

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

МАТЕРИАЛЫ ВТОРОЙ РОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ  
И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»

г. Новосибирск, 24–25 ноября 2022 г.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-405-407

## Анализ вариантов генов адипокинов методом таргетного секвенирования

А. Бейрктар<sup>1, 3</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>1, 2</sup>, Д.Е. Иваношук<sup>1, 2</sup>, Рагино Ю.И.<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,  
г. Новосибирск, Россия<sup>2</sup> НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,  
г. Новосибирск, Россия<sup>3</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
г. Новосибирск, Россия

Ожирение – это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении и, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [1]. Жировая ткань состоит из адипоцитов, составляющих до 90 % объема ткани, но менее 15 % по количеству клеток, а также преадипоцитов, составляющих до 50 % по количеству клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток и иммунных клеток (макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-клетки, эозинофилы) [2]. Адипоциты разных типов отличаются профилем экспрессии генов [3], в том числе цитокинов CCL2, CCL5, CCL20, колониестимулирующего фактора-1, интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли (TNF), PAI-1, лептина. Приблизительно 40–70 % вариации избыточной массы тела объясняется генетическими факторами [4].

**Цель.** Структурно-функциональный анализ вариантов в генах адипокинов: адипонектина (*ADIPOQ*), лептина (*LEP*), висфатина (*NAMPT*), резистина (*RETN*) у европеоидного населения 25–44 лет.

**Материал и методы.** Исследование проведено на материале выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013–2016 гг. в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол № 6/2013 от 25.06.2013. От каждого участника получено информированное согласие.

В рамках популяционного скрининга обследовано 1512 человек, для таргетного секвенирования генов адипокинов из основной выборки методом случайных чисел отобраны 228 человек с абдоминальным ожирением и 158 человек без него, что составило 25 % обследованных лиц. У лиц европеоидной расы с индексом массы тела  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> проведено измерение окружности талии (ОТ) для диагностики абдоминального ожирения. Значения ОТ  $\geq 80$  см у женщин и ОТ  $\geq 94$  см у мужчин соответствуют абдоминальному ожирению и повышенному риску сердечно-сосудистых событий [5]. Из исследования исключены беременные и кормящие женщины ( $n = 5$ ).

Кровь для исследования забирали натошак из локтевой вены вакутейнером. Биохимические исследования проводили в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (зав. лабораторией д.б.н. Е.В. Каштанова). Таргетное высокопроизводительное секвенирование (NGS) генов адипокинов выполнено для 192 человек с абдоминальным ожирением и 148 человек без него. Таргетная панель генов, включающая *ADIPOQ*, *RETN*, *LEP*, *NAMPT*, разработана в лаборатории Сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН (зав. лабораторией в.н.с., к.м.н. Е.В. Шахтшнейдер). NGS проведено с использованием наборов Illumina на секвенаторе HiSeq 2000 (Illumina, США). Покрытие составило 97 %.

Ограничение исследования: возраст обследованных от 25 до 44 лет.

**Результаты.** Ген *ADIPOQ* кодирует белок адипонектин, который обладает сходством с коллагенами X и VIII и фактором компонента C1q. Ген экспрессируется главным образом в жировой ткани, мутации в нем связаны с дефицитом адипонектина. Выявлено множество вариантов, которые ассоциированы с развитием сахарного диабета 2 типа: rs62625753 и rs17366743 в европеоидной популяции Франции [6] и rs185847354 в популяции Японии [7], rs2241766, rs2082940, rs266729 в популяции Финляндии [8]. С развитием ожирения, обычно обусловленным гипoadипонектиемией, ассоциированы rs1391272583 в популяции Бразилии [9], rs17366568 в популяции Малайзии [10], rs266729 в выборке лиц молодого возраста в Нигерии [11], rs266729, rs16861205, rs1501299, rs3821799 и rs6773957 в популяции Финляндии [8]. В нашем исследовании вариант rs1501299 (CS040828 в HGMD) выявлен у пациента с абдоминальным ожирением (таблица).

Ген *LEP* кодирует белок лептин, который секретируется белыми адипоцитами в кровоток и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Циркулирующий лептин связывается с рецептором лептина в головном мозге, активирующим нижестоящие сигнальные пути, которые подавляют потребление пищи и способствуют расходованию энергии. Этот белок также участвует в регуляции иммунных и воспалительных реакций, кроветворении, ангиогенезе, размножении, формировании костей

и заживлении ран. Мутации в гене *LEP* и его регуляторных областях вызывают у пациентов тяжелое ожирение и морбидное ожирение с гипогонадизмом, а также связаны с развитием сахарного диабета 2 типа [12]. В нашем исследовании обнаружен вариант rs28954118 с неопределенным клиническим значением по базе данных ClinVar [13] (см. таблицу).

Ген *NAMPT* кодирует фермент, который катализирует конденсацию никотинамида с 5-фосфорибозил-1-пирофосфатом. Секретируемая форма фермента известна как висфатин. По данным литературы ряд вариантов в гене *NAMPT* (rs9770242 и rs1319501) коррелировал с уровнями глюкозы и инсулина натощак [14]. Ранее упомянутые варианты приводят к изменению уровня висфатина в крови, что, в свою очередь, положительно коррелирует с содержанием инсулина и глюкозы в плазме крови [15].

Ген *RETN* кодирует белок резистин. Сверхэкспрессия резистина или его введение приводит к резистентности к инсулину, а блокада экспрессии или нейтрализация белка улучшают индуцированное инсулином поглощение глюкозы [16]. В гене *RETN* нами определен вариант rs3745367 (см. таблицу). Данный вариант показал ассоциацию в европеоидной популяции Дании с рядом параметров, связанных с развитием ожирения [17].

**Заключение.** Структурно-функциональный анализ вариантов в генах адипокинов позволяет получить новые данные о патогенезе ожирения.

**Финансирование.** Работа поддержана грантом РНФ № 21-15-00022.

Варианты в генах *ADIPOQ*, *RETN*, *LEP*, *NAMPT* у лиц 25–44 лет

Ген	dbSNP ID	Нуклеотидная замена	Вариант	Частота редкого аллеля (gnomAD)
<i>ADIPOQ</i>	rs1501299	G/T	Intron	T = 0.269255
	rs3821799	T/C	Intron	T = 0.452948
	rs1501298	G/A	3' UTR	G = 0.00026
	rs56354395	-/A	3' Prime UTR	A = 0.36885
<i>LEP</i>	rs28954118	A/T	3' Prime UTR	T = 0.02800
<i>NAMPT</i>	rs2041681	C/T	Intron	C = 0.43960
	rs2302559	T/C	Synonymous	T = 0.42755
	rs4730153	A/G	Intron	A = 0.42751
	rs35479106	-/T	Intron	= 0.0869
	rs2072457	G/A	Intron	A = 0.22375
	rs17152828	C/T	Intron	T = 0.21498
	rs2058541	A/C	Intron	A = 0.43587
<i>RETN</i>	rs3219177	C/T	Intron	T = 0.17771
	rs3745367	G/A	Intron	A = 0.248110
	rs12981326	C/G	Intron	G = 0.05590
	rs3833230	GATGATGAT/-	3 Prime UTR	= 0.1044

## Литература

- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волюнкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*, 2021; 23 (4): 311–325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
- Corvera S. Cellular heterogeneity in adipose tissues. *Annu. Rev. Physiol.*, 2021; 83: 257–278.
- Chan C.C., Damen M.S.M.A., Alarcon P.C., Sanchez-Gurmaches J., Divanovic S. Inflammation and immunity: From an adipocyte's perspective. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019; 39: 459–471.
- Tchernof A., Després J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev.*, 2013; 93: 359–404.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*, 2021; 18 (1): 5–99. doi: 10.14341/omet12714
- Vasseur F., Helbecque N., Dina C., Lobbens S., Delannoy V., Gaget S., Boutin P., Vaxillaire M., Leprêtre F., Dupont S., Hara K., Clément K., Bihain B., Kadowaki T., Froguel P. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11 (21): 2607–2614. doi: 10.1093/hmg/11.21.2607
- Kondo H., Shimomura I., Matsukawa Y., Kumada M., Takahashi M., Matsuda M., Ouchi N., Kihara S., Kawamoto T., Sumitsuji S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002; 51 (7): 2325–2328. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2325
- Siitonen N., Pulkkinen L., Lindström J., Kolehmainen M., Eriksson J.G., 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
- Bueno A.C., Sun K., Martins C.S., Elias Junior J., Miranda W., Tao C., Foss-Freitas M.C., Barbieri M.A., Bettiol H., de Castro M., Scherer P.E., Antonini S.R. A novel ADIPOQ mutation (p.M40K) impairs assembly of high-molecular-weight adiponectin and is associated with early-onset obesity and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99 (4): E683–E693. doi: 10.1210/jc.2013-3009
- Apalasy Y.D., Rampal S., Salim A., Moy F.M., Bulgiba A., Mohamed Z. Association of ADIPOQ gene with obesity and adiponectin levels in Malaysian Malays. *Mol. Biol. Rep.*, 2014; 41 (5): 2917–2921. doi: 10.1007/s11033-014-3147-0
- Ogundele O.E., Adekoya K.O., Osinubi A.A.A., Awofala A.A., Oboh B.O. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. *Egyptian J. Med. Human Genet.*, 2018; 19 (2): 123–127. doi: 10.1016/j.ejmh.2017.08.005
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3952>, от 28.09.2022
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>, от 28.09.2022
- Bailey S.D., Loreda-Osti J.C., Lepage P., Faith J., Fontaine J., Desbiens K.M., Hudson T.J., Bouchard C., Gaudet D., Pérusse L., Vohl M.C., Engert J.C. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes*, 2006; 55 (10): 2896–2902. doi: 10.2337/db06-0189. PMID: 17003359
- Kim J.-E., Kim J.-S., Jo M.-J., Cho E., Ahn S.-Y., Kwon Y.-J., Ko G.-J. The Roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome. *Molecules*, 2022; 27: 334. doi: 10.3390/molecules27020334
- Tripathi D., Kant S., Pandey S., Ehtesham N.Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.*, 2020; 287 (15): 3141–3149. doi: 10.1111/febs.15322
- Beckers S., Zegers D., van Camp J.K., Boudin E., Nielsen T.L., Brixen K. et al. Resistin polymorphisms show associations with obesity, but not with bone parameters in men: results from the Odense Androgen Study. *Mol. Biol. Rep.*, 2013; 40 (3): 2467–2472. doi: 10.1007/s11033-012-2327-z