

Е.П. Аммосова, Т.М. Климова, А.И. Федоров,  
М.Е. Балтахинова, Р.Н. Захарова

## ПОИСК АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ PRO12ALA ГЕНА PPAR $\gamma$ 2 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.28

УДК 616-01/09; 575.875

Изучена ассоциация полиморфных маркеров pro12Ala гена *PPAR $\gamma$ 2* с метаболическим синдромом и его компонентами у коренных жителей Якутии. Исследованы образцы ДНК представителей якутской национальности, постоянно проживающих в с. Бердигестях Горного улуса Якутии. В изученной группе достаточно часто наблюдалось носительство аллеля Ala. При этом в большинстве случаев был установлен генотип Pro/Ala и только в 2 случаях - Ala/Ala. Такое распределение в целом является не очень характерным для азиатских популяций. Результаты исследования не выявили статистически значимых ассоциаций полиморфных маркеров гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs 1801282) с метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** ген *PPAR $\gamma$ 2*, полиморфные маркеры Pro12Ala, ожирение, метаболический синдром, множественные метаболические факторы риска, дислипидемия, коренное население, Якутия.

The association of pro12Ala polymorphic markers of the *PPAR $\gamma$ 2* gene with metabolic syndrome and its components in the indigenous residents of Yakutia was studied. DNA samples of representatives of the Yakut nationality, permanently residing in the village Berdigestyakh of the Gorny Ulus of Yakutia were under study. Carriage of the Ala allele was quite often observed in the studied group. At the same time, in most cases, the Pro/Ala genotype was established, and only in 2 cases - Ala/Ala. This distribution is generally not very typical for Asian populations. The results of the study did not reveal statistically significant associations of polymorphic markers of the *PPAR $\gamma$ 2* gene (rs 1801282) with metabolic disorders.

**Keywords:** *PPAR $\gamma$ 2* gene, Pro12Ala polymorphic markers, obesity, metabolic syndrome, multiple metabolic risk factors, dyslipidemia, indigenous population, Yakutia.

**Введение.** Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), участвуют в контроле внутриклеточного метаболизма и энергетического гомеостаза. Так, один из изомеров, PPAR $\gamma$ 2, влияет на адипогенез, повышает чувствительность тканей к инсулину, участвует в метаболизме глюкозы и липидов, играет роль в развитии артериальной гипертензии, в связи с чем активно изучается в контексте факторов, участвующих в развитии метаболического синдрома (МС). Одной из распространенных мутаций гена *PPAR $\gamma$ 2* является однонуклеотидная замена цитозина на гуанин в 12-м кодоне (экзоне B) (rs1801282), в результате чего происходит замена пролина на аланин (*Pro12Ala*) в белке PPAR $\gamma$ 2 [9].

В исследованиях показаны существенные различия в распространен-

ности аллеля Ala среди представителей разных этнических групп. По данным разных авторов, частота носительства аллеля Ala гена *PPAR $\gamma$ 2* среди азиатских и африканских популяций достаточно низка и составляет 1-5%, в то время как среди европейских популяций – достигает 20% [3, 4, 6, 9, 10, 11, 14-17, 20, 21]. Данные об ассоциации полиморфных маркеров Pro12Ala гена *PPAR $\gamma$ 2* с развитием МС, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) противоречивы. Так, по данным нескольких метаанализов, наличие аллеля Ala снижает риск развития СД 2 типа, инсулинорезистентности, аллель Pro, напротив, повышает риск развития болезни [17-19]. Похожие результаты были получены при исследовании русской популяции, носители аллеля Pro и генотипа Pro/Pro имели более высокий риск развития МС [2]. Но вместе с тем существуют крупные исследования, где была показана ассоциация аллеля Ala с высоким индексом массы тела, чувствительностью к инсулину, риском развития ИБС [5, 13, 22]. Rwei Zhang и соавт. в результате проведения метаанализа с включением 10 крупных исследований не обнаружили связи с МС, но подтвердили ассоциацию аллеля Ala с массой тела, абдоминальным ожирением и гиперхолестеринемией [7]. Таким образом, роль PPAR $\gamma$ 2 в развитии заболеваний, связанных

с метаболическими нарушениями, до сих пор неоднозначна.

**Целью** исследования был поиск ассоциации полиморфных маркеров pro12Ala гена *PPAR $\gamma$ 2* с метаболическим синдромом и его компонентами у коренных жителей Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Исследованы 228 образцов ДНК представителей якутской национальности, постоянно проживающих в с. Бердигестях Горного улуса Якутии. Средний возраст участников составил 44±17 лет. Исследовательский проект был одобрен локальным комитетом по биоэтике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №39 от 26 июня 2014 г.). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для верификации метаболического синдрома использовали критерии Международной федерации диабета (IDF, 2005 г.) [12]. Все участники были обследованы по единой программе, включавшей: антропометрическое обследование по стандартной методике, анализ композиционного состава тела на биоимпедансном анализаторе «Tanita» (Япония) SSC 330, двукратное измерение артериального давления (АД), забор венозной крови натощак. Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было определено на экспресс-анализе

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., в.н.с. НИЦ, доцент, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с., fedorow@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с., prn.inst@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1395-8256; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedukt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** – врач терапевт медицинской клиники «Аврора», г. Якутск, bmeq@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-0986-7754.

заторе Cardiochek PA, USA. К лицам с метаболическими нарушениями были отнесены также лица, получающие специфическое медикаментозное лечение по поводу этих состояний. Множественные метаболические факторы риска устанавливали при наличии 2 и более из 4 факторов риска: повышенное артериальное давление, гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипергликемия. Для диагностики ожирения использовали следующие критерии: индекс массы тела ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>); отношение окружности талии к росту (ОТ/рост  $\geq 0,5$ ); величина окружности талии по критериям IDF (IDF1) для европейских популяций (более 80 см у женщин и 94 см у мужчин) [12]. Метаболический синдром был диагностирован у 36 лиц, что составило 16,4% от общего числа обследованных. Среди женщин МС встречался значительно чаще, чем у мужчин – 20,7 и 7,2% соответственно (точный критерий Фишера,  $p=0,017$ ).

Для SNP генотипирования использовали TaqMan пробы специфичные участкам, содержащим интересующие SNP. Пробы и праймеры были разработаны при помощи программы Beacon Designer 8 от PREMIER Biosoft. В качестве репортеров были использованы красители FAM и R6G, а в качестве тушителя – BHQ-1. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили в системе CFX96 производства Bio-Rad. Объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Каждую реакцию проводили в трех повторах. Условия реакции: этап активации проводили при 95°C в течение 3 мин, ход одного цикла состоял из трёх температурно-временных отрезков – 95°C (30 с), 54°C (20 с) и 72°C (20 с). Общее количество циклов составило 40.

Проверка соответствия распределения генотипов закону равновесного состояния Харди-Вайнберга проводилась с использованием онлайн-калькулятора на сайте <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> [8]. Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Манна-Уитни и Пирсона  $\chi^2$ . Критическое значение уровня статистической значимости различий ( $p$ ) принималось равным 5%.

**Результаты и обсуждение.** Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs1801282) в группе лиц якутской национальности представлено в табл. 1. Распределение генотипов

в подгруппах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга.

В изученной группе достаточно часто наблюдалось носительство аллеля Ala (21,8%). Из них в 61 случае был установлен генотип Pro/Ala, в 2 случаях – Ala/Ala.

Такое распределение в целом является не очень характерным для азиатских популяций. Более близкие данные по распространенности аллеля Ala среди азиатских популяций были получены в популяциях уйгуров (11%) и казахов (9%) (табл. 2) [10].

Учитывая ограниченное количество случаев носительства генотипа Ala/Ala, для дальнейшего анализа варианты Pro/Ala ( $n=61$ ) и Ala/Ala ( $n=2$ ) были объединены в одну группу.

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs1801282) в группе лиц якутской национальности\*

Группа	n (%)			p
	Аллель			
	Pro	Ala		
Мужчины	71 (79,8)	18 (20,2)		0,665
Женщины	155 (77,5)	45 (22,5)		
Оба пола	226 (78,2)	63 (21,8)		
20-39 лет	91 (76,5)	28 (23,5)		0,783
40-59 лет	92 (78,6)	25 (21,4)		
60 лет и старше	43 (81,1)	10 (18,9)		
Генотип				
	Pro/Pro	Pro/Ala	Ala/Ala	
Мужчины	54 (75)	17 (23,6)	1 (1,4)	0,669
Женщины	111 (71,2)	44 (28,2)	1 (0,6)	
Оба пола	165 (72,4)	61 (26,8)	2 (0,9)	
20-39 лет	83 (69,2)	28 (30,8)	0 (0)	0,505
40-59 лет	68 (73,1)	24 (25,8)	1 (1,1)	
60 лет и старше	34 (77,3)	9 (20,5)	1 (2,3)	

\* Распределение генотипов во всех группах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга;  $p$  – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$ .

Таблица 2

Частота аллеля Ala гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs1801282) в разных популяциях

Авторы, год издания	Страна	Раса/ Этническая группа	n	Пол	Частота аллеля Ala (95% ДИ)
Memisoglu et al., 2003	США	Европейцы	2142	Женщины	0,13 (0,11; 0,14)
Evans et al., 2001	Германия	- «-	568	Оба пола	0,14 (0,11; 0,17)
Frederiksen et al, 2002	Дания	-«-	1951	-«-	0,14 (0,13; 0,16)
Deeb et al., 1998	Финляндия	-«-	1306	-«-	0,15 (0,13; 0,16)
Nara et al., 2000	Япония	Японцы	541	-«-	0,04 (0,02; 0,06)
Lei et al., 2000	Тайвань	Азиаты	310	-«-	0,04 (0,02; 0,06)
Lin-Lin Li et al., 2008	Китай	Хань	102		0,05
		Казахи	80	-«-	0,09
		Уйгуры	111		0,11-
E. Shyong Tai et al., 2017	Китай	Китайцы	2730		0,037 (0,032; 0,042)
		Малайцы	740	-«-	0,032 (0,023; 0,040)
		Индусы	568		0,119 (0,100; 0,139)
Данные настоящего исследования, 2017	Россия	Якуты	228	-«-	0,218 (0,170; 0,263)

При сравнении подгрупп, сформированных по носительству отдельных аллелей и генотипов, не установлено статистически значимых различий в средних уровнях метаболических показателей (табл.3). Близкие к критическому значению  $p$  (уровня значимости) были получены только для содержания глюкозы натощак.

гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs 1801282) с метаболическими показателями и частотой метаболических нарушений среди коренного населения Якутии.

**Заключение.** Сведения о связи полиморфных маркеров гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs 1801282) с развитием метаболических нарушений крайне противоречивы. Существует гипотеза, что эволюци-

подвержены риску заболеваний, связанных с нарушением углеводного и липидного обмена [5, 13, 22]. Учитывая противоречивые результаты многочисленных крупных исследований о характере связи полиморфных маркеров гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs 1801282) с метаболическими нарушениями и заболеваниями, ученые предполагают, что влияние данной мутации на организм человека имеет достаточно сложный механизм и зависит от многих факторов: этнической принадлежности, физической активности, климата и других факторов внешней среды [7, 9]. В настоящем исследовании не установлено ассоциативной связи между полиморфными маркерами гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs 1801282) и метаболическими показателями и факторами риска. Обращает на себя внимание высокая, не характерная для азиатских популяций, частота носительства аллеля Ala в группе лиц якутской национальности. В ранних исследованиях совместно с зарубежными коллегами в данной этнической группе были выявлены следующие особенности метаболизма: повышенная скорость обмена веществ, особенности соотношения липидных фракций крови, адаптивная сезонная динамика гормонов щитовидной железы, что свидетельствует в пользу гипотезы о наличии так называемого «северного» типа метаболизма [1, 15, 16]. Возможно, высокая частота распространности аллеля Ala среди якутской популяции является отражением адаптивного отбора. В связи с этим дальнейшее изучение генов, связанных с северным типом метаболизма у коренных жителей Якутии, представляет серьезный научный интерес.

*Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ по теме «Широкогеномные исследования генофонда коренного населения арктического побережья Якутии» (номер государственной регистрации FSRG-2020-0017).*

Таблица 3

**Антропометрические и метаболические характеристики респондентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфных маркеров гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs 1801282)**

Показатель	Генотип	Me (Q1;Q3)	$p$	Аллель	Me (Q1;Q3)	$p$
САД, мм рт. ст.	Pro/Pro	115,6 (108,3; 130)	0,604	Pro	116(107,3; 130)	0,662
	Pro/Ala и Ala/Ala	117,6 (105; 140)		Ala	117,6 (105; 140)	
ДАД, мм рт. ст.	Pro/Pro	76,3 (70; 82,5)	0,396	Pro	76,6(70; 85)	0,493
	Pro/Ala и Ala/Ala	77,3 (69; 90)		Ala	77,3 (69; 90)	
ОХС, ммоль/л	Pro/Pro	4,4 (3,5; 5,4)	0,550	Pro	4,3(3,5; 5,2)	0,672
	Pro/Ala и Ala/Ala	4,3 (3,5; 5,5)		Ala	4,3 (3,5; 5,0)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	Pro/Pro	1,7 (1,4; 2,2)	0,998	Pro	1,7(1,4; 2,2)	0,942
	Pro/Ala и Ala/Ala	1,6 (1,4; 2,1)		Ala	1,6 (1,4; 2,1)	
Триглицериды, ммоль/л	Pro/Pro	0,9 (0,7; 1,0)	0,713	Pro	0,88(0,76; 1,0)	0,814
	Pro/Ala и Ala/Ala	0,8 (0,7; 1,0)		Ala	0,85 (0,73; 1,0)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	Pro/Pro	2,3 (1,6; 3,8)	0,745	Pro	2,3(1,6; 3,8)	0,832
	Pro/Ala и Ala/Ala	2,3 (1,7; 3,5)		Ala	2,3 (1,7; 3,5)	
Глюкоза натощак, ммоль/л	Pro/Pro	4,9 (4,5; 5,5)	0,056	Pro	5,0(4,5; 5,5)	0,123
	Pro/Ala и Ala/Ala	5,1 (4,8; 5,5)		Ala	5,1 (4,8; 5,5)	
Масса тела, кг	Pro/Pro	59,7 (52,1; 70,7)	0,442	Pro	59,8 (52,5; 70,8)	0,524
	Pro/Ala и Ala/Ala	61,8 (53,6; 72,1)		Ala	61,8 (53,6; 72,1)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Pro/Pro	23,3 (20,8; 27,3)	0,279	Pro	23,5 (20,9; 27,5)	0,373
	Pro/Ala и Ala/Ala	24 (21,8; 29,3)		Ala	24 (21,8; 29,3)	
Окружность талии, см	Pro/Pro	85,7 (77,7; 96)	0,490	Pro	85,9 (77,6; 96,2)	0,542
	Pro/Ala и Ala/Ala	88,2 (77,3; 96,5)		Ala	88,2 (77,3; 96,5)	
Окружность талии / Рост (см)	Pro/Pro	0,53 (0,48; 0,62)	0,645	Pro	0,56 (0,47; 0,61)	0,663
	Pro/Ala и Ala/Ala	0,56 (0,47; 0,61)		Ala	0,54 (0,48; 0,62)	

Примечание.  $p$  – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Манна-Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала в формате Me (Q1; Q3).

Дальнейший анализ частоты метаболических факторов риска в зависимости от носительства аллелей и генотипов также не показал статистически значимых ассоциаций полиморфных маркеров гена *PPAR $\gamma$ 2* (rs 1801282) с метаболическими нарушениями в группе коренного населения Якутии (табл.4).

Таким образом, по результатам исследования не выявлено ассоциативной связи полиморфных маркеров

онно аллель Pro играл в организме человека ключевую роль в процессах эффективной утилизации пищи и сохранении энергетического баланса в условиях голода. В современных условиях несбалансированного питания и гиподинамии аллель Pro играет отрицательную роль, повышая риск развития заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями [17- 19]. В то же время, по мнению других исследователей, носители Ala аллеля больше

### Литература

- Климова Т.М. Метаболические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у коренного сельского населения Якутии / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова // Экология человека. – 2013. - №2. – С.3-7.
- Klimova T.M. Metabolic risk factors chronic non-communicable diseases among indigenous rural population of Yakutia / Т.М. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova // Human Ecology (Russian Federation). – 2013. – 2. - P. 3-7.
- Мкртумян А.М. Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных ме-



Таблица 4

**Частота метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфных маркеров гена PPAR $\gamma$ 2 (rs 1801282)**

Генотип	Компонент МС, n (%)		$\chi^2$ , p	Аллель	Компонент МС, n (%)		$\chi^2$ , p
	Есть	Нет			Есть	Нет	
<b>Повышенное артериальное давление</b>							
Pro/Pro	58 (35,2)	107 (64,8)	$\chi^2=2,887$ p=0,089	Pro	85 (37,9)	139 (62,1)	$\chi^2=1,839$ p=0,175
Pro/Ala и Ala/Ala	29 (46,5)	32 (52,5)		Ala	29 (47,5)	32 (52,5)	
<b>Гипоальфахолестеринемия</b>							
Pro/Pro	13 (8)	150 (92)	$\chi^2=0,141$ p=0,707	Pro	19 (8,5)	205 (91,5)	$\chi^2=0,067$ p=0,796
Pro/Ala и Ala/Ala	6 (9,5)	57 (90,5)		Ala	6 (9,5)	57 (90,5)	
<b>Гипертриглицеридемия</b>							
Pro/Pro	12 (7,4)	151 (92,6)	$\chi^2=0,071$ p=0,790	Pro	16 (7,1)	208 (92,9)	$\chi^2=0,048$ p=0,827
Pro/Ala и Ala/Ala	4 (6,3)	59 (93,7)		Ala	4 (6,3)	59 (93,7)	
<b>Гипергликемия натощак</b>							
Pro/Pro	38 (23,5)	124 (76,5)	$\chi^2=0,071$ p=0,790	Pro	50 (22,5)	172 (77,5)	$\chi^2=0,000$ p=0,992
Pro/Ala и Ala/Ala	14 (22,6)	48 (77,4)		Ala	14 (22,6)	48 (77,4)	
<b>Ожирение</b>							
Pro/Pro	31 (19,5)	128 (80,5)	$\chi^2=0,597$ p=0,440	Pro	45 (20,5)	174 (79,5)	$\chi^2=0,382$ p=0,536
Pro/Ala и Ala/Ala	15 (24,2)	47 (75,8)		Ala	15 (24,2)	47 (75,8)	
<b>Центральное ожирение IDF<sub>1</sub></b>							
Pro/Pro	86 (54,8)	71 (45,2)	$\chi^2=0,931$ p=0,335	Pro	123 (56,4)	95 (43,6)	$\chi^2=0,602$ p=0,438
Pro/Ala и Ala/Ala	39 (61,9)	24 (38,1)		Ala	39 (61,9)	24 (38,1)	
<b>Центральное ожирение IDF<sub>2</sub></b>							
Pro/Pro	90 (57,3)	67 (42,7)	$\chi^2=0,707$ p=0,400	Pro	128 (58,7)	90 (41,3)	$\chi^2=0,464$ p=0,496
Pro/Ala и Ala/Ala	40 (63,5)	23 (36,5)		Ala	40 (63,5)	23 (36,5)	
<b>Множественные метаболические факторы</b>							
Pro/Pro	29 (17,6)	136 (82,4)	$\chi^2=0,707$ p=0,400	Pro	40 (17,7)	186 (82,3)	$\chi^2=0,284$ p=0,594
Pro/Ala и Ala/Ala	13 (20,6)	50 (79,4)		Ala	13 (20,6)	50 (79,4)	
<b>Метаболический синдром</b>							
Pro/Pro	28 (17,3)	134 (82,7)	$\chi^2=0,172$ p=0,679	Pro	38 (17,2)	183 (82,8)	$\chi^2=0,201$ p=0,654
Pro/Ala и Ala/Ala	12 (19,7)	49 (80,3)		Ala	12 (19,7)	49 (80,3)	

Примечание.  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости.

таблицеским синдромом русской популяции / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина // Сахарный диабет. -2008. – №4. - С. 26-30.

Mkrtyan A.M. Molecular genetic features, the features of glucose metabolism and endothelial function in patients with metabolic syndrome of the Russian population / A.M. Mkrtyan, E.V. Biryukova, N.V. Markina // Diabetes mellitus. – 2008. - №4. – P. 26-30.

3.A Pro12Ala substitution in PPARG2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S.S. Deeb [et al.] // Nat. Genet. – 1998. – 20. –P. 284–7. DOI: 10.1038/3099.

4. Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity / D. Evans [et al.] // Int. J. Obes. – 2001. – 25. - S19–S21. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801690.

5. Association of Pro12Ala polymorphism in

peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  with pre-diabetic phenotypes / Tonjes Anke [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P.2489–2497.

6. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-G gene in the Danish MONICA cohort homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome / L. Frederiksen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – 87. – P. 3989–92. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8732.

7. Effects of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene on metabolic syndrome risk: a meta-analysis / R. Zhang [et al.] // Gene. – 2014. – Feb. 1; 535 (1). – P.79-87. doi: 10.1016/j.gene.2013.07.087.

8. Equilibrium Hardy-Weinberg [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

9. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE

Revie / Valentina Paracchini [et al.] // American Journal of epidemiology. – 2005. – 2 (162). – P. 101-114. DOI: 10.1093/aje/kwi174.

10. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator- activated receptor-g2 pro12ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uyghur, Kazak and Han subjects // Lin-Lin Li [et al.] // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2008. – 35. – P.187–191. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04796.x.

11. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor G gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass / A. Memisoglu [et al.] // Hum Mol Genet. – 2003. – 12. – P. 2923–9. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2915.

12. International Diabetes Federation: IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2006. URL: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf) (accessed 15 August 2012).

13. Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / Anahita Mansoori [et al.] // Annals Nutrition and Metabolism. – 2015. – 67. – P.104–118. DOI: 10.1159/000439285.

14. Peroxisome proliferator activated receptor G 2 Pro12Ala gene variant is strongly associated with larger body mass in the Taiwanese / Lei HH [et al.] // Metabolism. – 2000. – 49. – P.1267–70. DOI: 10.1053/meta.2000.9517.

15. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / S.B. Levy [et al.] // American Journal of Human Biology. – 2013. - 25(6). – P. 814-820. DOI: 10.1002/ajhb.22457.

16. Seasonal variation in basal metabolic rates among the yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / W.R. Leonard [et al.] // American Journal of Human Biology. - 2014. - 26(4). – P. 437-445. DOI: 10.1002/ajhb.22524.

17. Studies of the Pro12Ala Polymorphism of the PPAR-gene in the Danish MONICA Cohort: Homozygosity of the Ala Allele Confers a Decreased Risk of the Insulin Resistance Syndrome / Laura Frederiksen [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism – 2002 - 87(8) – P. 3989–3992.

18. The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g2 (PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis / Hebe N. Gouda [et al.] // American Journal of Epidemiology – 2010 - 6 (171) – P.645-655. DOI: 10.1093/aje/kwp450.

19. The common PPAR gamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes / Althshuler D [et al.] // Nature Genetics. – 2000. – Sep; 26(1). – P. 76-80. DOI: 10.1038/79216.

20. The Pro12Ala polymorphism in PPAR G2 may confer resistance to type 2 diabetes / Hara K [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – 271. – P. 212–16. doi.org/10.1006/bbrc.2000.2605.

21. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults / Yue Qi [et al.] // Clinica Chimica Acta. -2011. - №13-14 (412).-P. 1229-1233.

22. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (PPAR $\gamma$ 2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis / Zhijun Wu [et al.] // PLoS ONE -7 (12): e53105. doi:10.1371/journal.pone.0053105.