Дмитрий Львович, e-mail: dlbrown@mail.ru

Финансирование. Работа проведена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А16-116060710009-7.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 07.12.2018

Gene *ADIPOQ* variants rs2441766 and rs266729: association with concentration of adiponectin (total and high molecular weight adiponectin), abdominal obesity and metabolic syndrome in women

Brovin D.L.¹, Dracheva K.V.¹, Panteleva A.A.¹, Belyaeva O.D.^{1,2}, Pchelina S.N.¹, Bazhenova E.A.¹, Karonova T.L.^{1,2}, Kolodina D.A.¹, Polyakova E.A.^{1,2}, Volkova A.R.¹, Kozlova S.N.², Berkovich O.A.^{1,2}, Baranova E.I.^{1,2}

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

²Almazov National Medical Research Centre

³Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Centre «Kurchatov Institute»

Background. Adiponectin (AN) — a protective adipocytokine, produced by fat tissue and circulating in the form of various isomers in the blood. With obesity, a decreased level of AN is associated with the development of metabolic syndrome (MS) and various cardiovascular diseases. Regulation of its level can be caused by genetic factors, including single nucleotide polymorphism T(+45)G and C(–11377)G of the *ADIPOQ* gene. Allelic variants of the *ADIPOQ* gene was associated with AN concentration in blood.

Objective. To identify the association of genetic variants of *ADIPOQ* with adiponectin level, AO and MS in women.

Results. A total of 302 women with abdominal obesity (AO) aged 30–55 years were examined. The comparison group consisted of 161 practically healthy women without AO. 185 patients with AO had MS according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2005). The frequencies of genotypes and alleles of variants T(+45)G and C(–11377)G of the *ADIPOQ* gene among women with and without AO did not differ ($p > 0,05$). Among women with AO and MS, carriers of G allele variant T(+45)G of the *ADIPOQ* gene were less common than among women with AO without MS ($p < 0,05$). The frequencies of genotypes and alleles of variant C(–11377)G of the *ADIPOQ* gene did not differ in women with AO and MS and in patients with AO without MS ($p > 0,05$). In women with AO — carriers of the G allele variant T(+45)G of the *ADIPOQ* gene, the concentration of high molecular weight AN (HMWA) was higher than that of the TT carriers of the genotype of this gene. The haplotypes of the T(+45)G and C(–11377)G variants of the *ADIPOQ* gene did not differ in the studied groups ($p > 0,05$). The concentration of total AN in the serum of women with AO and MS — carriers of different genotypes and haplotypes of variants T(+45)G and C(–11377)G of the *ADIPOQ* gene did not differ ($p > 0,05$). The concentration of HMWA in women with AO — carriers of the TGC(X) haplotype (X — allele C or G variant C(–11377)G) was higher than in women with AO — carriers of other haplotypes of the *ADIPOQ* gene ($p < 0,05$).

Conclusions. G allele of the T(+45)G variant the *ADIPOQ* gene is protective against MS in women with AO. In women with AO — carriers of the G allele, the concentration of HMWA is higher than in women with AO — carriers of the TT genotype of variant T(+45)G of the *ADIPOQ* gene.

Key words: total and high molecular weight adiponectin, abdominal obesity, adiponectin gene polymorphism (*ADIPOQ*).

For citation: Brovin D.L., Dracheva K.V., Panteleva A.A., Belyaeva O.D., Pchelina S.N., Bazhenova E.A., Karonova T.L., Kolodina D.A., Polyakova E.A., Volkova A.R., Kozlova S.N., Berkovich O.A., Baranova E.I. 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 (in Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.25-34

Corresponding author: Brovin Dmitry Lvovich e-mail: dlbrown@mail.ru

Funding. The work was performed within the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation № AAAA-A16-116060710009-7.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 07.12.2018

Введение

В настоящее время ожирение можно отнести к широко распространенным и социальнозначимым заболеваниям. Так, в государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году» был отмечен рост частоты ожирения с 123,56 до 284,4 человек на 100 тысяч населения за последние 5 лет. Ожирение, и в большей степени абдоминальное ожирение (АО), играет существенную роль в формировании и развитии сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома (МС).

В современной концепции развития ожирения и ассоциированных с ним состояний значимая роль отводится возникающему дисбалансу адипоцитокинов

— веществ, вырабатываемых жировой тканью. Дисбаланс адипоцитокинов характеризуется, в первую очередь, снижением протективного адипоцитокина крови — адипонектина (АН) [1].

АН по химической структуре представляет собой полипептид (244 аминокислоты), имеющий молекулярную массу 30 kDa, и присутствует в крови в виде тримеров, гексамеров и высокомолекулярных комплексов [2]. Установлено, что разные олигомерные формы АН взаимодействуют с различными его рецепторами в тканях-мишенях и, тем самым, оказывают влияние на различные метаболические процессы в организме [3]. Многие авторы отмечают особую роль высокомолекулярного адипонектина (ВМАН) в реализации основных биологических функций данного белка [4]. Считается, что ВМАН обладает большей метабо-

лической активностью по сравнению с общим АН (ОАН), участвуя в подавлении окислительного стресса, воспалительных процессов, стимулируя продукцию NO_2 в клетках эндотелия, а его низкая концентрация ассоциируется с высоким риском СД 2 типа, артериальной гипертензии (АГ) и других ССЗ [4, 5, 6].

АН кодируется геном *ADIPOQ*, который расположен на длинном плече хромосомы 3 в локусе 3q27 и включает в себя 3 экзона и 2 интрона [7]. Описано более десятка полиморфных вариантов данного гена [8]. Среди них наиболее изучаемыми являются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) T(+45)G rs2441766 и C(–11377)G rs266729 гена *ADIPOQ*.

Описана ассоциация различных генотипов гена *ADIPOQ* с концентрацией ОАН и ВМАН сыворотки крови [9, 10, 11]. Suriyarom K. с соавт. установили ассоциацию аллеля G варианта C(–11377)G, но не аллелей T и G варианта T(+45)G, гена *ADIPOQ* со сниженной концентрацией ОАН в сыворотке крови [12].

Цель данного исследования — выявить ассоциации полиморфных вариантов гена *ADIPOQ* с концентрацией ОАН и ВМАН в сыворотке крови, развитием АО и МС у женщин.

Материалы и методы

Обследованы 302 женщины с АО, проживающие в Санкт-Петербурге, в возрасте от 30 до 55 лет. Медиана возраста — 46 лет. АО диагностировали при окружности талии (ОТ) равной или более 80 см (критерии Международной Федерации Диабета, IDF, 2005).

В исследование не включались пациентки, имевшие вторичные формы ожирения, вторичную АГ, сердечную недостаточность, пороки сердца, ишемическую

болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, миокардиты, перикардиты, системные заболевания соединительной ткани, СД 1 и 2 типа, алкоголизм, наркоманию, психические заболевания, острое повреждение почек, хроническую болезнь почек, острые вирусные инфекции и обострения хронических заболеваний.

Группу сравнения составили женщины без АО (N = 161), сопоставимого возраста с основной группой исследования ($p > 0,05$). Медиана возраста — 45 (30–55) лет.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенольно–хлороформной экстракции. Идентификация SNP T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* проводилась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом [13, 14].

Концентрацию ОАН и ВМАН сыворотки крови определяли иммуноферментным методом (BioVendor, Чехия (https://www.biovendor.com/file/4992/PDS_11_HADPE_ENG.004.A.pdf?version=201710301144), DRG, США (https://www.scti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG_EIA4645_p.pdf); соответственно).

При статистической обработке использовали программу SPSS 17.0 для Windows. Определение типа распределения количественных показателей проводилось с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Распределение концентрации ВМАН было ненормальным (критерий Колмогорова — Смирнова 1,95; $p < 0,05$), в связи с чем производился расчет медианы, минимума и максимума всех количественных показателей. Анализ качественных показателей проводился с использованием критерия χ^2 . Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществ-

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей вариантов T(+45)G rs2441766 и G(–11377)C rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с АО и без АО

SNP	Группы обследования	Частоты генотипов			p	Частота аллелей		p
		GG	TG	TT		G	T	
T(+45)G rs2441766	Женщины без АО N=161	0,6% n=1	18,7% n=30	80,7% n=130	Н.Д.	0,08	0,92	Н.Д.
		n=31						
	Женщины с АО N=302	0,0% n=0	15,0 % n=46	85,0 % n=256		0,10	0,90	
		n=46						
C(–11377)G rs266729	Женщины без АО N=161	GG	CG	CC	Н.Д.	G	C	Н.Д.
		8,7% n=14	42,2% n=68	49,1% n=79		0,30	0,70	
	Женщины с АО N=302	n=82		55,6% n=168		0,25	0,75	
		5,0% n=15	39,4% n=119					
		n=134						

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, SNP — однонуклеотидный полиморфизм, Н.Д. — недостоверно.

влялось с использованием критериев Крускала — Уоллеса и Манна — Уитни. Коррекция на множественные сравнения проводилась с использованием поправки FDR (<https://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>). Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали величину $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации ОАН (18,42 (1,60—39,53) и 24,34 (6,07—40,33), соответственно; $p < 0,05$) и ВМАН (2,49 (0,82—8,81) и 5,72 (2,34—10,37), соответственно; $p < 0,05$) в сыворотке крови у женщин с АО были ниже, чем у пациенток без АО.

Частоты генотипов и аллелей вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* у женщин с АО и без АО соответствовали теоретически ожидаемым по закону Харди — Вайнберга ($p > 0,05$).

Анализ частот генотипов и аллелей вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* между пациентами без АО и женщинами с АО не показал статистически значимых различий (табл. 1).

Сравнительный анализ частот гаплотипов вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* между обследуемыми женщинами без АО и с АО также не показал статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Было установлено, что концентрация ОАН в сыворотке крови у женщин с АО — носителей различных генотипов вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ* не различалась ($p > 0,05$). Концентрация ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО — носителей аллеля G была выше, чем у носителей генотипа TT варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* (рис. 1).

Установлено, что у женщин с АО — носителей гаплотипа TGC(X), где X — аллель C или G вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ*, концентрация ВМАН была выше, чем у женщин с АО — носителей других исследуемых гаплотипов (табл. 2). Концентрация ОАН у женщин в этих же группах не различалась ($p > 0,05$).

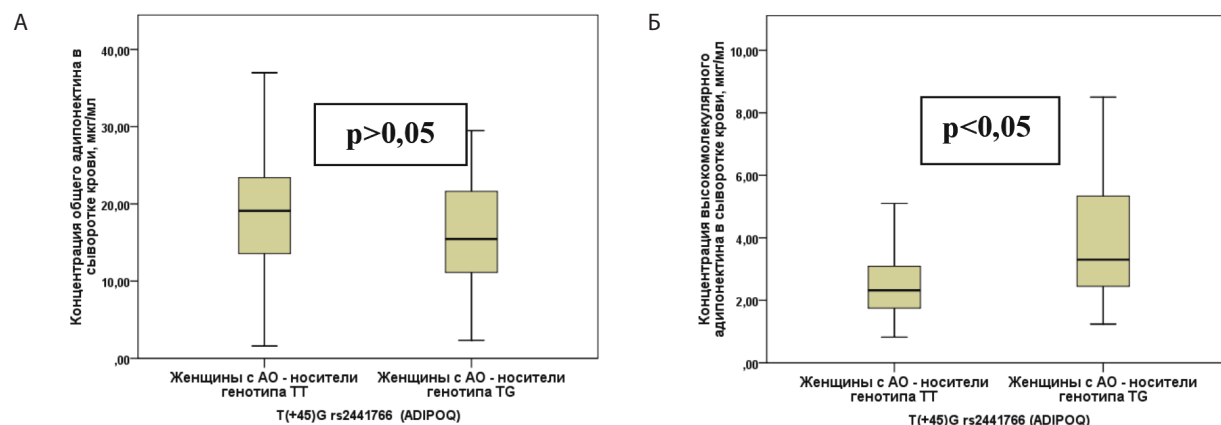


Рис. 1. Концентрация ОАН (А) и ВМАН (Б) в сыворотке крови у женщин с АО — носителей генотипа TG и TT варианта T(+45)G rs2441766 гена *ADIPOQ*.

Таблица 2. Концентрация общего и высокомолекулярного АН в сыворотке крови женщин с АО — носителей различных гаплотипов вариантов T(+45)G и C(–11377)G гена *ADIPOQ*

№	Гаплотипы гена <i>ADIPOQ</i>	n	Концентрация ОАН N=114	Концентрация ВМАН N=114
1	TTCC	54	18,38 (1,6—38,23)	2,47 (0,82—5,67)
2	TT(X)G	19	19,25 (3,32—39,53)	2,23 (0,93—8,81)
3	TGC(X)	41	14,90 (2,34—38,92)	3,30 (1,24—8,50)
p			Н.Д.	p _{1,2} —Н.Д. p _{2,3} =0,0465 p _{1,3} =0,042

Примечания: ОАН — общий адипонектин, ВМАН — высокомолекулярный адипонектин, X — аллель C или G варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ*, Н.Д. — недостоверно

В группе женщин с АО МС был диагностирован у 61,3% пациенток ($n=185$).

Частоты генотипов и аллелей T(+45)G гена *ADIPOQ* у женщин с АО и МС, а также у женщин с АО без МС (табл. 3) соответствовали теоретически ожидаемым по закону Харди — Вайнберга ($p>0,05$).

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей варианта T(+45)G rs2441766 гена *ADIPOQ* показал, что у женщин с АО — носителей аллеля G шансы возникновения МС были ниже, чем у носителей TT генотипа ($OR = 0,47$; 95% CI 0,25 — 0,89; $p=0,02$).

Частоты генотипов и аллелей C(–11377)G rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с АО без МС и с МС (табл. 4) соответствовали теоретически ожидаемым по закону Харди — Вайнберга ($p>0,05$).

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* между женщинами без АО, пациентками с АО без МС и с МС не показал статистически значимых различий. При анализе частот гаплотипов изучаемых вариантов гена *ADIPOQ* у женщин в этих же группах достоверных различий также выявлено не было (табл. 5)

Концентрации ОАН, ВМАН у женщин с МС — носителей различных генотипов и гаплотипов вариантов гена *ADIPOQ* не различались ($p>0,05$).

Обсуждение

Известно, что МС — полигенное заболевание [8]. Среди генов-кандидатов АО и МС представляет интерес ген *ADIPOQ* и, в частности, его полиморфные варианты T(+45)G rs2441766 и C(–11377)G rs266729.

Вариант T(+45)G гена *ADIPOQ* локализуется в экзоне 2. Обсуждается влияние данного варианта на сплайсинг пре-мРНК или стабильность мРНК [15]. В ряде исследований было установлено, что полиморфизм T(+45)G гена *ADIPOQ* может ассоциироваться с риском ожирения [16], МС [17] и концентрацией АН в сыворотке крови [10].

В нашей работе частота аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* у женщин с АО и МС составила 0,06, а в группе женщин без АО — 0,1, что согласуется с данными литературы. Так, частота аллеля (+45)G в общеевропейской, арабской и китайской популяциях составила 0,05 — 0,36 [14,18,19,20], а у больных с МС —

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта T(+45)G rs2441766 гена *ADIPOQ* в обследованных группах женщин

№	Группы обследованных	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		GG	TG	TT	G	T
1	Женщины без АО N=161	0,6% n=1	18,7% n=30	80,7% n=130	0,1	0,9
		19,3% n=31				
2	Женщины с АО без МС N=117	0,0% n=0	21,4% n=25	78,6% n=92	0,1	0,9
3	Женщины с АО и МС N=185	0,0% n=0	11,4% n=21	88,6% n=164	0,06	0,94
p		$p_{1,3}=0,04$ $p_{2,3}=0,036$			$p_{1,3}=0,04$ $p_{2,3}=0,036$	

Примечания: АО — абдоминальное ожирение, МС — метаболический синдром, Н.Д. — недостаточно.

Таблица 4. Частоты генотипов и аллелей варианта C(–11377)G rs266729 гена *ADIPOQ* в обследованных группах женщин

Группы обследованных	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
	GG	CG	CC	G	C
Женщины без АО N=161	8,7% n=14	42,2% n=68	49,1% n=79	0,3	0,7
Женщины с АО без МС N=117	5,1% n=6	42,7% n=50	52,2% n=61	0,3	0,7
Женщины с АО и МС N=185	4,9% n=9	37,3% n=69	57,8% n=107	0,2	0,8
p	Н.Д.			Н.Д.	

Примечания: АО — абдоминальное ожирение, МС — метаболический синдром, Н.Д. — недостаточно.

0,06 — 0,38. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в России у пациентов с СД 2 типа. Установлено, что встречаемость аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* у пациентов с СД 2 типа и без него составила 0,079 и 0,083, соответственно [21]. В исследовании Алексеевой Л.Л. с соавт. частота аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* у женщин Якутии составляет 0,098, что согласуется с результатами нашей работы [22]. В нашем исследовании не были выявлены ассоциации варианта T(+45)G *ADIPOQ* с АО, что совпадает с результатами мета-анализа с включением 2819 пациентов с ожирением, в котором не было установлено ассоциации данного варианта гена *ADIPOQ* с риском ожирения в европейской популяции [16]. Ogundele O.E. с соавт. также не выявили ассоциации различных генотипов варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* с риском ожирения и величиной ОТ у мужчин и женщин [23].

Результаты исследований, касающихся изучения ассоциации аллеля G полиморфного варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* с риском МС и возникновением его отдельных компонентов, противоречивы. Так, в работе Гао М. с соавт. было установлено, что носительство аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* ассоциировалось с повышенным риском МС [9] вне зависимости от концентрации ОАН сыворотки крови. Fan W. с соавт. на основании мета-анализа показали, что носительство аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* ассоциируется с повышением риска АГ на 16% в азиатской популяции [24]. Однако имеется ряд исследований, в которых не выявлена связь полиморфизма T(+45)G гена *ADIPOQ* с риском возникновения МС и его отдельных компонентов [12,18,25].

В проведенной нами работе было установлено, что у женщин с АО и МС реже встречался аллель G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ*, чем у женщин с АО без МС, что может свидетельствовать о протективной роли аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* в отношении МС. Результаты нашей работы согласуются с дан-

ными других исследований. Так, Berezina A. с соавт. установили, что у больных АО мужчин и женщин в г. Санкт-Петербурге носительство генотипа ТТ варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* было ассоциировано с повышенным риском МС [26]. Menzaghi C. с соавт. показали, что носительство этого генотипа ассоциируется с повышенным риском отдельных компонентов МС [27]. Кроме того, установлено, что у женщин, проживающих в Якутии, носительство генотипа ТТ варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* ассоциируется с повышенным риском диабетической ретинопатии [22].

В ряде исследований была выявлена связь различных генотипов гена *ADIPOQ* с концентрацией ОАН. Так в некоторых исследованиях было показано, что носительство аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* ассоциировалось с более высокой концентрацией ОАН в сыворотке крови [28, 29, 30]. Однако в исследованиях больных СД 2 типа и гестационным СД в Китае у носителей аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ*, выявлялась более низкая концентрация ОАН в сыворотке крови, чем у носителей аллеля Т варианта T(+45)G данного гена [10,31].

Мы не выявили ассоциации различных генотипов и аллелей варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* с концентрацией ОАН в сыворотке крови.

Исследования, касающиеся изучения ассоциации полиморфизма T(+45)G гена *ADIPOQ* с концентрацией ВМАН в сыворотке крови немногочисленны, результаты их противоречивы и зависят от популяции, в которой проводилось исследование [11,32,33]. В нашей работе было установлено, что концентрация ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО (женщины с АО и МС, и без МС) — носителей аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* была выше, чем у женщин с АО — носителей ТТ генотипа. Эти данные согласуются с результатами исследования Oliveira C.S. с соавт., проведенного у женщин с СД 2 типа в Бразилии [11]. Таким образом, выявленная нами протективная роль аллеля G варианта T(+45)G гена *ADIPOQ* в отношении

Таблица 5. Гаплотипы гена *ADIPOQ* в обследованных группах женщин

Гаплотипы гена <i>ADIPOQ</i>	Женщины с АО без МС N=117	n	Женщины с АО и МС N=185	n	Женщины без АО N=161	n	p
TTCC	41%	48	48,1%	89	40,4%	65	Н.Д.
TT(X)G	37,6%	44	40,5%	75	40,4%	65	
TGC(X)	21,4%	25	11,4%	21	16,7%	27	
TGGG	0%	0	0%	0	1,9%	3	
GGGG	0%	0	0%	0	0,6%	1	

Примечания: АО — абдоминальное ожирение, МС — метаболический синдром, X— аллель С или G варианта C(—11377)G гена *ADIPOQ*, Н.Д. — недостоверно.

риска возникновения МС у женщин с АО, подтверждается полученными данными об ассоциации данного аллеля с более высокой концентрацией ВМАН в группе женщин с АО.

Полиморфизм C(–11377)G локализован в промоторе гена *ADIPOQ*. Высказано предположение о том, что этот полиморфизм может влиять на активность промотора и, соответственно, на концентрацию АН в сыворотке крови [34].

В проведенном исследовании частота аллеля G варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* у женщин с АО и МС составила 0,2 и в группе сравнения 0,3, что согласуется с данными других исследований, в которых частота аллеля G варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* варьировала от 0,25 — 0,29 в общей популяции и 0,20 — 0,26 у пациентов с МС [12,14,35,36].

Мы не установили ассоциации различных генотипов и аллелей полиморфного варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* с шансами возникновения АО и МС, а также с концентрацией как ОАН, так и ВМАН сыворотки крови. Эти результаты согласуются с данными других исследований. Так, Du J. с соавт. не выявили связи различных генотипов варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* с риском возникновения МС [37]. В исследовании Roszkowska—Gancarz M. с соавт. не было установлено ассоциации между генотипами C(–11377)C, C(–11377)G и G(–11377)G и концентрацией ОАН и ВМАН в сыворотке крови [38]. В ряде работ была выявлена связь полиморфизма C(–11377)G гена *ADIPOQ* с риском ожирения [39], МС [23] и концентрацией АН в сыворотке крови [40, 41]. В исследовании Oludele O.E с соавт. было показано, что носительство генотипа GG варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* ассоциируется с большей величиной ОТ, чем у носителей других генотипов этого гена [23]. В исследовании Divella R. с соавт. была выявлена ассоциация генотипа GG варианта C(–11377)G гена *ADIPOQ* с низкой концентрацией ОАН в сыворотке крови, повышенным риском ожирения и МС [35].

Мы не установили связи какого-либо гаплотипа с шансами возникновения АО и/или МС у женщин. Результаты нашего исследования согласуются с данными, которые были получены при изучении детей с ожирением в Мексике [42]. Отсутствие связи исследуемых нами гаплотипов с риском возникновения АО и МС может быть обусловлено влиянием других факторов. Так, на риск МС и ожирения могут оказывать влияние другие генотипы гена *ADIPOQ*, ген-генные взаимодействия [43], генотипы генов других адипоцитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и др.) [44], гена *FTO* [45], а также эпигенетические факторы [46]. Так, например, в исследовании Prakash J. с

соавт. было установлено, что гаплотип T—G вариантов T(+45)G и T(+276)G гена *ADIPOQ* ассоциируется со сниженной концентрацией ОАН в сыворотке крови, а также с повышенным индексом НОМА—ИР и повышенным риском МС у северных индейцев [29]. В исследовании Karmelić I. с соавт. гаплотип –11377G–11391A был ассоциирован с повышенным риском МС и повышенной концентрацией триглицеридов сыворотки крови у женщин европейской расы [36]. Harjit G.P. с соавт. также установили, что у носителей гаплотипа G—T вариантов rs822396 и rs1501299 гена *ADIPOQ* повышен риск ожирения и МС [47].

Выводы

У женщин с АО носительство аллеля G варианта T(+45)G rs2441766 гена *ADIPOQ* ассоциируется с низким риском возникновения МС. Не выявлено ассоциации различных генотипов варианта C(–11377)G rs266729 гена *ADIPOQ* с риском возникновения АО и МС.

У женщин с АО носительство аллеля G варианта T(+45)G rs2441766 гена *ADIPOQ* ассоциировано с повышенной концентрацией ВМАН в сыворотке крови.

Список литературы

1. Kaur J. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014: 943162. doi: 10.1155/2014/943162.
2. Liu M., Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan; 28(1): 25–31. doi: 10.1016/j.beem.2013.06.003.
3. Di Chiara T., Argano C., Corrao S. et al. Hypoadiponectinemia: A Link between Visceral Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 175245. doi: 10.1155/2012/175245.
4. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cells apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res.* 2004 Mar 5; 94(4): e27–31.
5. Shibata R., Ouchi N., Murohara T. Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009; 73(4): 608–14.
6. Zhu N., Pankov J.S., Ballantyne C.M. et al. High—Molecular—Weight Adiponectin and the Risk of Type 2 Diabetes in the ARIC Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov; 95(11): 5097–104. doi: 10.1210/jc.2010–0716.
7. Wang Y., Zhang D., Liu Y. et al. Association study of the single nucleotide polymorphisms in adiponectin—associated genes with type 2 diabetes in Han Chinese. *J Genet Genomics.* 2009 Jul; 36(7): 417–23. doi: 10.1016/S1673–8527(08)60131–9.
8. Enns J.E., Taylor C.G., Zahradka P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. *Journal of Obesity.* 2011; 2011: 17.
9. Gao M., Ding D., Huang J. et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome: a case—control study and a systematic meta—analysis in the Chinese population. *PLoS One.* 2013; 8(4): e58412. doi: 10.1371/journal.pone.0058412.

10. Han Y., Zheng YL., Fan YP. et al. Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Med.* 2015 Feb; 15(1): 47—53. doi: 10.1007/s10238-014-0275—8.
11. Oliveira C.S., Saddi-Rosa P., Crispim F. et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non—diabetic Brazilian subjects. *J Diabetes Complications.* 2012 Mar—Apr; 26(2): 94—8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.02.008.
12. Suriyaprom K., Phonrat B., Tungtrongchitr R. Association of adiponectin gene —11377C>G polymorphism with adiponectin levels and the metabolic syndrome in Thais. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 23(1): 167—73. doi: 10.6133/apjcn.2014.23.1.01.
13. Xita N., Georgiou I., Chatzikyriakidou A. et al. Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem.* 2005 Feb; 51(2): 416—23.
14. Patel S., Flyvbjerg A., Kozáková M. et al. 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 Feb; 29(3): 386—93.
15. Cartegni L., Chew S.L., Krainer A.R. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet.* 2002 Apr; 3(4): 285—98.
16. 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 Apr 16; 9(4): e95270. doi: 10.1371/journal.pone.0095270.
17. Li X., Wei D., He H. et al. Association of the adiponectin gene (ADIPOQ) +45 T > G polymorphism with the metabolic syndrome among Han Chinese in Sichuan province of China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012; 21(2): 296—301.
18. Fan Y., Wang K., Xu S. et al. Association between ADIPOQ +45T>G Polymorphism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta—Analysis. *Int J Mol Sci.* 2015 Jan; 16(1): 704—723. doi: 10.3390/ijms16010704.
19. Sahli S., Khelifi L., Jaballah A. et al. Evaluation of serum adiponectin and adiponectin +45 t>g polymorphism with metabolic syndrome in tunisian population. *IJPSR.* 2017; 8(3): 1294—1300.
20. Zhou J.M., Zhang M., Wang S. et al. Association of the ADIPOQ Rs2241766 and Rs266729 Polymorphisms with Metabolic Syndrome in the Chinese Population: A Meta—analysis. *Biomed Environ Sci.* 2016 Jul; 29(7): 505—15. doi: 10.3967/bes2016.066.
21. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н. и др. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2* с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2015; 18(2): 5—11.
22. Алексеева Л.Л., Гольдфарб Л.Г., Самбуугин Х. и др. Анализ ассоциации полиморфного варианта гена адипонектина (*ADIPOQ*) с риском развития диабетической ретинопатии у якутов, больных сахарным диабетом типа 2. *Вестник Северо-Восточного Федерального Университета имени М.К Аммосова.* 2011; 8(3).
23. Ogundele O.E., Adekoya K.O., Osinubi A.A. et al. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2018; 19: 123—127.
24. Fan W., Qu X., Li J., Wang X. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta—analysis. *Sci Rep.* 2017; 7: 41683. doi: 10.1038/srep41683.
25. Kacso I.M., Trifa A.P., Popp R.A. Adiponectin gene 45T>G polymorphism is not associated to plasma adiponectin in a cohort of patients with type 2 diabetes from Romania. *Revista Română de Medicină de Laborator.* 2012; 20: 1/4.
26. Berezina A., Belyaeva O., Berkovich O. et al. Prevalence, risk factors and genetic traits in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *BioMed Res. Int.* 2015; 19: 9.
27. Menzaghi C., Ercolino T., Paola RD. et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 2002 Jul; 51(7): 2306—12.
28. Guzman—Ornelas MO., Chavarria—Avila E., Munoz—Valle JF. et al. Association of ADIPOQ +45T > G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican—Mestizo population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012; 5: 369—378. doi: 10.2147/DMSO.S35434.
29. Prakash J., Mittal B., Awasthi S., Srivastava N. Association of Adiponectin Gene Polymorphism with Adiponectin Levels And Risk for Insulin Resistance Syndrome. *Int J Prev Med.* 2015 Apr 8; 6:31. doi: 10.4103/2008—7802.154773.
30. Siitonen N., Pulkkinen L., Lindström J. et al. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet.* 2011 Jan 10; 12: 5. doi: 10.1186/1471—2350—12—5.
31. Li LL., Kang XL., Ran XJ. et al. Associations between 45T/G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Dec; 34(12): 1287—90.
32. Jaziri R., Aubert R., Roussel R. et al. Association of ADIPOQ genetic variants and plasma adiponectin isoforms with the risk of incident renal events in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jul; 25(7): 2231—7.
33. Foucan L., Ezourhi N., Maimaitiming S. et al. Adiponectin Multimers and ADIPOQ T45G in Coronary Artery Disease in Caribbean Type 2 Diabetic Subjects of African Descent. *Obesity.* 2010; 18: 1466—1468.
34. Zhang D., Ma J., Brismar K. et al. A single nucleotide polymorphism alters the sequence of SP1 binding site in the adiponectin promoter region and is associated with diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in the Genetics of Kidneys in Diabetes Study. *J Diabetes Complications.* 2009 Jul—Aug; 23(4): 265—72. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.05.004.
35. Divella R., Daniele A., Mazzocca A. et al. ADIPOQ rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer. *J Cancer.* 2017; 8(6): 1000—1008.
36. Karmelić I., Lovrić J., Božina T. et al. Adiponectin Level and Gene Variability Are Obesity and Metabolic Syndrome Markers in a Young Population. *Arch Med Res.* 2012 Feb; 43(2): 145—53. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.02.004.
37. Du J., Ye Xh., Li Q. et al. Genetic variants in the ADIPOQ gene and the risk of metabolic syndrome: a case—control study of a Chinese Han population. *Ann Hum Genet.* 2012 Mar; 76(2):101—9.
38. Roszkowska—Gancarz M., Bartoszewicz Z., Polosak J. et al. Total and high molecular weight adiponectin and level—modifying polymorphisms of ADIPOQ in centenarians. *Endokrynol Pol.* 2012; 63(6): 439—46.

39. Lu Jf., Zhou Y., Huang Gh. et al. Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: A meta-analysis. *Hum Immunol.* 2014 Oct; 75(10): 1062—8. doi: 10.1016/j.humimm.2014.09.004.
40. Lin CH., Ho CY., Liu CS. et al. Influence of Adiponectin Gene Polymorphisms on Adiponectin Serum Level and Insulin Resistance Index in Taiwanese Metabolic Syndrome Patients. *Chinese Journal of Physiology.* 2012; 55(6): 405—411. doi: 10.4077/cjp.2012.baa081.
41. Zemlin A.E., Matsha T.E., Kengne A.P. et al. 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 Oct; 35(4): 416—427. doi: 10.1515/jomb—2016—0024.
42. Romero A., Araujo R., García A. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: Association with overweight/obesity in Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72(1): 26—33.
43. Larifla L., Rambhajan C., Joannes MO. Gene Polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and Risk of Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome in Afro-Caribbeans. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0163421. doi: 10.1371/journal.pone.0163421.
44. Curti M.L., Pires M.M., Barros C.R. et al. Associations of the TNF—alpha —308 G/A, IL6 —174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. *Diabetol Metab Syndr.* 2012 Nov 24; 4(1): 49. doi: 10.1186/1758—5996—4—49.
45. Корельская Н.А., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с количеством жировой массы и склонностью к ожирению (FTO), и метаболические нарушения у жителей Санкт—Петербурга. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.* 2015; 1: 93—97.
46. Kadowaki T., Yamauchi T., Waki H. et al. Adiponectin, Adiponectin Receptors, and Epigenetic Regulation of Adipogenesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011; 76: 257—65. doi: 10.1101/sqb.2012.76.010587.
47. Kaur H., Badaruddoza B., Bains V., Kaur A. Genetic association of ADIPOQ gene variants (-3971A>G and +276G>T) with obesity and metabolic syndrome in North Indian Punjabi population. *PLoS One.* 2018 Sep 28; 13(9): e0204502. doi: 10.1371/journal.pone.0204502.
7. Wang Y., Zhang D., Liu Y. et al. Association study of the single nucleotide polymorphisms in adiponectin-associated genes with type 2 diabetes in Han Chinese. *J Genet Genomics.* 2009 Jul; 36(7): 417—23. doi: 10.1016/S1673-8527(08)60131-9.
8. Enns J.E., Taylor C.G., Zahradka P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. *Journal of Obesity.* 2011; 2011: 17.
9. Gao M., Ding D., Huang J. et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome: a case—control study and a systematic meta-analysis in the Chinese population. *PLoS One.* 2013; 8(4): e58412. doi: 10.1371/journal.pone.0058412.
10. Han Y., Zheng YL., Fan YP. et al. Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Med.* 2015 Feb; 15(1): 47—53. doi: 10.1007/s10238-014-0275-8.
11. Oliveira C.S., Saddi-Rosa P., Crispim F. et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *J Diabetes Complications.* 2012 Mar-Apr; 26(2): 94—8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.02.008.
12. Suriyaprom K., Phonrat B., Tungtrongchitr R. Association of adiponectin gene -11377C>G polymorphism with adiponectin levels and the metabolic syndrome in Thais. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 23(1): 167—73. doi: 10.6133/apjcn.2014.23.1.01.
13. Xita N., Georgiou I., Chatzikiriakidou A. et al. Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem.* 2005 Feb; 51(2): 416—23.
14. Patel S., Flyvbjerg A., Kozáková M. et al. 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 Feb; 29(3): 386—93.
15. Cartegni L., Chew S.L., Krainer A.R. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet.* 2002 Apr; 3(4): 285—98.
16. 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 Apr 16; 9(4): e95270. doi: 10.1371/journal.pone.0095270.
17. Li X., Wei D., He H. et al. Association of the adiponectin gene (ADIPOQ) +45 T > G polymorphism with the metabolic syndrome among Han Chinese in Sichuan province of China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012; 21(2): 296—301.
18. Fan Y., Wang K., Xu S. et al. Association between ADIPOQ +45T>G Polymorphism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2015 Jan; 16(1): 704—723. doi: 10.3390/ijms16010704.
19. Sahli S., Khelifi L., Jaballah A. et al. Evaluation of serum adiponectin and adiponectin +45 t>g polymorphism with metabolic syndrome in tunisian population. *IJPSR.* 2017; 8(3): 1294—1300.
20. Zhou J.M., Zhang M., Wang S. et al. Association of the ADIPOQ Rs2241766 and Rs266729 Polymorphisms with Metabolic Syndrome in the Chinese Population: A Meta-analysis. *Biomed Environ Sci.* 2016 Jul; 29(7): 505—15. doi: 10.3967/bes2016.066
21. Khodyrev D.S., Nikitin A.G., Brovkin A.N. et al. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2 типа [Association of polymorphisms of the ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 genes with type 2 diabetes melli-

References

1. Kaur J. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014: 943162. doi: 10.1155/2014/943162.
2. Liu M., Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan; 28(1): 25—31. doi: 10.1016/j.beem.2013.06.003.
3. Di Chiara T., Argano C., Corrao S. et al. Hypoadiponectinemia: A Link between Visceral Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 175245. doi: 10.1155/2012/175245.
4. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cells apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res.* 2004 Mar 5; 94(4): e27—31.
5. Shibata R., Ouchi N., Murohara T. Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009; 73(4): 608—14.
6. Zhu N., Pankov J.S., Ballantyne C.M. et al. High-Molecular-Weight Adiponectin and the Risk of Type 2 Diabetes in the ARIC Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov; 95(11): 5097—104. doi: 10.1210/jc.2010—0716.

- tus]. Saharnyj diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; 18(2): 5–11. (In Russ.)
22. Alexeyeva L.L., Goldfarb L.G., Sambuugin H. et al. Analiz asociacii polimorfnoho varianta gena adiponektina (ADIPOQ) s riskom razvitiya diabeticheskoj retinopatii u jakutok, bol'nyh saharnym diabetom tipa 2 [Analysis of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphic variant association with risk of diabetic retinopathy in Yakut female with sugar diabetes of type 2]. Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo Universiteta imeni M.K Ammosova [Vestnik of North-Eastern Federal University]. 2011; 8(3).
 23. Ogundele O.E., Adekoya K.O., Osinubi A.A. et al. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2018; 19: 123–127.
 24. Fan W., Qu X., Li J., Wang X. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. Sci Rep. 2017; 7: 41683. doi: 10.1038/srep41683.
 25. Kacso I.M., Trifa A.P., Popp R.A. Adiponectin gene 45T>G polymorphism is not associated to plasma adiponectin in a cohort of patients with type 2 diabetes from Romania. Revista Română de Medicină de Laborator. 2012; 20: 1/4.
 26. Berezina A., Belyaeva O., Berkovich O. et al. Prevalence, risk factors and genetic traits in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. BioMed Res. Int. 2015; 19: 9.
 27. Menzaghi C., Ercolino T., Paola RD. et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. Diabetes. 2002 Jul; 51(7): 2306–12.
 28. Guzman-Ornelas MO., Chavarria-Avila E., Munoz-Valle JF. et al. Association of ADIPOQ +45T > G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican—Mestizo population. Diabetes Metab Syndr Obes. 2012; 5: 369–378. doi: 10.2147/DMSO.S35434.
 29. Prakash J., Mittal B., Awasthi S., Srivastava N. Association of Adiponectin Gene Polymorphism with Adiponectin Levels And Risk for Insulin Resistance Syndrome. Int J Prev Med. 2015 Apr 8; 6:31. doi: 10.4103/2008—7802.154773.
 30. Siitonen N., Pulkkinen L., Lindström J. et al. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. BMC Med Genet. 2011 Jan 10; 12: 5. doi: 10.1186/1471-2350-12-5.
 31. Li LL., Kang XL., Ran XJ. et al. Associations between 45T/G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with type 2 diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007 Dec; 34(12): 1287–90.
 32. Jaziri R., Aubert R., Roussel R. et al. Association of ADIPOQ genetic variants and plasma adiponectin isoforms with the risk of incident renal events in type 2 diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jul; 25(7): 2231–7.
 33. Foucan L., Ezourhi N., Maimaitiming S. et al. Adiponectin Multimers and ADIPOQ T45G in Coronary Artery Disease in Caribbean Type 2 Diabetic Subjects of African Descent. Obesity. 2010; 18: 1466–1468.
 34. Zhang D., Ma J., Brismar K. et al. A single nucleotide polymorphism alters the sequence of SP1 binding site in the adiponectin promoter region and is associated with diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in the Genetics of Kidneys in Diabetes Study. J Diabetes Complications. 2009 Jul–Aug; 23(4): 265–72. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.05.004.
 35. Divella R., Daniele A., Mazzocca A. et al. ADIPOQ rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer. J Cancer. 2017; 8(6): 1000–1008.
 36. Karmelić I., Lovrić J., Božina T. et al. Adiponectin Level and Gene Variability Are Obesity and Metabolic Syndrome Markers in a Young Population. Arch Med Res. 2012 Feb; 43(2): 145–53. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.02.004.
 37. Du J., Ye Xh., Li Q. et al. Genetic variants in the ADIPOQ gene and the risk of metabolic syndrome: a case—control study of a Chinese Han population. Ann Hum Genet. 2012 Mar; 76(2):101–9.
 38. Roszkowska-Gancarz M., Bartoszewicz Z., Polosak J. et al. Total and high molecular weight adiponectin and level—modifying polymorphisms of ADIPOQ in centenarians. Endokrynol Pol. 2012; 63(6): 439–46.
 39. Lu Jf., Zhou Y., Huang Gh. et al. Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: A meta—analysis. Hum Immunol. 2014 Oct; 75(10): 1062–8. doi: 10.1016/j.humimm.2014.09.004.
 40. Lin CH., Ho CY., Liu CS. et al. Influence of Adiponectin Gene Polymorphisms on Adiponectin Serum Level and Insulin Resistance Index in Taiwanese Metabolic Syndrome Patients. Chinese Journal of Physiology. 2012; 55(6): 405–411. doi: 10.4077/cjp.2012.baa081.
 41. Zemlin A.E., Matsha T.E., Kengne A.P. et al. 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 Oct; 35(4): 416–427. doi: 10.1515/jomb-2016-0024.
 42. Romero J., Araujo R., García A. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: Association with overweight/obesity in Mexican children. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015; 72(1): 26–33.
 43. Larifla L., Rambhojan C., Joannes MO. Gene Polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and Risk of Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome in Afro-Caribbeans. PLoS One. 2016; 11(9): e0163421. doi: 10.1371/journal.pone.0163421.
 44. Curti M.L., Pires M.M., Barros C.R. et al. Associations of the TNF—alpha—308 G/A, IL6—174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. Diabetol Metab Syndr. 2012 Nov 24; 4(1): 49. doi: 10.1186/1758-5996-4-49.
 45. Korelskaya N.A., Bazhenova Ye.A., Berezina A.V. et al. Polimorfizm rs9939609 gena, asociirovannogo s kolichestvom zhirovoj massy i sklonnost'ju k ozhireniju (FTO), i metabolicheskie narusheniya u zhitelej Sankt—Peterburga [Polymorphism of Gene rs9939609 (Fat Mass and Obesity Associated Protein) and Metabolic Disorders of Population of St. Petersburg]. Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossijskoj akademii estestvennyh nauk [Herald of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences]. 2015; (19)1: 93–97.
 46. Kadowaki T., Yamauchi T., Waki H. et al. Adiponectin, Adiponectin Receptors, and Epigenetic Regulation of Adipogenesis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2011; 76: 257–65. doi: 10.1101/sqb.2012.76.010587.
 47. Kaur H., Badaruddoza B., Bains V., Kaur A. Genetic association of ADIPOQ gene variants (–3971A>G and +276G>T) with obesity and metabolic syndrome in North Indian Punjabi population. PLoS One. 2018 Sep 28; 13(9): e0204502. doi: 10.1371/journal.pone.0204502.