

УДК: 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ rs2241766 ГЕНА *ADIPOQ-AS* И ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.

Мельникова Е.С.^{1,2}, Аммар М. Н.²

¹ООО «Наука» (Ростов-на-Дону, Россия)

²Южный федеральный университет (Ростов-на-Дону, Россия)

Аннотация

Исследовали распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена длинной некодирующей РНК: *ADIPOQ-AS* (rs2241766) у детей и подростков с ожирением с учетом инсулинорезистентности, проживающих в Ростовской области (Россия). В обследовании приняли участие 320 детей и подростков с ожирением от 3 до 17 лет (группа с ожирением), а также 130 детей и подростков того же возраста с нормальным весом (контрольная группа). Частота минорного аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* составила 12,31 % в контрольной группе. Генотипы TT, TG и GG полиморфного локуса rs2241766 распределились следующим образом: 76,5 %, 18,5 %, 5 %, и 85 %, 10,83 %, и 4,17 % в подгруппах детей и подростков с ожирением чувствительным к инсулину и с ожирением и инсулинорезистентностью. Не обнаружена ассоциация между rs2241766 и инсулинорезистентностью при сравнении групп с ожирением, чувствительных к инсулину, и групп с ожирением, резистентных к инсулину, при доминантной рецессивной и аллельной моделях.

Ключевые слова: lncRNA; *ADIPOQ-AS*, rs2241766, ожирение; инсулинорезистентность, длинные некодирующие РНК.

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN rs2241766 OF THE *ADIPOQ-AS* GENE AND OBESITY IN CHILDREN TAKING INTO ACCOUNT INSULIN RESISTANCE

Melnikova E.S.^{1,2}, M Ammar²

¹ OOO Nauka (Rostov-on-Don, Russia)

² Southern Federal University (Rostov-on-Don, Russia)

The distribution of genotype and allele frequencies of the polymorphic locus of the long non-coding RNA gene: *ADIPOQ-AS* (rs2241766) was studied in children and adolescents with obesity, taking into account insulin resistance, living in the Rostov region (Russia). The survey involved 320 children and adolescents with obesity from 3 to 17 years old (obese group), as well as 130 children and adolescents of the same age with normal weight (control group). The frequency of the minor allele G rs2241766 of the *ADIPOQ-AS* gene was 12.31% in the control group. The TT, TG, and GG genotypes of the rs2241766 polymorphic locus were distributed as follows: 76.5%, 18.5%, 5%, and 85%, 10.83%, and 4.17% in the subgroups of children and adolescents with obesity and insulin sensitivity and obesity and insulin resistance. No association was found between rs2241766 and insulin resistance when comparing the obese insulin-sensitive and obese insulin-resistant groups under dominant recessive and allelic models.

Keywords: lncRNA; *ADIPOQ-AS*, rs2241766, obesity; insulin resistance, long non-coding RNAs.

Введение

В настоящее время ожирение представляет глобальную эпидемию 21 века, более 2 миллиардов людей по всему миру страдают избыточным весом и ожирением. Ожирение является причиной инвалидизации пациентов молодого возраста и снижения общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. Ожирение - хроническое и рецидивирующее заболевание, которое представляет собой патологическое накопление жировой ткани, приводящее к сердечно-сосудистым заболеваниям, цереброваскулярным патологиям, сахарному диабету 2 типа, метаболическому синдрому, обструктивному апноэ и др. В основе прогрессирования этих заболеваний лежит сложный сценарий взаимодействий между жировой тканью и другими центральными и периферическими органами, причем жировая ткань находится на вершине иерархии этих перекрестных путей. Это объясняется огромным разнообразием сигнальных и медиаторных молекул, высвобождаемых из жировой ткани, которая считается одним из основных эндокринных органов. Одним из наиболее значительных открытий за последние два десятилетия исследований жировой ткани является то, что адипоциты не только выделяют эндокринные гормоны, но секретируют различные эффекторы, включая микроРНК, длинные некодирующие РНК, липиды, воспалительные цитокины и пептидные гормоны, которые действуют как на паракринные, так и на эндокринные функции (Дедов, И. И., и др. 2006; Sufianov, A., et al., 2023). Новые данные показали, что длинные некодирующие РНК играют важную роль в адипогенезе, термогенезе, метаболизме глюкозы и липидов, открыта их регуляторная роль на ранних и поздних фазах адипогенеза (Knoll, M., et al., 2015; Sun, L. et al., 2013; Chen, J., et al., 2017; Аммар М. Н., и др. 2023).

В последнее время, роль генов длинных некодирующих РНК (lncRNA), стала предметом интенсивных исследований, выявивших центральную роль длинных некодирующих РНК во многих физиологических и патологических процессах (Adjero, D., e.a., 2024). Было установлено, что lncRNA являются важными регуляторами в патогенезе ожирения, диабета 2ого типа и инсулинорезистентности (Alipour et al., 2021; Yang et al., 2022; Rey et al., 2021). В немногочисленных исследованиях сообщалось, что однонуклеотидные полиморфизмы длинной некодирующей РНК ADIPOQ-AS ассоциированы с ожирением (Wu, J., et al., 2014, Ammar, M. N., et al., 2022; Tang, Y., et al., 2024).

Цель: Исследовать распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов длинной некодирующей РНК: *ADIPOQ-AS* (rs2241766) у детей и подростков с ожирением с учетом инсулинорезистентности.

Материал и методы

Рекрутинг исследуемой популяции детей и подростков проводился на базе медицинского центра «Наука» (Ростов-на-Дону, Россия) и городской поликлиники №4 города (Ростов-на-Дону, Россия). Согласно нормам биоэтики, родители детей и подростков, участвующих в исследовании, были предварительно подробно проинформированы о цели и содержании исследования и подписали письменную форму информированного согласия, прежде чем сдавать биологические образцы.

В обследовании приняли участие 320 детей и подростков с ожирением от 3 до 17 лет (группа с ожирением), а также 130 детей и подростков того же возраста с нормальным весом (контрольная группа). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления значения массы тела (кг) на квадрат роста (m^2).

Мельникова Е. С., Аммар М. Н., Изучение ассоциации между rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* и ожирением у детей с учетом инсулиновой резистентности // «Живые и биокосные системы». – 2024.

– № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

Затем определялся z-score ИМТ, который представляет собой стандартное отклонение (standard deviation SD) рассчитанного ИМТ от значения ИМТ ребенка того же возраста и пола с нормальным весом. Обследованные дети и подростки были разделены на две группы (с ожирением и контроль) в соответствии со стандартами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и рекомендациями по отсечению по z-score ИМТ (Onis et al., 2007; Anderson et al., 2017).

Детекция полиморфизма гена *ADIPOQ-AS* (rs2241766) была проведена методом TaqMan ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих набор реагентов для rs2241766 (Синтол, Москва). В каждой постановке использовали отрицательный контроль и положительные контроли всех трех генотипов.

Для оценки потенциального влияния альтернативного аллеля (rs2241766) на вторичную структуру транскриптов был проведен биоинформатический анализ *in silico*. Этот анализ проводился с использованием веб-сервера RNAfold (<http://rna.tbi.univie.ac.at/cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi>). Кроме того, была использована база данных lncRNASNP2 (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/lncRNASNP/>) для выявления изменений в сайтах связывания таргетных микроРНК, которые могли бы повлиять на взаимодействие исследуемой *ADIPOQ-AS* с молекулами микроРНК при альтернативных аллелях исследуемых генетических вариантов.

Равновесие Харди-Вайнберга (HWE) оценивали путем сравнения ожидаемых (теоретических) и эмпирических (наблюдаемых) частот генотипов в контрольной группе с помощью теста хи-квадрат (χ^2). Распределение категориальных параметров (генотипов и аллелей) среди исследуемых групп проанализировали с помощью теста Фишера. Ассоциации между генотипами

или аллелями и риском ожирения рассмотрели путем расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) и значение p .

Результаты исследования.

В исследованной группе детей и подростков Ростовской области был изучен полиморфный локус rs2241766 (T > G) гена антисмыслового адипонектина *ADIPOQ-AS*. Частоты генотипов TT, TG, GG генетического варианта rs2241766 в контрольной группе соответствовали: 80,77 %, 13,85 %, 5,38% соответственно. Наблюдаемые частоты генотипов rs2241766 в контроле соответствовали ожидаемым значениями, и частоты генотипов rs2241766 находились в равновесии Харди-Вайнберга (HWE).

Частота минорного аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* составила 12,31 % в контрольной группе. Частота rs2241766 в общей популяции мира по данным международного проекта 1000 Genomes в среднем составляет 15 %. У жителей Европы она составляет в среднем 13 %, что согласуется с частотой ее регистрации у жителей Ростовской области (Россия). При этом самая низкая частота аллеля G зарегистрирована в африканской популяции (4 %), а самая высокая частота аллеля G (30 %) зарегистрирована в популяции Восточной Азии, рисунок 1.

Population genetics ⓘ

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Рисунок 1 - Распределение полиморфного локуса rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=3:186852603-186853603;v=rs2241766;vdb=variation;vf=91832476)

Мельникова Е. С., Аммар М. Н., Изучение ассоциации между rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* и ожирением у детей с учетом инсулиновой резистентности // «Живые и биокосные системы». – 2024.

– № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

Частоты генотипов TT, TG, GG в группе с ожирением оказались следующими 77,81 %, 15,63%, и 6,56 %, достоверных различий не было выявлено при сравнении распределения частот генотипов в основной группе сравнения (с ожирением против контроля) ($p = 0,69$), таблица 1.

Ассоциация между генотипами rs2241766 и риском развития ожирения была проанализирована при изучении трех генетических моделей: доминантной (TG+GG vs. TT), рецессивной (GG vs. TT+TG) и аллельной (G vs. T). Не было выявлено никакой достоверной ассоциации при изучении трёх генетических моделей: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,20 (0,72 - 2,01), $p = 0,53$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,23 (0,52 - 3,16), $p = 0,83$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,20 (0,78 - 1,83), $p = 0,46$).

Как представлено в таблице 1, генотипы TT, TG и GG полиморфного локуса rs2241766 распределились следующим образом: 76,5 %, 18,5 %, 5 %, и 85 %, 10,83 %, и 4,17 % в подгруппах детей и подростков с ожирением чувствительным к инсулину (ИЧ) и с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), соответственно. В подгрупповом анализе, при сравнении группы с ожирением, чувствительной к инсулину, и контрольной группы, не было выявлено ассоциации между rs2241766 и риском увеличения z-score ИМТ, при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,29 (0,74 - 2,20), $p = 0,41$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,92 (0,33 - 2,40), $p > 0,99$) или аллельной моделях (ОШ (95% ДИ) = 1,18 (0,75 - 1,88), $p = 0,56$). Аналогично не было показано значимой ассоциации между rs2241766 и инсулинорезистентностью при сравнении групп с ожирением, чувствительных к инсулину, и групп с ожирением, резистентных к инсулину, при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,57 (0,32 - 1,05), $p = 0,08$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,83 (0,31 - 2,27), $p = 0,79$) и аллельной

моделях (ОШ (95% ДИ) = 0,64 (0,39 - 1,06), $p = 0,11$), результаты представлены в таблице 1.

Адипонектин является пептидным гормоном, который секретируется белой жировой тканью и кодируется геном *ADIPOQ*. С противоположной нити гена *ADIPOQ* транскрибируется молекула длинной некодирующей РНК, называемой *ADIPOQ-AS* (Cai et al., 2018). Было установлено, что *ADIPOQ-AS* ингибирует адипогенез, регулируя трансляцию мРНК *ADIPOQ*, а также уровень и функцию адипонектина (Cai et al., 2018). *ADIPOQ-AS* более стабильна, чем мРНК *ADIPOQ*, поскольку период ее полувыведения составляет 10 ч, тогда как период полувыведения мРНК *ADIPOQ* - всего 4 ч. Во время адипогенной дифференцировки, *ADIPOQ-AS* транскрибируется и транслоцируется из ядра в цитоплазму, образует дуплекс lncRNA *ADIPOQ-AS* / мРНК *ADIPOQ* и подавляет ее трансляцию (Cai et al., 2018). Хорошо известно, что адипонектин играет роль в регуляции массы тела, окисления жирных кислот и уровня глюкозы в крови, а также повышает чувствительность к инсулину в органах, включая мышцы и печень (Косыгина, Васюкова, 2009; Gasbarrino et al., 2017; Fang, Judd, 2018).

Таблица 1 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* в исследуемых группах

с ожирением vs. Контроль				
	С ожирением n = 320 (%)	Контроль n = 130 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,69	
TT	249 (77,81 %)	105 (80,77 %)	R ¹	
TG	50 (15,63 %)	18 (13,85 %)	0,56	1,22 (0,69 - 2,23)
GG ²	21 (6,56 %)	7 (5,38 %)	0,83	1,23 (0,52 - 3,16)
TG+GG ³	71	25	0,53	1,20 (0,72 - 2,01)
Аллели				
T	548 (85,63 %)	228 (87,69 %)	R	
G ⁴	92 (14,37 %)	32 (12,31 %)	0,46	1,20 (0,78 - 1,83)
с ожирением ИЧ vs. Контроль				
	ИЧ	Контроль	<i>P</i>	ОШ (95% ДИ)

Мельникова Е. С., Аммар М. Н., Изучение ассоциации между rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* и ожирением у детей с учетом инсулиновой резистентности // «Живые и биокосные системы». – 2024.

	n = 200 (%)	n = 130 (%)		
Генотип			0,54	
ТТ	153 (76,5 %)	105 (80,77 %)	R ¹	
TG	37 (18,5 %)	18 (13,85 %)	0,29	1,41 (0,77 - 2,55)
GG ²	10 (5 %)	7 (5,38 %)	> 0,99	0,92 (0,33 - 2,40)
TG+GG ³	47	25	0,41	1,29 (0,74 - 2,20)
Аллели				
Т	343 (85,75 %)	228 (87,69 %)	R	
G ⁴	57 (14,25 %)	32 (12,31 %)	0,56	1,18 (0,75 - 1,88)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 120 (%)	ИЧ n = 200 (%)	P	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,16	
ТТ	102 (85,00 %)	153 (76,5 %)	R ¹	
TG	13 (10,83 %)	37 (18,5 %)	0,08	0,53 (0,26 - 1,01)
GG ²	5 (4,17 %)	10 (5 %)	0,79	0,83 (0,31 - 2,27)
TG+GG ³	18	47	0,08	0,57 (0,32 - 1,05)
Аллели				
Т	217 (90,42 %)	343 (85,75 %)	R	
G ⁴	23 (9,58 %)	57 (14,25 %)	0,11	0,64 (0,39 - 1,06)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, <i>p</i> - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, 95% доверительный интервал – ДИ,				

Уровень адипонектина в крови значительно снижается при ожирении и отрицательно коррелируется с ИМТ, жировой массой тела и уровнем лептина в сыворотке крови (Kim et al., 2015). Генетические варианты влияют на уровень адипонектина в 40-70 % случаев (Zayani et al., 2017). Исследования GWAS связали многие полиморфные варианты в этом локусе в том числе rs2241766, с предрасположенностью к развитию ожирения (Ling et al., 2009; Nguyen, 2020). Предыдущие исследования, которые оценивали ассоциацию между rs2241766 и риском развития ожирения, сообщили противоречивые результаты (Wu et al., 2014; Lu et al., 2014). С 2016 года было проведено множество исследований случай-контроль для изучения ассоциации между полиморфного локуса rs2241766 и риском ожирения, но результаты в различных этнических и региональных популяциях остаются противоречивыми (Stumvoll et al., 2002; Beckers et al., 2009; Ukkola et al., 2003; Мельникова Е. С., Аммар М. Н., Изучение ассоциации между rs2241766 гена ADIPOQ-AS и ожирением у детей с учетом инсулиновой резистентности // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

Yang et al., 2003). Мета-анализ по протоколу PRISMA показал, что минорный аллель G и гомозиготный генотип GG полиморфного локуса rs2241766 были более распространены у лиц с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом в африканской популяции (Ammar et al., 2022). Показано, что в 40-70 % случаев изменения уровня адипонектина обусловлены генетическими вариантами (Zayani et al., 2017). Локус *ADIPOQ* характеризуется высоким уровнем вариаций (Macías-Gómez et al., 2019). Среди широко изученных локусов одним из наиболее заметных является rs2241766 (+45 T > G), расположенный во втором экзоне *ADIPOQ* и третьем экзоне *ADIPOQ-AS*, как показано на рисунке 2. Таким образом, он способен напрямую влиять на функциональность как мРНК адипонектина, так и соответствующей ей антисмысловой lncRNA. Хотя полиморфный локус rs2241766 связан со снижением уровня адипонектина в плазме крови, развитием ожирения, СД2 и нарушением функции инсулина, точное механистическое объяснение этого феномена остается неустановленным (Ji et al., 2018, Elghazy et al., 2022). Более ранние исследования давали противоречивые результаты (Wu et al., 2014 ; Lu et al., 2014). Проведено несколько исследований методом случай-контроль, по изучению ассоциацию между rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* и ожирением. Результаты этих исследований полиморфизма *ADIPOQ-AS* остаются противоречивыми и в большей степени зависят от особенностей генофонда этнических и географических популяций (Ammar et al., 2022).

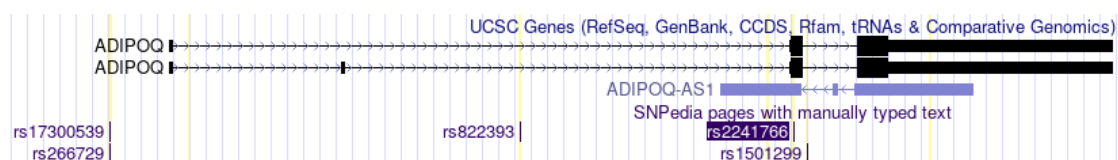


Рисунок 2 - Локализация полиморфного варианта rs2241766 во втором экзоне белок кодирующего гена *ADIPOQ*, и третьем экзоне не-кодирующего гена *lncRNA ADIPOQ-AS*, на хромосоме 3q27 (UCSC Genome Browser on Human (GRCh37/hg19) <https://genome-euro.ucsc.edu/index.html>).

Одновременная локализация полиморфного локуса rs2241766 в экзонах как смысловой мРНК, так и антисмысловой *lncRNA* повышает вероятность того, что вариант является функциональным и может напрямую влиять на экспрессию или функцию соответствующих генов, хотя механизм до сих пор неясен. Есть предположения, что rs2241766 связан со снижением уровня адипонектина плазмы, что приводит к развитию ожирения и дисфункции инсулина (Ji et al., 2018; Elghazy et al., 2022).

Биоинформатический анализ показал, что замена с Т на G в rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* приводит к изменению минимальной свободной энергии (MFE) с - 84,80 до - 86,40 ккал/моль, что вызывает значительные термодинамические изменения в структурах РНК, как и было предсказано веб-сервером RNAfold. MFE вторичные структуры *ADIPOQ-AS* под действием альтернативных аллелей полиморфного варианта rs2241766 представлены на рисунке 3. Кроме того, при поиске в *lncRNASNP2* было обнаружено, что rs2241766 приводит к изменениям во взаимодействующей функции *lncRNA ADIPOQ-AS* путем изменения некоторых сайтов связывания мишеней микроРНК. Например, rs2241766 может приобретать сайт связывания мишени hsa-miR-6076 и hsa-miR-6862-5p, hsa-miR-6797-3p и другие. (http://bioinfo.life.hust.edu.cn/lncRNASNP#!/snp_info?snp=rs2241766).

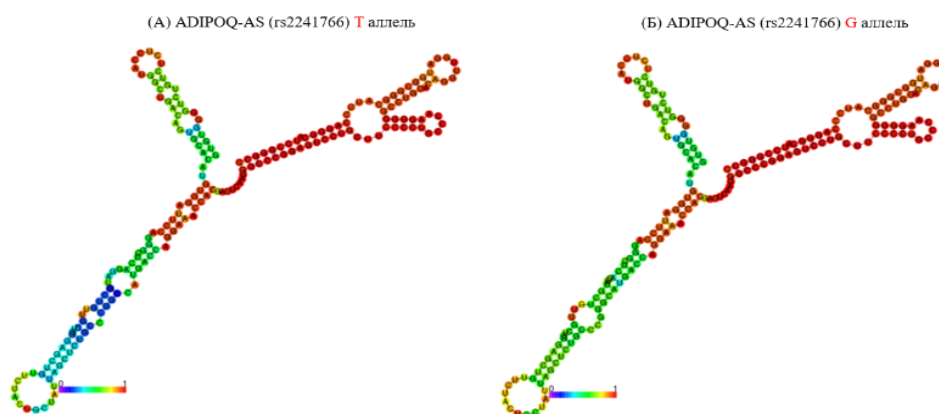


Рисунок 3 - Предсказанные MFE вторичные структуры lncRNA ADIPOQ-AS по аллелям rs2241766. (А) MFE вторичные структуры основного аллеля Т. (Б) MFE вторичные структуры минорного аллеля G. Структура окрашена по вероятности сопряжения оснований

Длинная некодирующая РНК - антисмысловый адипонектин (Adiponectin Antisense - ADIPOQ-AS), была впервые описана Каем в 2018 году (Cai et al., 2018). Она синтезируется из комплементарной нити ДНК гена *ADIPOQ* и была идентифицирована как ингибитор адипогенеза. Это ингибирование происходит через регуляцию трансляции мРНК *ADIPOQ*, что делает ADIPOQ-AS прямым механическим модулятором количества белка *ADIPOQ* и его последующих функций (Cai et al., 2018). Адипонектин в большом количестве циркулирует в крови у лиц с нормальным весом, играет роль в регуляции окисления жирных кислот, уровня глюкозы в крови и повышении чувствительности к инсулину в органах-мишенях, таких как мышцы и печень (Fang, Judd, 2018; Петренко и др., 2019). Примечательно, что при ожирении уровень адипонектина в плазме крови существенно снижается, демонстрируя отрицательную корреляцию с индексом массы тела (ИМТ), содержанием жира в организме и уровнем лептина в сыворотке крови (Kim et al., 2015). Возможно, это указывает на роль длинной некодирующей РНК

ADIPOQ-AS в повышении предрасположенности к развитию ожирения путем ингибирования уровня адипонектина.

Таким образом несмотря на то что биоинформатический анализ показал, что замена с Т на G в rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* приводит к изменению минимальной свободной энергии (MFE) с - 84,80 до - 86,40 ккал/моль, что вызывает значительные термодинамические изменения в структурах РНК, нами не обнаружена ассоциация между rs2241766 и инсулинорезистентностью при сравнении групп с ожирением, чувствительных к инсулину, и групп с ожирением, резистентных к инсулину, при доминантной рецессивной и аллельной моделях.

Финансовая поддержка: данное исследование финансировалось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, «Изучение роли факторов эндогенной регуляции генов, а также сигнальных и эпигенетических механизмов повреждения и репарации клеток, участвующих в патогенезе социально-значимых болезней» номер гранта FENW-2023-0018

Конфликт интересов: Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Список используемой литературы.

1. Аммар М. Н., Али Р. М., Буланов И. Г., Шкурят М. А., Александрова А. А., Шкурят Т. П., Long Non-Coding RNA Genes ANRIL, MEG3, and NEAT1 - Novel Players in Childhood Obesity and Insulin Resistance // «Живые и биокосные системы». – 2023. – № 46; URL:

<https://jbks.ru/archive/issue-46/article-5>; DOI: 10.18522/2308-9709-2023-46-5

2. Дедов, И. И., Мельниченко, Г. А., & Бутрова, С. А. (2006). Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*, (1), 6-13.
3. Косыгина А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины-гормоны жировой ткани / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова //Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, №. 1. – С. 44-50. doi:10.14341/PROBL200955144-50
4. Петренко Ю. В. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина / Ю. В. Петренко, К. С. Герасимова, В. П. Новикова //Педиатр. – 2019. – Т. 10, №. 2. – С. 83-87. doi:10.17816/PED10283-87.
5. Adjeroh, D. A., Zhou, X., Paschoal, A. R., Dimitrova, N., Derevyanchuk, E. G., Shkurat, T. P., ... & Lipovich, L. (2024). Challenges in LncRNA Biology: Views and Opinions. *Non-coding RNA*, 10(4), 43.
6. Alipoor B. Long non-coding RNAs in metabolic disorders: pathogenetic relevance and potential biomarkers and therapeutic targets / B. Alipoor, S. Nikouei, F. Rezaeinejad [et al.] //Journal of Endocrinological Investigation. – 2021. – Т. 44. – С. 2015-2041. doi:10.1007/S40618-021-01559-8.
7. Anderson L. N. Misclassification of child body mass index from cut-points defined by rounded percentiles instead of Z-scores / L. N. Anderson, S. Carsley, G. Lebovic [et al.] // BMC research notes. – 2017. – Vol. 10. – P. 1-4. doi:10.1186/S13104-017-2983-0.
8. Ammar, M. N., Lipovich, L., Ali, R. M., Amelina, M. A., & Shkurat, T. P. (2022). Association of the ADIPOQ-AS LncRNA polymorphism rs2241766 with obesity: A Meta-analysis. *Human Gene*, 34, 201114.
9. Beckers S. Association study and mutation analysis of adiponectin shows association of variants in APM1 with complex obesity in women / S. Beckers, Мельникова Е. С., Аммар М. Н., Изучение ассоциации между rs2241766 гена ADIPOQ-AS и ожирением у детей с учетом инсулиновой резистентности // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

- A. V. Peeters, F. De Freitas [et al.] // *Annals of Human Genetics*. – 2009. – Vol. 73, №. 5. – P. 492-501. doi:10.1111/J.1469-1809.2009.00532.X.
10. Cai R. Adiponectin AS lncRNA inhibits adipogenesis by transferring from nucleus to cytoplasm and attenuating Adiponectin mRNA translation / R. Cai, Y. Sun, N. Qimuge [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2018. – Vol. 1863, №. 4. – P. 420-432. doi:10.1016/J.BBALIP.2018.01.005.
11. Chen, J., Liu, Y., Lu, S., Yin, L., Zong, C., Cui, S., ... & Wang, X. (2017). The role and possible mechanism of lncRNA U90926 in modulating 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *International journal of obesity*, 41(2), 299-308.
12. Fang H. Adiponectin regulation and function / H. Fang, R. L Judd // *Comprehensive Physiology*. – 2011. – Vol. 8, №. 3. – P. 1031-1063. doi:10.1002/CPHY.C170046.
13. Elghazy A. M. Biochemical studies of adiponectin gene polymorphism in patients with obesity in Egyptians / A. M. Elghazy, A. M. Elsaied, M. Refaat [et al.] // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2022. – Vol. 128, №. 1. – P. 43-50. doi:10.1080/13813455.2019.1662451.
14. Gasbarrino K. Decreased adiponectin-mediated signaling through the AdipoR2 pathway is associated with carotid plaque instability / K. Gasbarrino, H. Zheng, A. Hafiane [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48, №. 4. – P. 915-924. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015145.
15. Ji M. J. et al. Association of Adiponectin 45T/G polymorphism with diabetic cardiovascular complications in Korean type 2 diabetes / M. J. Ji, E. J. Ku, T. K. Oh [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2018. – Vol. 33, №. 17. doi:10.3346/JKMS.2018.33.E124.
16. Kim A. Y. Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance / A. Y. Kim, Y. J. Park, X. Pan [et al.] // *Nature*
- Мельникова Е. С., Аммар М. Н., Изучение ассоциации между rs2241766 гена ADIPOQ-AS и ожирением у детей с учетом инсулиновой резистентности // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

- communications. – 2015. – Vol. 6, №. 1. – P. 7585. doi:10.1038/ncomms8585.
17. Knoll, M., Lodish, H. F., & Sun, L. (2015). Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(3), 151-160.
18. Ling H. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS stud / H. Ling, D. M. Waterworth, H. A. Stirnadel [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17, №. 4. – P. 737-744. doi:10.1038/OBY.2008.625.
19. Lu J. Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis / J. Lu, Y. Zhou, G. Huang [et al.] // *Human immunology*. – 2014. – Vol. 75, №. 10. – P. 1062-1068. doi:10.1016/J.HUMIMM.2014.09.004.
20. Macías-Gómez N. M. ADIPOQ rs2241766 SNP as protective marker against DIBC development in Mexican population / N. M. Macías-Gómez, M. C. Hernández-Terrones, A. A. Ramírez-Guerrero [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, №. 3. – P. e0214080. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0214080.
21. Nguyen T. M. D. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology / T. M. D. Nguyen // *International journal of preventive medicine*. – 2020. – Vol. 11.
22. Onis M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. Onis, A. W. Onyango, E. Borghi [et al.] // *Bulletin of the World health Organization*. – 2007. – Vol. 85, №. 9. – P. 660-667. doi:10.2471/BLT.07.043497.
23. Rey F. Role of long non-coding RNAs in adipogenesis: State of the art and implications in obesity and obesity-associated diseases / F. Rey, V. Urrata, L. Gilardini [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2021. – Vol. 22, №. 7. – P. e13203. doi:10.1111/obr.13203.

24. Stumvoll M. Association of the TG polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes / M. Stumvoll, O. Tschritter, A. Fritsche [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, №. 1. – P. 37-41. doi:10.2337/DIABETES.51.1.37.
25. Sufianov, A., Beilerli, A., Kudriashov, V., Ilyasova, T., Liang, Y., Mukhamedzyanov, A., ... & Beylerli, O. (2023). The role of long non-coding RNAs in the development of adipose cells. *Non-coding RNA Research*, 8(2), 255-262.
26. Sun, L., Goff, L. A., Trapnell, C., Alexander, R., Lo, K. A., Hacisuleyman, E., ... & Rinn, J. L. (2013). Long noncoding RNAs regulate adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(9), 3387-3392.
27. Tang, Y., Yin, L., & Lin, F. (2024). Association of rs2241766 and rs1501299 polymorphisms in the adiponectin gene with metabolic syndrome. *Immunity, Inflammation and Disease*, 12(9), e70025.
28. Ukkola O. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort / O. Ukkola, E. Ravussin, P. Jacobson [et al.] // *Metabolism*. – 2003. – Vol. 52, №. 7. – P. 881-884. doi:10.1016/S0026-0495(03)00074-X.
29. Wu, J., Liu, Z., Meng, K., & Zhang, L. (2014). Association of adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(4), e95270.
30. Yang W. S. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity / W. S. Yang, P. L. Tsou, W. J. Lee [et al.] // *Journal of molecular medicine*. – 2003. – Vol. 81. – P. 428-434. doi:10.1007/S00109-002-0409-4.
31. Zayani N. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms
Мельникова Е. С., Аммар М. Н., Изучение ассоциации между rs2241766 гена ADIPOQ-AS и ожирением у детей с учетом инсулиновой резистентности // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-10

with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study / N. Zayani, A. Omezzine, I. Boumaiza [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2017. – Vol. 31, №. 6. – P. e22148. doi:10.1002/JCLA.22148.

Статья поступила в редакцию 13 августа 2024 г.

Поступила после доработки 11 сентября 2024 г.

Принята к печати 17 сентября 2024 г.

Received 13, August, 2024

Revised 11, September, 2024

Accepted 17, September, 2024