

Гаплотипы rs266729/rs182052 гена *ADIPOQ* и риск ишемической болезни сердца

Сметнев С. А.¹, Зайченко М.^{1,2}, Киселева А. В.¹, Михайлина В. И.¹, Борисова А. Л.¹, Метельская В. А.^{1,3}, Ершова А. И.¹, Мешков А. Н.^{1,4}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный; ³ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ⁴ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Валидация на независимой выборке ранее полученных данных относительно ассоциации варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs266729 и rs182052 гена *ADIPOQ* с риском ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Исследование включало подвыборку пациентов (n=874) из Вологодской и Омской областей и Красноярского и Приморского краев популяционного исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ) и выборку пациентов (n=258) из коллекции биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Результаты. Выявлена значимая ассоциация альтернативного аллеля С ВНП rs266729 в рецессивной однофакторной модели с повышенным риском ИБС (отношение шансов (odds ratio, OR)=2,008, p=0,014). На основе анализа ВНП rs266729 и rs182052 было выделено 4 гаплотипа — CG, GA, CA и GG, частоты гаплотипов составили: CG (48,2%), GA (29,0%), CA (12,6%), GG (10,2%). Показаны ассоциации гаплотипа GA (OR=2,086, p=0,010) и гаплотипа CA (OR=4,160, p=0,032) в рецессивной многофакторной модели с ИБС.

Заключение. Гаплотипы GA и CA ВНП rs266729/rs182052 гена *ADIPOQ* ассоциированы с ИБС и могут быть использованы в оценке риска ИБС у населения Российской Федерации.

Ключевые слова: гаплотипы rs266729/rs182052, ген *ADIPOQ*, ишемическая болезнь сердца, генетические маркеры риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/07-2025

Рецензия получена 10/09-2025

Принята к публикации 23/09-2025



Для цитирования: Сметнев С. А., Зайченко М., Киселева А. В., Михайлина В. И., Борисова А. Л., Метельская В. А., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Гаплотипы rs266729/rs182052 гена *ADIPOQ* и риск ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(10):4526. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4526. EDN: ZCGOSU

ADIPOQ rs266729/rs182052 haplotypes and the risk of coronary artery disease

Smetnev S. A.¹, Zaychenoka M.^{1,2}, Kiseleva A. V.¹, Mikhaylina V. I.¹, Borisova A. L.¹, Metelskaya V. A.^{1,3}, Ershova A. I.¹, Meshkov A. N.^{1,4}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University). Moscow Region, Dolgoprudny; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ⁴Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To validate previous findings on the association of the rs266729 and rs182052 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *ADIPOQ* gene with the risk of coronary artery disease (CAD) using an independent sample.

Material and methods. The study included a sub-cohort of patients (n=874) from the Vologda, Omsk, Krasnoyarsk and Primorsky Regions

of the ESSE-RF population study and a sample of patients (n=258) from the biobank collection of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Results. We revealed significant association of the alternative C allele of the rs266729 SNP in a recessive univariate model with an increased

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stefancom@mail.ru

[Сметнев С. А. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Киселева А. В. — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Михайлина В. И. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Борисова А. Л. — н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Метельская В. А. — г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний имени Н. В. Перовой, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)", Институтский переулок, 9, Московская область, г. Долгопрудный, 141701, Россия; ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова" Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, Москва, 121552, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Institutskiy pereulok, 9, Moscow region, Dolgoprudny, 141701, Russia; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barrikadnaya str, 2/1, Bld.1, Moscow, 125993, Russia; Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akademika Chazova str, 15a, Moscow, 121552, Russia.

risk of CAD (odds ratio (OR)=2,008, $p=0,014$). Based on the analysis of the rs266729 and rs182052 SNPs, four following haplotypes were identified: CG (48,2%), GA (29,0%), CA (12,6%), and GG (10,2%). Associations of the GA haplotype (OR=2,086, $p=0,010$) and CA haplotype (OR=4,160, $p=0,032$) with CAD were demonstrated in a recessive multivariate model.

Conclusion. The GA and CA haplotypes of the *ADIPOQ* rs266729/rs182052 SNPs are associated with CAD and can be used to assess the CAD risk in Russian population.

Keywords: rs266729/rs182052 haplotypes, *ADIPOQ* gene, coronary artery disease, genetic risk markers.

Relationships and Activities: none.

Smetnev S.A.* ORCID: 0000-0002-8493-4761, Zaychenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Kiseleva A.V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Mikhaylina V.I. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Borisova A.L. ORCID:

0000-0003-4020-6647, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A.N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: stefancom@mail.ru

Received: 30/07-2025

Revision Received: 10/09-2025

Accepted: 23/09-2025

For citation: Smetnev S.A., Zaychenoka M., Kiseleva A.V., Mikhaylina V.I., Borisova A.L., Metelskaya V.A., Ershova A.I., Meshkov A.N., Drapkina O.M. *ADIPOQ* rs266729/rs182052 haplotypes and the risk of coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(10):4526. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4526. EDN: ZCGOSU

АГ — артериальная гипертензия, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, логТГ — логарифм уровня триглицеридов, НУП — натрийуретические пептиды, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ишемическая болезнь сердца продолжает оставаться основной причиной смерти в России.
- Показана связь уровня адипонектина с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, а также показаны ассоциации между вариантами гена *ADIPOQ* и риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Гаплотипы GA и CA вариантов rs266729/rs182052 гена *ADIPOQ* ассоциированы с ишемической болезнью сердца и могут быть использованы в оценке ее риска у населения России.

Key messages

What is already known about the subject?

- Coronary artery disease remains the leading cause of death in Russia.
- A link between adiponectin levels and cardiovascular disease has been demonstrated, as well as associations between *ADIPOQ* gene variants and cardiovascular disease risk.

What might this study add?

- The GA and CA haplotypes of the *ADIPOQ* rs266729/rs182052 variants are associated with coronary artery disease and can be used to assess its risk in Russian population.

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться основной причиной смерти в Российской Федерации. Выявление лиц с высоким риском развития ИБС и раннее назначение им гиполипидемической терапии является эффективной стратегией профилактики заболевания [1]. Однако ключевым моментом в реализации данной стратегии является точность оценки сердечно-сосудистого риска. Шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation2, обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска") показали свою эффективность в оценке сердечно-сосудистого риска, однако они не лишены недостатков [2]. Поэтому поиск дополнительных биомаркеров риска ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается актуальной задачей.

Ранее нами была показана связь вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) гена *ADIPOQ* с уровнем адипонектина крови и риском ИБС на выборке пациентов, госпитализированных в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России для проведения коронарографии ($n=447$) [3]. Ген *ADIPOQ* кодирует адипонектин — белок массой 28 кДа, который играет важную роль в физиологии сосудов, контролирует метаболизм глюкозы и жирных кислот, модулирует чувствительность тканей к инсулину, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и оказывает общее противовоспалительное действие [3]. В мировой практике ряд исследований показывает значимую ассоциацию различных ВНП в гене *ADIPOQ* с риском ИБС [4, 5].

Целью настоящего исследования является валидация ранее полученных данных и подтверждение ассоциации ВНП rs266729 и rs182052 гена *ADIPOQ* с риском ИБС на независимой выборке.

Таблица 1

Клиническая характеристика выборки

Показатель	Вся выборка (n=1132)	Мужчины (n=518)	Женщины (n=614)	p
Возраст, лет, (Me [Q25;75]), n=1132	49 [38; 58]	48 [37; 57]	51 [39; 59]	0,001
ИМТ, кг/м ² , (Me [Q25;75]), n=1132	28,0 [23,9; 32,9]	28,4 [24,7; 32,8]	27,5 [23,1; 33,2]	0,031
Ожирение, n (%), n=1132	435 (38,4)	199 (38,4)	236 (38,4)	0,941
СТБ, (Me [Q25;75]), n=874	0,84 [0,77; 0,90]	0,90 [0,85; 0,95]	0,79 [0,74; 0,84]	<0,001
СД2, n (%), n=1132	169 (14,9)	98 (18,9)	71 (11,6)	<0,001
ИБС, n (%), n=1132	209 (18,5)	112 (21,6)	97 (15,7)	0,009
логТГ, (Me [Q25;75]), n=1132	0,19 [-0,16; 0,59]	0,30 [-0,06; 0,77]	0,11 [-0,25; 0,48]	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л, (Me [Q25;75]), n=1132	3,20 [2,46; 3,99]	3,16 [2,33; 3,89]	3,21 [2,51; 4,03]	0,045
АГ, n (%), n=1132	592 (52,3)	269 (51,9)	323 (52,6)	0,871
Курение, n (%), n=1132	244 (21,5)	163 (31,5)	81 (13,2)	<0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, логТГ — логарифм уровня триглицеридов, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СТБ — соотношение окружностей талии и бедер, ХС — холестерин, Me [Q25; 75] — медиана [интерквартильный размах].

Материал и методы

Выборка

В исследование была включена подвыборка участников (n=874) исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) из Вологодской и Омской областей и Красноярского и Приморского краев [6]) и выборка пациентов (n=258) из коллекции биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [7]. Общая выборка включала 1132 участника, из них n=518 (59,3%) мужчины. Для всех участников при анализе учитывались следующие данные, полученные в рамках проведения исследования ЭССЕ-РФ или клинического обследования в стационаре: пол, возраст, индекс массы тела, соотношение окружностей талии и бедер, факт ожирения, уровень триглицеридов и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), наличие сахарного диабета 2 типа (СД2) и ИБС, артериальной гипертензии (АГ) и факт курения. Факт наличия ИБС у участников исследования был установлен на основании анализа записей в их амбулаторных медицинских картах. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 07-03/12 от 03.07.2012; № 01-09/16 от 18.02.2016). Все участники дали письменное информированное согласие.

Генетическая диагностика

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из образцов цельной крови с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Для определения ее концентрации использовали флуориметр Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США) или спектрофотометр NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США). Всем участникам исследования было выполнено секвенирование следующего поколения с использованием таргетной панели, включающей ген адипонектина *ADIPOQ*. Библиотеки для панели были приготовлены с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария) с последующим секвенированием на приборе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы секвенирования были выполнены в соответствии с протоколами производителей.

Биоинформатический анализ

Чтения с парными концами в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh38. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [8] на базе GATK 3.8. Для определения гаплотипов использовались варианты rs266729 и rs182052 в гене *ADIPOQ*. Вариант rs266729 представляет собой замену С на G, rs182052 — G на А. Фазирующие варианты генома проводилось с использованием Beagle v. 5.5 [9] на основе данных проекта 1000 геномов [10]. Гаплотипы определялись на основе результатов фазирующих вариантов генома пользовательским скриптом, разработанным на языке Python v. 3.7.4. На основе данных вариантов rs266729 и rs182052 были получены гаплотипы GG, GA, CG и CA.

Статистический анализ. Для статистического анализа были использованы инструменты языка R v. 4.2.1. Непрерывные показатели сравнивали тестом Манна-Уитни, категориальные — тестом χ^2 . Для поиска ассоциаций с исследуемыми показателями использовали многофакторную логистическую регрессию. В качестве ковариат использовали пол, возраст, логарифм уровня триглицеридов (логТГ), уровень ХС ЛНП и наличие АГ. Для подтверждения выявленных ассоциаций использовали тест Фишера. Уровень значимости был выбран $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика валидационной выборки (n=1132) представлена в таблице 1. Мужчины и женщины значительно различались по индексу массы тела и соотношению окружностей талии и бедер, а также по частоте ИБС и СД2, но не различались по частоте ожирения.

Был проведен поиск ассоциаций вариантов rs266729 и rs182052 с ИБС с использованием логистической регрессии в аддитивной, доминантной и рецессивной моделях, а также с помощью теста Фишера. Результаты представлены в таблице 2. Среди носителей варианты rs266729 и rs182052 имели высокую частоту, достаточную для обнаружения

Таблица 2

Поиск ассоциаций ИБС с вариантами rs266729 и rs182052 гена *ADIPOQ*

Вариант	Частота альтернативного аллеля, %	Модель	ИБС		
			OR (p)		
			Многофакторная модель	Однофакторная модель	Тест Фишера
rs266729	29,2	аддитивная	0,997 (0,991)	1,120 (0,394)	0,026
		рецессивная	1,988 (0,110)	2,008 (0,014)	0,016
		доминантная	0,815 (0,461)	0,890 (0,545)	0,867
rs182052	41,6	аддитивная	1,121 (0,590)	1,099 (0,507)	0,277
		рецессивная	1,011 (0,975)	1,511 (0,078)	0,196
		доминантная	1,135 (0,660)	0,971 (0,882)	0,726

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, OR — odds ratio (отношение шансов).

Таблица 3

Поиск ассоциаций ИБС с гаплотипами гена *ADIPOQ*

Вариант	Частота гаплотипа	Модель	ИБС		
			OR (p)		
			Многофакторная модель	Однофакторная модель	Тест Фишера
GA	29,0%	аддитивная	1,121 (0,433)	1,102 (0,493)	0,023
		рецессивная	2,086 (0,010)	2,024 (0,013)	0,014
		доминантная	0,883 (0,522)	0,894 (0,557)	0,933
CA	12,6%	аддитивная	1,116 (0,609)	1,073 (0,733)	0,030
		рецессивная	4,160 (0,032)	3,809 (0,043)	0,073
		доминантная	0,919 (0,726)	0,945 (0,811)	0,201

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, OR — odds ratio (отношение шансов).

в выборке носителей гомозигот альтернативного аллеля. Для этих вариантов был проведен поиск ассоциаций с рецессивной моделью наследования. Была показана значимая ассоциация ВНП rs266729 в рецессивной однофакторной модели с повышенным риском ИБС — отношение шансов (odds ratio, OR)=2,008, $p=0,014$), которая была подтверждена тестом Фишера ($p=0,016$). Для остальных ассоциаций статистическая значимость отсутствовала.

На основе ВНП rs266729 и rs182052 было выделено 4 гаплотипа: GG, GA, CG и CA. Гаплотип CG был выбран в качестве референсного гаплотипа, как самый частый (его частота составила 48,2%). Для гаплотипа GG поиск ассоциаций не проводился, т.к. он практически не был представлен в выборке (6 носителей, частота гаплотипа — 0,3%). Результаты поиска ассоциаций с ИБС и частыми гаплотипами представлены в таблице 3. Показана ассоциация гаплотипа GA с ИБС в рецессивной однофакторной модели (OR=2,024, $p=0,013$), в рецессивной многофакторной модели (включающей пол, возраст, логТГ, уровень ХС ЛНП и наличие АГ в качестве ковариат) (OR=2,086, $p=0,010$) и тестом Фишера ($p=0,014$). Для гаплотипа CA показана ассоциация с ИБС в однофакторной рецессивной модели (OR=3,809, $p=0,043$) и рецессивной многофакторной модели (включающей пол, возраст, логТГ, уровень ХС ЛНП и наличие АГ в качестве ковариат) (OR=4,16, $p=0,032$).

Обсуждение

Адипонектин — это цитокин, вырабатываемый адипоцитами, известный своим кардиопротективным действием, что было показано как в доклинических, так и клинических исследованиях [11–13]. Он оказывает противовоспалительное, инсулин-сенситизирующее и антиатерогенное действие и неразрывно связан с ССЗ. Тем не менее, в последнее время появляются данные, свидетельствующие об отсутствии связи уровня адипонектина с частотой развития ИБС [14]. Однако в других работах при повышении уровня адипонектина отмечалось увеличение частоты ряда ССЗ, таких как мерцательная аритмия и аортальный стеноз, а также уровня сердечно-сосудистой и общей смертности [14, 15]. Впервые же увеличение смертности было выявлено среди лиц с хронической сердечной недостаточностью (СН) и особенно у пациентов с систолической СН [14]. Было высказано предположение, что схожие свойства с адипонектином проявляют и натрийуретические пептиды (НУП). НУП стимулируют повышенную секрецию адипонектина [14, 15].

В других работах показано, что уровень адипонектина повышался из-за резистентности к нему у пациентов с метаболическим синдромом или СН [16, 17]. У пациентов с СН со сниженной фракцией выброса растянутые кардиомиоциты (stretched cardiomyocytes) секретируют НУП, которые допол-

нительно стимулируют высвобождение адипонектина из жировой ткани, приводя к резистентности к адипонектину. Возникающее воспаление и жесткость миокарда препятствуют растяжению миокарда и последующему высвобождению НУП, что в свою очередь влияет и на уровни адипонектина [14]. Тем не менее, единой теории, которая могла бы четко объяснить связь повышенных уровней адипонектина с увеличением частоты ряда ССЗ не существует.

Еще одним объяснением связи адипонектина с ССЗ могут быть генетические различия пациентов. Определенные ВНП гена *ADIPOQ* могут изменять уровень экспрессии адипонектина, а также могут влиять на индивидуальную предрасположенность к ИБС. Так, в метаанализе Zhang X, et al. (2019), который включал 45 исследований, было показано, что два ВНП гена *ADIPOQ* в значительной степени связаны с предрасположенностью к ИБС в определенных группах населения [18]. В данной работе под ССЗ понималось наличие у пациентов ИБС, стенокардии напряжения или острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда. Значимая связь с предрасположенностью к ИБС была выявлена для ВНП rs2241766 (доминантная модель: $p=0,001$, $OR=0,82$, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,92; рецессивная модель: $p=0,04$, $OR=1,29$, 95% ДИ: 1,02-1,64) у участников из Европы, Восточной Азии и Южной Азии, а ВНП rs1501299 был достоверно связан с предрасположенностью к ИБС у участников только из Восточной Азии [18]. Таким образом, ВНП гена *ADIPOQ* могут быть использованы для выявления лиц, в большей степени предрасположенных к ИБС независимо от уровня адипонектина.

В предыдущей работе нами был сделан первый шаг в изучении ассоциации ряда ВНП гена *ADIPOQ* на выборке пациентов из России с концентрацией адипонектина в сыворотке крови, а также с наличием ССЗ [3]. Согласно результатам, полученным с помощью регрессионного анализа, выявлено увеличение частоты встречаемости нестабильной сте-

нокардии в 2,55 раза ($p=0,018$) и ИБС в 1,55 раза ($p=0,021$) на А-аллель rs182052. Регрессионный анализ rs266729 показал, что частота встречаемости нестабильной стенокардии была увеличена в 3,59 раза ($p=0,045$) у участников с генотипом GG, а распространенность ИБС была в 1,48 раза увеличена ($p=0,045$) на копию аллеля-G. Анализ гаплотипа показал, что участники с гаплотипом GCATT имеют более низкие уровни адипонектина ($p=0,042$) и в 3,60 раза более высокую распространенность нестабильной стенокардии ($p=0,007$) по сравнению с носителями референсного гаплотипа [3].

Ассоциация ВНП rs266729 гена *ADIPOQ* с наличием ИБС ранее была показана и в метаанализе 51 исследования, включавшем 19779 человек ($OR=1,11$; 95% ДИ: 1,01-1,22, $p=0,03$) [19]. Для ВНП rs182052 гена *ADIPOQ* также была показана ассоциация с ИБС и выраженностью коронарного атеросклероза на выборке 1110 китайских пациентов с СД2 [20].

В настоящей работе исследование проведено на независимой валидационной выборке с увеличенным количеством пациентов, у которых в многофакторной модели показана ассоциация гаплотипов GA и CA ВНП rs266729 и rs182052 гена *ADIPOQ* с риском наличия ИБС. Таким образом, получены убедительные данные об ассоциации ВНП rs182052 и rs266729 гена *ADIPOQ* с ИБС, которые подтверждают результаты, полученные нами ранее [3].

Заключение

В рамках проведенной нами валидации получено подтверждение наличия ассоциации гаплотипов GA и CA ВНП rs266729 и rs182052 гена *ADIPOQ* с риском наличия ИБС. Это свидетельствует о возможности рассмотрения ВНП rs266729 и rs182052 гена *ADIPOQ* в качестве потенциальных биомаркеров риска ИБС для жителей России.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kopylova OV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lifetime prevention of cardiovascular disease. Part III: young, middle, elderly and senile age. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7): 2991. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Мешков А.Н. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть III: молодой, средний, пожилой и старческий возраст. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2991. doi:10.15829/1728-8800-2021-2991.
2. Zairova AR, Rogoza AN, Oshchepkova EV, et al. SCORE2 cardiovascular risk stratification of an urban adult population sample and evaluation of its effectiveness based on 5-year follow-up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(1):4184. (In Russ.) Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. и др. Стратификация сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE2 в популяционной выборке взрослого городского населения и оценка ее эффективности по результатам 5-летнего наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(1):4184. doi:10.15829/1728-8800-2025-4184.
3. Smetnev S, Klimushina M, Kutsenko V, et al. Associations of SNPs of the ADIPOQ Gene with Serum Adiponectin Levels, Unstable Angina, and Coronary Artery Disease. Biomolecules. 2019; 9(10):537. doi:10.3390/biom9100537.
4. Hussain MK, Al-Aadily IR, Al-Rashid AA, et al. Insight into adiponectin gene impact on coronary artery disease from a polymorphism case-control study in Iraqi individuals. Gene Rep. 2024; 36:101996. doi:10.1016/j.genrep.2024.101996.
5. Kanu JS, Gu Y, Zhi S, et al. Single nucleotide polymorphism rs3774261 in the AdipoQ gene is associated with the risk

- of coronary heart disease (CHD) in Northeast Han Chinese population: a case-control study. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):6. doi:10.1186/s12944-015-0173-4.
6. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Nauchnoorganizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина.* 2013; 16(6):25-34. EDN: STUSXL.
7. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of bio-samples, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
8. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenoka M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the Ivanovo region. *Front Genet.* 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
9. Browning BL, Tian X, Zhou Y, et al. Fast two-stage phasing of large-scale sequence data. *Am J Hum Genet.* 2021;108(10):1880-90. doi:10.1016/j.ajhg.2021.08.005.
10. 1000 Genomes Project Consortium, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393.
11. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13529. doi:10.3390/ijms222413529.
12. Xiaotian L, Sheng Q, Gangyi Y, et al. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes Dis.* 2023;10(4):1525-36. doi:10.1016/j.gendis.2022.10.018.
13. Jitta SR, Vatsavayi P, Tera CR, et al. Long-term prognostic role of adiponectin in stable coronary artery disease: A meta-analysis of prospective studies. *World J Cardiol.* 2025;17(6):105452. doi:10.4330/wjc.v17.i6.105452.
14. Jang AY, Scherer PE, Kim JY, et al. Adiponectin and cardiometabolic trait and mortality: where do we go? *Cardiovasc Res.* 2022;118(9):2074-84. doi:10.1093/cvr/cvab199.
15. Nielsen MB, Çolak Y, Benn M, et al. Plasma adiponectin levels and risk of heart failure, atrial fibrillation, aortic valve stenosis, and myocardial infarction: large-scale observational and Mendelian randomization evidence. *Cardiovasc Res.* 2024;120(1):95-107. doi:10.1093/cvr/cvad162.
16. Khan, RS, Kato TS, Chokshi, A, et al. Adipose tissue inflammation and adiponectin resistance in patients with advanced heart failure: correction after ventricular assist device implantation. *Circulation: Heart Failure.* 2012;5(3):340-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964031.
17. Van Berendoncks, AM, Garnier A, Beckers P, et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure.* 2010;3(2):185-94. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.885525.
18. Zhang X, Cao YJ, Zhang HY, et al. Associations between ADIPOQ polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):63. doi:10.1186/s12872-019-1041-3.
19. Wang Z, Diao J, Yue X, Zhong J. Effects of ADIPOQ polymorphisms on individual susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *Adipocyte.* 2019;8(1):137-43. doi:10.1080/21623945.2019.1595270.
20. Tong G, Wang N, Leng J, et al. Common variants in adiponectin gene are associated with coronary artery disease and angiographical severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:67. doi:10.1186/1475-2840-12-67.