

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ И МУЗЕЙ  
АНТРОПОЛОГИИ ИМЕНИ Д.Н. АНУЧИНА

*На правах рукописи*

**Васильева Александра Александровна**

**Ассоциация полиморфизма генов нейромедиаторных систем с  
морфофункциональными особенностями и избыточной массой тела**

3.3.1 – «Анатомия и антропология»

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научные руководители:  
доктор биологических наук, профессор М.А. Негашева  
кандидат биологических наук В.А. Васильев

Москва, 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Определение понятий «избыточная масса тела» и «ожирение»; нейромедиаторы, участвующие в формировании пищевого поведения.....	12
1.2. Гены дофаминовой системы, влияющие на формирование избыточной массы тела .....	16
1.3. Гены серотониновой системы, влияющие на формирование избыточной массы тела .....	27
1.4. Влияние некоторых психологических характеристик личности на формирование избыточной массы тела .....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1. Материалы исследования .....	36
2.2. Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	52
3.1. Анализ ассоциаций полиморфизма генов дофаминовой системы с морфофункциональными особенностями .....	52
3.1.1. Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы (локус COMT rs4680) в связи с морфофункциональными признаками.....	52
3.1.2. Полиморфизм гена дофаминового транспортёра (локус DAT1- VNTR) в связи с морфофункциональными признаками.....	63
3.1.3. Полиморфизм гена дофаминового рецептора второго типа (локус DRD2 rs1800497) в связи с морфофункциональными признаками .....	70
3.1.4. Полиморфизм гена дофаминового рецептора четвертого типа (локус DRD4 exon III) в связи с морфофункциональными признаками .....	79
3.2. Анализ ассоциаций полиморфизма генов серотониновой системы с морфофункциональными особенностями .....	81

3.2.1. Полиморфизм гена серотонинового рецептора первого типа А (локус HTR1A rs6295) в связи с морфофункциональными признаками.....	81
3.2.2. Полиморфизм гена моноаминоксидазы А (локус MAOA-uVNTR) в связи с морфофункциональными признаками.....	88
3.3. Изучение комплекса взаимосвязей полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональным статусом .....	89
3.4. Комплексное изучение ассоциаций избыточной массы тела с некоторыми психологическими характеристиками и полиморфизмом генов дофаминовой и серотониновой систем .....	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	104
4.1. Обсуждение ассоциаций полиморфизма генов дофаминовой системы ( <i>COMT</i> , <i>DAT1</i> , <i>DRD2</i> , <i>DRD4</i> ) с морфофункциональными признаками и избыточной массой тела.....	104
4.2. Обсуждение ассоциаций полиморфизма генов серотониновой системы ( <i>HTR1A</i> и <i>MAOA</i> ) с морфофункциональными особенностями.....	109
4.3. Обсуждение комплекса связей полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональным статусом.....	112
4.4. Обсуждение ассоциаций избыточной массы тела с некоторыми психологическими характеристиками и полиморфизмом генов дофаминовой и серотониновой систем .....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	122
ВЫВОДЫ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	157

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

*DAT1 (SLC6A3)* — ген переносчика дофамина

*DRD2* — ген дофаминавого рецептора D2

*DRD4* — ген дофаминавого рецептора D4

*COMT* — ген катехол-О- метилтрансферазы

*HTR1A* — ген серотонинового рецептора 1A

*MAOA* — ген моноаминоксидазы A

SNP — однонуклеотидный полиморфизм

VNTR — полиморфизм варьирующего числа tandemных повторов

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ИМТ — индекс массы тела

п.н. — пар нуклеотидов

ЦНС — центральная нервная система

ПНС — периферическая нервная система

## ВВЕДЕНИЕ

С развитием междисциплинарного подхода в биологии увеличивается интерес к генетическим маркерам, которые влияют на проявление морфофункциональных и психологических особенностей человека (Суходольская и др., 2014; Бутовская и др., 2015; Rafikova et al., 2020). Из морфологических особенностей телосложения чаще всего анализируются показатели общего жираотложения. Накопление избыточной массы тела может приводить к развитию такого опасного заболевания как ожирение. С 1990 по 2022 г., согласно данным Всемирной организации здравоохранения, число людей старше 17 лет, имеющих избыточную массу тела, в мире увеличилось более чем вдвое, и достигло 2,5 миллиардов. Ожирение – многофакторное заболевание эндокринной системы человека, которое часто приводит к нарушению функционирования различных других систем организма: сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, репродуктивной, и, как следствие, к увеличению риска преждевременной смерти (Swinburn et al., 2011). Своевременное лечение и профилактика ожирения находятся в приоритете сферы здравоохранения в развитых странах (Bruffaerts et al., 2008).

На развитие ожирения влияют биологические и социальные факторы. Существуют данные, что депрессия и тревожность положительно связаны с ожирением (Dixon et al., 2003; Holton et al., 2019). Нейромедиаторы – химические вещества, передающих сигналы между нервными клетками. Нейромедиаторы, высвобождаясь в синаптическую щель, воздействуют на поверхностные синаптические рецепторы другого нейрона, инициируя каскады биохимических реакций (Сидоров, 2008). Нейромедиаторные системы участвуют в регуляции различных когнитивных процессов, а также взаимодействуют с разными системами организма, в том числе – иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой. Показано, что нарушения в нейротрансмиссии дофамина и серотонина ассоциированы как с пищевым поведением, так и с формированием избыточной массы тела и ожирения. Поэтому в молекулярно-генетических исследованиях пищевого поведения

особое внимание уделяется изучению роли дофамин- и серотонинергической системы. Нейромедиаторные системы представлены определёнными ферментами, участвующими в биосинтезе и деградации нейромедиаторов, транспортёрами (переносчиками) и рецепторами разных подтипов.

**Актуальность темы исследования и степень её разработанности.**

Накопление сведений о генетических маркерах, ответственных за развитие тех или иных морфофункциональных характеристик человека, стало предпосылкой к сопоставлению их с данными, полученными при использовании методов классической антропологии. Из морфологических особенностей наиболее актуальным для антропологии, биологии и медицинской генетики является изучение избыточной массы тела и различных характеристик, связанных с развитием ожирения. Избыточный вес является острой проблемой во всем мире. Ожирение способствует повышенному риску развития хронических заболеваний, таких как гипертония, сахарный диабет второго типа, сердечно-сосудистые заболевания, рак эндометрия и молочной железы, и другим сопутствующим расстройствам (Swinburn et al., 2011). Ожирение является полигенным заболеванием. На развитие этого болезненного состояния оказывают влияние как внешние факторы, так и наследственная предрасположенность. Однако физическая активность ослабляет влияние генетического фактора на развитие избыточного веса (Muc et al., 2015). Полиморфизм генов нейромедиаторных систем ассоциирован с рядом расстройств пищевого поведения такими как компульсивное переедания, булимия и др. Ожирение тоже по мнению исследователей является таким расстройством (Jebb et al., 1995; Avsar et al., 2017). Актуальность работы объясняется недостаточной изученностью ассоциаций полиморфизма генов нейромедиаторных систем и связанных с ожирением особенностей телосложения.

**Научная гипотеза** данного исследования заключается в том, что существует связь между морфофункциональными особенностями и полиморфизмом генов серотониновой и дофаминовой систем, которые

опосредованно через контроль пищевого поведения оказывают влияние на формирование избыточной массы тела.

**Цель работы:** изучение ассоциаций полиморфизма генов дофаминовой системы (*COMT*, *DAT1*, *DRD2*, *DRD4*) и серотониновой системы (*HTR1A*, *MAOA*) с морфофункциональными особенностями и избыточной массой тела.

**Объект исследования** – морфофункциональные и антропогенетические данные для 1009 человек в возрасте 17–30 лет (479 мужчин и 530 женщин).

**Предмет исследования** – вариабельность морфофункциональных признаков в связи с полиморфизмом генов нейромедиаторных систем.

**Задачи работы:**

1. Изучить вариабельность полиморфизма генов дофаминовой системы *COMT* (rs4680), *DAT1* (VNTR), *DRD2* (rs1800497), *DRD4* (exon III) и серотониновой системы *HTR1A* (rs6295), *MAOA* (uVNTR) в группах мужчин и женщин с разным индексом массы тела.
2. Проанализировать значимость межгрупповых различий морфофункциональных показателей у носителей разных генотипов локусов генов дофаминовой системы *COMT* (rs4680), *DAT1* (VNTR), *DRD2* (rs1800497) и *DRD4* (exon III).
3. Проанализировать значимость межгрупповых различий морфофункциональных показателей у носителей разных генотипов локусов генов серотониновой системы *HTR1A* (rs6295) и *MAOA* (uVNTR).
4. Исследовать вариативность показателей телосложения и некоторых характеристик личности (выраженность симптомов депрессии, уровень агрессивности) в связи с полиморфизмом генов дофаминовой и серотониновой системы.

**Научная новизна работы.** Впервые на представительном материале (антропогенетические данные для более 1000 человек) с использованием широкого спектра методов математической статистики изучен комплекс морфофункциональных признаков в связи с полиморфизмом генов

дофаминовой системы (*COMT* (rs4680), *DAT1* (VNTR), *DRD2* (rs1800497) и *DRD4* (exon III)) и серотониновой системы (*HTR1A* (rs6295), *MAOA* (uVNTR)).

Установлены значимые ассоциации суммарного вклада полиморфизма исследуемых генов нейромедиаторных систем в развитие повышенного жиротложения с учетом влияния половозрастных особенностей.

Получены новые данные – статистически значимые результаты в пользу гипотезы об ассоциации избыточного жиротложения с полиморфизмом генов нейромедиаторных систем. Носители генотипа G/G локуса *COMT*, генотипа 9+ локуса *DAT1*, генотипа A2/A2 локуса *DRD2* и генотипа G/G локуса *HTR1A* характеризуются большей массой тела и повышенным жиротложением при пониженном уровне удельного обмена веществ.

Впервые показана значимая корреляционная связь полиморфизма гена серотонинового рецептора 1-го типа *HTR1A* (rs6295) с морфофункциональными особенностями: индивиды с генотипом G/G при большей массе тела обладают меньшими (по сравнению с носителями генотипов C/C и C/G) значениями показателей уровня метаболических процессов.

**Теоретическая и практическая значимость исследования** заключается в расширении имеющихся в научной литературе данных об ассоциации полиморфизма генов *COMT*, *DAT1*, *DRD2*, *DRD4*, *HTR1A* и *MAOA* с морфофункциональными характеристиками человека, а также в обосновании перспективности изучения этих и других генов нейромедиаторных систем в связи с особенностями телосложения.

В научный оборот антропологических исследований введена новая база данных для 1009 человек по 20 морфофункциональным признакам (показатели телосложения, характеристики компонентного состава тела и функционального статуса) и антропогенетическим данным индивидуального генотипирования по шести генам нейромедиаторных систем (*COMT*, *DAT1*, *DRD2*, *DRD4*, *HTR1A*, *MAOA*).



Полученные в ходе исследования данные об антропогенетических ассоциациях могут быть использованы в возрастной антропологии, нутрициологии и др. специалистами при составлении индивидуальных рекомендаций по правильному питанию, ведению здорового образа жизни и режиму физических нагрузок с учётом результатов соматотипирования и молекулярно-генетического анализа.

Научные результаты исследования могут использоваться в учебном процессе при чтении курсов по антропологии на биологическом факультете, факультете фундаментальной медицины и других факультетах МГУ имени М.В.Ломоносова.

**Методология и методы исследования.** В работе были использованы современные принципы и подходы биологической антропологии, морфологии человека и молекулярной генетики. В ходе сбора материалов для формирования базы антропогенетических данных были применены антропометрические, биоимпедансные и молекулярно-генетические методы. Полученные данные были проанализированы с помощью методов одномерной и многомерной статистики.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Полиморфизм генов нейромедиаторных систем *COMT* (rs4680), *DAT1* (VNTR), *DRD2* (rs1800497) и *HTR1A* (rs6295) ассоциирован с морфофункциональными особенностями: массой тела, обхватными размерами туловища (тали и бёдер) и уровнем метаболизма.
2. Существуют статистически значимые различия в частотах встречаемости генотипов локусов генов *DAT1*, *DRD2* в группах с нормальной и избыточной массой тела.
3. Генотипы локусов генов *COMT* (G/G), *DAT1* (9+), *DRD2* (A2/A2) и *HTR1A* (G/G) связаны с избыточной массой тела и повышенным жиротложением.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов обеспечивается применением широкого спектра методов

исследования (антропометрические, биоимпедансные, молекулярно-генетические) и статистического анализа данных, соответствующих поставленным задачам, а также репрезентативностью выборок.

Апробация результатов заключалась в их представлении в виде докладов на Международной конференции «Антропология города: исторические, медико-биологические аспекты исследований» (Минск, Беларусь, июнь 2018 г.), Межфакультетской конференции МГУ имени М.В.Ломоносова «II Student Conference Life Sciences in the 21st Century: Looking into the Future» (Москва, январь 2019 г.), V Молодёжной антропологической конференции «Актуальные проблемы физической антропологии: преемственность и новые подходы» (Москва, март 2019 г.), Межфакультетской конференции МГУ имени М.В.Ломоносова «III Student Conference Life Sciences in the 21st Century: Looking into the Future» (Москва, январь 2020 г.), Международной конференции «Society for Developmental Biology 79th Annual Meeting online» (Роквилл, США, онлайн, июль 2020), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» (Москва, ноябрь 2020 г.), XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» (Санкт-Петербург, онлайн, март 2021 г.), а также в виде статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах.

Результаты диссертации представлены и обсуждены на открытом заседании кафедры антропологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова (04.04.2023) и научных семинарах «Антропологическая среда» в НИИ и Музее антропологии МГУ имени М.В.Ломоносова (13.09.2023 и 18.09.2024).

**Личный вклад соискателя** заключается в планировании исследования; поиске, изучении и анализе современных источников литературы по теме работы; непосредственном участии в сборе материала (автором проведено антропометрическое обследование 394 человек). Лично автором выполнено выделение ДНК из образцов буккального эпителия и определение более 2000

индивидуальных генотипов по локусам пяти генов нейромедиаторных систем. Генотипирование по локусам DAT1, DRD2, HTR1A и MAOA проведено автором самостоятельно под руководством с.н.с. к.б.н. В.А. Васильева (лаборатория организации генома Института биологии гена РАН), генотипирование образцов по локусу DRD4 проведено автором под руководством н.с. к.б.н. Д.В. Шибалёва (лаборатория организации генома Института биологии гена РАН). Часть образцов буккального эпителия была генотипирована в ООО «Литех» (г. Москва) при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 15–06–03511а, 18–09–00290а). Автором проведены статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и написан текст работы.

**Публикации автора по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 5 статей, 3 из которых – в научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ имени М.В.Ломоносова.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и методов исследования, Результаты исследования, Обсуждения результатов, Заключение, Выводов, Списка литературы и Приложения. Список литературы включает 217 наименований, в том числе 170 источников на английском языке. Текст диссертации изложен на 156 страницах, содержит 26 таблиц и 40 рисунков. Общий объём диссертации, в том числе 4 таблицы Приложения, составляет 160 страниц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение понятий «избыточная масса тела» и «ожирение»; нейромедиаторы, участвующие в формировании пищевого поведения

Избыточная масса тела – это «состояние, характеризующееся наличием избыточных жировых отложений в организме», в то время как ожирение – «комплексное хроническое заболевание, при котором избыточное накопление жировых тканей может отрицательно влиять на состояние здоровья» (цит. по Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), <https://www.who.int/ru/>). По последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире в 2022 г. избыточную массу тела имели 2,5 миллиарда взрослых людей в возрасте старше 17 лет, из них 890 миллионов страдали ожирением (43% и 16% взрослого населения соответственно). Для сравнения, по данным ВОЗ, в 1990 г. избыточную массу тела имели только 25% взрослых в возрасте 18 лет и старше. А распространенность ожирения в мире увеличилась более чем вдвое за тот же период (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), <https://www.who.int/ru/>).

Согласно ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение определяются при помощи индекса массы тела (ИМТ).  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{длина тела (м)})^2$ . Для взрослых принята следующая градация:

- ИМТ больше или равен 25 – избыточная масса тела;
- ИМТ больше или равен 30 – ожирение.

Ожирение существенно снижает качество жизни человека и может приводить к развитию некоторых неинфекционных хронических заболеваний. К таким заболеваниям относятся болезни сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, сахарный диабет второго типа, некоторые онкологические заболевания и другие болезни. На формирование избыточной массы тела и ожирения оказывает влияние множество экзогенных факторов (помимо наследственных), в связи с чем развитие этих болезненных состояний в большинстве случаев можно эффективно предотвратить. В развитых

странах профилактике и лечению ожирения уделяется большое внимание. К профилактическим мерам относятся: продолжительное грудное вскармливание ребёнка (одна из мер профилактики развития ожирения у детей в будущем), повышение в рационе доли продуктов здорового питания (фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов) при ограничении сахаросодержащих напитков и продуктов, поддержание высокого уровня физической активности, регулярный полноценный сон, поддержание эмоционального здоровья.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ожирение входит в группу E65-E68 «Ожирение и другие виды гипералиментации» и относится к классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)» (Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), <https://mkb-10.com/>).

### **Нейрофизиология избыточной массы тела и ожирения**

Основной структурой центральной нервной системы (ЦНС) является гипоталамус, который контролирует не только пищевое поведение, но и сексуальную активность, агрессивность и многие другие функции организма. В ранних работах было показано, что повреждение вентромедиального ядра или паравентрикулярного ядра в гипоталамусе, а также повреждения центрального ядра миндалевидного тела приводит к массивному ожирению у подопытных крыс. Напротив, повреждение латерального гипоталамуса снижает жировые отложения (Gray, 1991).

Неврологические осложнения, связанные с ожирением и дислипидемией, приводят к когнитивным изменениям: снижению уровня внимания и нарушениям работы памяти, но увеличение физической активности и переход к правильному питанию улучшают функционирование когнитивных функций (Дзгоева и др., 2024).

Метаболическая дисфункция, дислипидемия и воспаление, вызванные ожирением, способствуют развитию широкого спектра расстройств и

последствий для нервной системы. В ЦНС легкие когнитивные нарушения могут быть связаны с изменениями в структуре и функции гиппокампа, вызванными ожирением у некоторых пациентов. Аналогичным образом, нарушенная функция гипоталамуса и последующие дефекты в поддержании энергетического баланса всего тела могут быть ранними событиями, которые способствуют увеличению веса и развитию ожирения. Гипоталамус отвечает за контроль глобального энергетического баланса путем мониторинга метаболического гомеостаза. Насыщенные жирные кислоты, полученные из пищи, могут поступать в ЦНС через срединное возвышение и накапливаться в медиобазальном гипоталамусе. В ответ на насыщенные жирные кислоты активируется резидентная гипоталамическая микроглия, что приводит к воспалению, глиозу и нейрональному стрессу. Провоспалительная сигнализация в дугообразном ядре связана с развитием нарушенной сигнализации лептина в нейронах проопиомеланокортина и агутиродственного пептида, что, в свою очередь, может влиять на нейроны второго порядка, которые управляют энергетическим балансом. Воспаление гипоталамуса изменяет контроль сытости, тем самым увеличивая риск развития ожирения (O'Brein et al., 2017).

Ожирение так же негативно влияет на периферическую нервную систему (ПНС). Изменения в ПНС, порожденные ожирением, вызывают дисбаланс в симпатико-парасимпатической активности, в то время как изменения в сенсорно-соматической нервной системе лежат в основе периферической полинейропатии, распространенного осложнения диабета. Вследствие ожирения повышенная концентрация свободных жирных кислот приводит к снижению нейротрофической поддержки и усилению нейродегенерации в периферических нервах. Длинноцепочечные жирные кислоты и воспалительные медиаторы напрямую повреждают нейроны ганглиев задних корешков, окончания кожных нервов С-волокон и гематоэнцефалический барьер. По мере нарушения гематоэнцефалического барьера аксоны и связанные с ними шванновские клетки становятся

уязвимыми для травм, что приводит к нейрогенному воспалению, митохондриальной дисфункции и стрессу эндоплазматического ретикулума. В совокупности эти изменения изменяют структуру и функцию нервов и способствуют развитию полинейропатии (O'Brein et al., 2017).

### **Нейромедиаторы в регуляции пищевого поведения**

В области гипоталамуса гематоэнцефалический барьер обладает повышенной проницаемостью для гормонов и нейромедиаторов, которые оказывают значительное влияние на пищевое поведение (Антонова и др., 2024).

Дофаминэргическая система головного мозга играет важную роль в формировании пищевого поведения. Дофамин непосредственно синтезируется в цитоплазме нейрона из L-тирозина. Дофамин отвечает за развитие навыков поиска и избегания; вызывает предвкушение чувства удовольствия и, таким образом, служит основной частью «системы вознаграждения» мозга (Wise, Jordan, 2021). Нейромедиатор дофамин, действуя в гипоталамусе, создает эффект удовольствия от потребления пищи. В вентральной области, прилежащих ядрах и префронтальной коре гипоталамуса при потреблении липидов и сахарозы, происходит активное выделение дофамина. При длительном потреблении пищи, содержащей высокий процент жиров, изменяется экспрессия генов дофаминэргической системы, что приводит к дисфункции системы и вызывает ожирение у животных и людей (Lee et al., 2010). Снижение экспрессии, приводящей к уменьшению функциональной активности, дофаминовых рецепторов 1 и 2 типа в пределах мезокортиколимбического контура, в полосатом теле и в прилежащих ядрах приводит к развитию алиментарного ожирения у крыс и людей (Alsio et al., 2010; Johnson, Kenny, 2010). Последние исследования наводят ученых на мысль о том, что генетически предопределенные варианты рецепторов дофаминовой системы могут лежать в основе «синдрома дефицита подкрепления». Проявление данного синдрома зависит от сочетания некоторых наследуемых характеристик с неблагоприятными условиями

среды: воздействие стресса на ранних этапах развития, неблагополучная обстановка в семье и др. (Van Nuland et al., 2020).

Серотонинэргическая система является важным компонентом в поддержании энергетического гомеостаза в ЦНС. Серотонин является одним из ключевых нейромедиаторов центральной и периферической нервной системы. В ходе реакций, под действием ферментов триптофангидроксилазы и 5-гидрокситриптофандекарбоксилазы, серотонин образуется из незаменимой аминокислоты триптофана, которая поступает в организм исключительно с пищей. Серотонин вовлечён в регуляцию различных физиологических процессов в организме человека: пищевого и полового поведения, циклов сна, формирование памяти, развитие агрессии, депрессивного и тревожных состояний. Употребление пищи с низким содержанием триптофана может привести к развитию депрессии и разным формам агрессивного поведения (Shabbir et al., 2013). Большая часть серотонина (до 95%) находится в кровотоке, остальная его часть содержится в головном мозге (Burke L.K., Heisler L.K., 2015). Серотонин, действуя в среднем отделе гипоталамуса, участвует в регуляции насыщения; однако роль серотонинэргической системы в формировании ожирения до сих пор остаётся малоизученной. Известно, что содержание серотониновых рецепторов в мембранах тромбоцитов значительно снижено у пациентов с ожирением (Гмошинский и др., 2018).

Таким образом, показано, что нарушения в нейротрансмиссии дофамина и серотонина ассоциированы как с пищевым поведением, так и с формированием избыточной массы тела и ожирения. В связи с этим в молекулярно-генетических исследованиях пищевого поведения особый акцент был сделан на изучении роли дофаминэргической и серотонинэргической систем.

## **1.2. Гены дофаминовой системы, влияющие на формирование избыточной массы тела**

Дофаминовая система представлена ферментами, участвующими в



биосинтезе и деградации дофамина, транспортёром (переносчиком) дофамина и рецепторами пяти подтипов (D1–D5). В данной работе будет рассмотрен полиморфизм генов фермента катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), транспортёра дофамина (*DAT1*) и рецепторов D2 (*DRD2*), D4 (*DRD4*) в связи с морфофункциональными и психологическими особенностями, а также нарушениями пищевого поведения.

### **Ген катехол-О- метилтрансферазы (*COMT*)**

Ген *COMT* один из самых популярных у биологов и психологов для изучения в связи с различными особенностями человеческого организма. Он кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, который участвует в катализе эндогенных катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина). У человека этот ген расположен на хромосоме 22 в области q11.1-q11.2. В гене *COMT* в 158-м кодоне обнаружен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (108A/G или Val158Met, rs4680) (Massat et al., 2005). Замена аллеля G (дикий тип) на A меняет аминокислоту валин на метионин. Данная замена приводит к снижению активности фермента в 3–4 раза в префронтальной коре и миндалевидном теле. Такое уменьшение активности катехол-О-метилтрансферазы увеличивает содержание дофамина в этих структурах, что может привести к развитию некоторых нейropsychологических особенностей. Носители гетерозиготного генотипа A/G имеют промежуточную активность фермента (Massat et al., 2005). Есть данные о том, что катехол-О-метилтрансфераза имеет наибольшую активность в возрасте от 6 до 20 лет и наименьшую после 50 лет (Guldborg et al., 1975).

Val158Met – один из наиболее популярных для изучения у исследователей полиморфизм в связи с различными психологическими особенностями. Многие учёные, изучающие Val158Met полиморфизм гена *COMT*, придерживаются гипотезы воина/беспокойного человека (англ. warrior/worrier hypothesis). Носители аллеля A беспокойные, более любознательные, у них пониженная активность фермента *COMT*,

следовательно, более высокий уровень дофамина; более низкий болевой порог, повышенная уязвимость к стрессу, но также более эффективная обработка информации (в большинстве случаев). Люди, имеющие аллель G, «воины». Они менее любознательные, обладают более высокой ферментативной активностью катехол-О-метилтрансферазы, следовательно, более низким уровнем дофамина; у них более высокий болевой порог, лучшая стрессоустойчивость, хотя и с небольшим снижением исполнительной когнитивной функции в большинстве случаев. Некоторые данные свидетельствуют о том, что аллель G связан с шизофренией, а аллель A связан с тревожностью (Stein et al., 2006).

Замена Val158Met увеличивает риск раннего начала депрессивного расстройства, панических расстройств и тревоги у подростков и взрослых (Qiu et al., 2015). Всё же однозначных данных об ассоциации депрессии и rs4680 не найдено. В 2005 году были опубликованы результаты обследования 1512 жителей нескольких крупных европейских городов (таких как Брюссель, Милан, Эдинбург и других). В исследовании приняли участие как условно здоровые мужчины и женщины, так и лица, страдающие биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством. В работе было показано, что носители аллеля G и генотипа G/G имеют повышенную склонность к раннему (до 25 лет включительно) развитию депрессии. Более того, авторы полагают, что наличие аллеля G поможет на ранних стадиях развития болезни отличить депрессию от биполярного расстройства, что будет способствовать эффективной терапии. Учёные также отмечают, что аллельные варианты гена *COMT* могут привести к развитию множества психических аномалий, ведущих к появлению других заболеваний психики (Massat et al., 2005). Были выявлены ассоциации между генотипом G/G и агрессивным внешне направленным и суицидальным поведением (Гайсина и др., 2008).

Другие исследователи считают, что полиморфизм Val158Met может быть не связан с подверженностью депрессии (Ormeo et al., 2010). Некоторые авторы отмечают, что аллель A ассоциирован с уязвимостью к стрессу и

тревожностью, с наличием симптомов депрессии (Enoch et al., 2003; Antypa et al., 2013; Nestler, 2015; Bieliński et al., 2017), в то время как обладатели генотипа G/G меньше подвержены грусти и, скорее всего, не склонны к депрессии (Felten et al., 2011).

В ходе продольного исследования более 900 жителей Новой Зеландии европеоидного антропологического типа было показано, что функциональный полиморфизм в гене катехол-О-метилтрансферазы смягчал влияние употребления психотропного каннабиса (конопли) у подростков на развитие психоза у взрослых. У носителей аллеля G (Val) гена *COMT* чаще всего проявлялись психотические симптомы и развивали шизофреноформное расстройство, если они использовали коноплю. Употребление психотропного каннабиса не оказывало такого вредного влияния на людей с двумя копиями аллеля A (Met) (Caspi et al., 2005). Работа 2019 года других исследователей подтверждает эти выводы. Анализ выявил существенные различия между гомозиготами G/G и носителями аллеля A, употреблявших каннабис. Лучшие показатели беглости речи и скорости обработки были обнаружены у субъектов, имеющих аллель A (Bosia M. et al., 2019). В популяциях Японии и Индии субъекты с A/A генотипом имеют предрасположенность к болезни Паркинсона (Wang et al., 2019). Среди мужчин и женщин, страдающих ожирением, у носителей гетерозиготного варианта чаще встречается циклотимия и раздражительность (определены с помощью самоопросника TEMPS-A, Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego autoquestionnaire) (Lesiewska et al., 2019).

Есть некоторые данные о связи полиморфизма rs4680 и морфофункциональных особенностей. У пятидесятилетних мужчин, имеющих генотип A/A или A/G (A/A в большей степени) более высокие показатели кровяного давления, частоты сердечных сокращений, соотношения обхватов талии и бедер и сагиттального абдоминального диаметра по сравнению с обладателями G/G генотипа (Annerbrink et al., 2008). По другим данным среди лиц, страдающих ожирением, большинство имеет

генотип A/G по сравнению с гомозиготами по аллелю A (Bieliński et al., 2017). В целом у носителей аллеля G и генотипа G/G выше частота встречаемости сахарного диабета второго типа и больших значений индекса массы тела (ИМТ) (Kring et al., 2009). Выявлена более высокая встречаемость генотипов A/G и A/A у детей с морбидным ожирением в сравнении со сверстниками с алиментарной формой заболевания (Солнцева и др. 2016). Дети-носители аллеля G показали более высокое потребление богатой жирами пищи по сравнению с гомозиготами A/A (Galvão et al., 2012). Генотип A/G значимо чаще встречался в контрольной группе, чем у пациентов с ИМТ выше или равным 25 кг/м<sup>2</sup> (Avsar et al., 2017).

Существуют сведения о том, что ожирение сопровождается трудностями в понимании чужого сознания и на эту способность влияет функциональный полиморфизм гена *COMT*. Пациенты с ожирением получили значительно более низкие оценки по восприятию отрицательных эмоций в тесте «Чтение психического состояния по взгляду» (англ. Reading the Mind in the Eyes, RME), чем пациенты с нормальным весом. Кроме того, наблюдалась взаимосвязь между наличием/отсутствием ожирения и полиморфизмом rs4680 гена *COMT*. В частности, наличие аллеля A (Met) было связано с лучшей идентификацией негативных психических состояний только у пациентов с ожирением. В этом же исследовании не было найдено отличий в частотах встречаемости разных генотипов *COMT* и в набранных баллах за тест, оценивающий наличие симптомов депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) между группами участников с ожирением и без него (Caldú et al., 2019). Thaler et al. в свою очередь вовсе не обнаружили связи между генотипами *COMT* и ИМТ (Thaler et al., 2012).

Группа учёных из Канады провела комплексное исследование, целью которого было выявление возможных ассоциаций между полиморфизмом генов нейромедиаторных систем и телосложением 144 женщин. Были выделены три подгруппы: женщины, страдающие психогенным перееданием

(англ. binge-eating disorder), женщины с ожирением и контрольная группа. Были изучены два SNP *DRD2/ANKK1* Taq1A (rs1800497) и *COMT* (rs4680), два VNTR: *DAT1 (SLC6A3)* и *MAOA*. Значимых различий между носительницами разных аллелей по особенностям состава тела и пищевого поведения обнаружено не было (Heidinger et al., 2021).

### **Ген переносчика дофамина (*DAT1*)**

Важную роль в дофаминергической нейротрансмиссии играет переносчик дофамина (*SLC6A3*, или *DAT1*), ограничивающий активность дофаминергической системы в синапсах путем обратного захвата нейромедиатора в пресинаптический терминал. Ген человеческого транспортера дофамина (*DAT1/SLC6A3*) локализован на хромосоме 5p15.3. В данном гене обнаружен VNTR-полиморфизм (варьирующее число tandemных повторов) в 3'-некодирующей области (3'UTR) с числом повторов от 3 до 11. Длина одного повтора 40 пар нуклеотидов (п.н.). Два наиболее частых аллеля в популяция состоит из 9 и 10 повторов (Vandenberg et al., 1992). По-видимому, у разных народностей структура повторов отличается (Суходольская и др., 2014). Повышенный уровень экспрессии *DAT1* наиболее часто связывают с аллелем 10, чем с аллелем 9 (Heinz et al., 2000; Fuke et al., 2001; Mill et al., 2002; VanNess et al., 2005), хотя некоторые исследования сообщили об обратном (Jacobsen et al., 2000; Van Dyck et al., 2005) или об отсутствии ассоциаций между генотипами и показателями экспрессии *DAT1* (Martinez et al., 2001; Krause et al., 2006; Costa et al., 2011). Функциональный полиморфизм *DAT1* VNTR напрямую изменяет плотность и активность дофаминового транспортёра в мозге, в основном, в полосатом теле. У лиц, имеющих две копии аллеля 10 концентрация переносчика выше и, значит, меньше дофамина в синаптической щели, чем у носителей аллеля 9 (Heinz et al., 2000). Следовательно, пресинаптический нейрональный мембранный белок DAT1 играет ключевую роль в прекращении нейротрансмиссии

дофамина благодаря активному обратному захвату дофамина в пресинаптический терминал (Giros, Caron, 1993).

Ген *DAT1* участвует в эмоциональной обработке данных и связанных с нарушением регуляции передачи дофамина патологиях. Некоторые из подобных патологий: депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), болезнь Паркинсона, синдром Туретта, шизофрения, паранойя, вызванная кокаиновой зависимостью; курение табака, алкогольная зависимость и целый ряд психических расстройств (Greenwood et al., 2002; De Luca et al., 2006; Mehler-Wex et al., 2006; Samochowiec et al., 2006; Haeffel et al., 2008; Karama et al., 2008; Garcia-Garcia et al., 2010; Felten et al., 2011). И депрессия, и ожирение ассоциированы с генотипом 9/9 рассматриваемого гена (Гафаров и др., 2012; Bieliński et al., 2017). Однако у некоторых учёных противоположная точка зрения на связи данного генотипа с депрессией (Felten et al., 2011).

По данным литературы лицам, имеющим генотип 9/9, при лечении депрессии антидепрессантами требуется большее время для достижения терапевтического эффекта, чем пациентам-носителям генотипов 9/10 и 10/10 (Kirchheiner et al., 2007). Sikora et al. показали, что гомозиготность по аллелю с девятью повторами связана с более высоким ИМТ в группе из 506 женщин (Sikora et al., 2013). Другие исследователи пришли к противоречивым выводам. Например, Uzun et al. исключили связь гена *DAT1* с ИМТ и ожирением (Uzun et al., 2015). Аллель 9 связывают с агрессивным поведением, склонностью к насилию и убийствам (Qadeer et al., 2017).

Молодые женщины, имеющие выраженные симптомы депрессии, носители генотипа 10/10, сообщали о большем потреблении высококалорийных сладких продуктов, чем носители хотя бы одного аллеля 9. В группе женщин, не страдающих депрессией, отличий в пищевых предпочтениях в связи с генотипом локуса *DAT1* не было выявлено (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011). В группе индивидов с ожирением не было выявлено

статистически значимых различий в особенностях темперамента у носителей разных генотипов локуса DAT1 (Lesiewska et al., 2019).

### **Ген дофаминового рецептора D2 (*DRD2*)**

Ген, кодирующий дофаминовый рецептор D2, (*DRD2*) расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q22.3–11q23.1) (Eubanks et al., 1992). Первоначально считалось, что расположенный в 3'-некодирующем регионе SNP полиморфизм (rs1800497) *DRD2* Taq1A (замена нуклеотидов C/T) относится к гену *DRD2*, и он активно изучался как ген-кандидат в связи с психологическими заболеваниями, согласно данным которых аллель A1 (вариант T) связан с опиатовой зависимостью (Doehring et al., 2009), а аллель A2 (вариант C) – с шизофренией (Nymberg et al., 2014; Zhang et al., 2014). Однако в результате точного секвенирования выяснилось, что этот полиморфизм находится рядом с геном *DRD2* в пределах гена *ANKK1* протеинкиназы PKK2, белка системы передачи пострецепторных внуклеточных сигналов. Современное обозначение локуса – *DRD2/ANKK1* Taq1A. Функциональный полиморфизм вызывает замещение аминокислоты (Glu713Lys) в структуре фермента киназы, что может влиять на специфику связывания им субстрата и изменять нейротрансмиссию дофамина. Так, у носителей аллеля A1 (T) снижен уровень связывания дофамина с рецептором D2 в полосатом теле по сравнению с носителями аллеля A2 (Savitz et al., 2013). Имеются данные о том, что *DRD2/ANKK1* Taq1A способен также регулировать уровень экспрессии гена *DRD2* (Doehring et al., 2009). Некоторые учёные считают, что Taq1A полиморфизм не оказывает существенного влияния на доступность дофамина для рецептора (Smith et al., 2017).

В.Е. Голимбет и соавт. (Голимбет, Каледа, 2002) в семейных исследованиях русской популяции получили данные о сцеплении локуса *DRD2/ANKK1* Taq1A с шизофренией, мета-анализ семейных ассоциативных исследований подтвердил связь на уровне тенденции ( $p=0,06$ ), однако связь на популяционном уровне отсутствует (Zhang et al., 2014), что подтверждено и в

другом масштабном мета-анализе разных этнических групп (Yao et al., 2015). У обладателей генотипа A1/A2 в сочетании с генотипом Ins/Del (*DRD2* rs1799732) снижен риск развития параноидальной шизофрении на 80% (Кибитов и др., 2017). Сообщалось о худшем исполнении задач, связанных с исполнительской функцией, носителями аллеля A1 (Jocham et al., 2009; Stelzel et al., 2010).

Одни учёные считают, что аллель A1 в основном связан с зависимостями, асоциальными расстройствами, расстройствами пищевого поведения и СДВГ, в то время как аллель A2 встречается чаще у пациентов с шизофренией и обсессивно-компульсивным расстройством (Ponce et al., 2009). Согласно более поздним данным среди лиц, страдающих психогенным перееданием (англ. binge-eating disorder) большинство является гомозиготами по аллелю A2 rs1800497, который отражает усиленную нейротрансмиссию дофамина (Davis et al., 2012). Однако не все исследователи приходят к такому же выводу, они не находят связей между рассматриваемым полиморфизмом и данным заболеванием (Palmeira et al., 2019). Аллель A1 по некоторым данным связан с повышенным ИМТ (Stice et al., 2008). У носителей аллеля A1, страдающих ожирением, могут быть снижены исполнительские функции (Ariza et al., 2012). Кроме всего прочего, молодые люди с генотипом A1+, страдающие избыточной массой тела, испытывают трудности в её снижении (Winkler et al., 2012).

Ветераны войны во Вьетнаме (европеоидного антропологического типа), имеющие хотя бы одну копию аллеля A1, больше страдают от посттравматической депрессии, социальной дисфункции и бессонницы (Lawford et al., 2006). Аллель A1 связан с развитием тревожности и депрессии в дошкольном возрасте (Hayden et al., 2010). Некоторые лекарства для борьбы с курением помогают только курильщикам с генотипом A2/A2 (David et al., 2007). В целом в литературе встречаются весьма противоречивые данные: по разным источникам с агрессивным поведением могут быть связаны генотип A2/A2 (Гайсина и др., 2004; Qadeer et al., 2017) или аллель A1 (Chen et al.,



2007). Возможно, что полиморфизм rs1800497 вообще не влияет на развитие агрессии (Sukhodolskaya et al., 2018).

В чилийской выборке, как в детской, так и взрослой показано, что носители аллельного варианта A1 предрасположены к эмоциональному перееданию и, как следствие, набору избыточной массы тела (Obregón et al., 2017; Obregón et al., 2022). В работе Agurs-Collins T., Fuemmeler B.F. было показано, что мужчины – носители аллеля A1, демонстрирующие высокий уровень симптомов депрессии, потребляют значительно больше высококалорийных несладких продуктов (таких как мясо, жареная рыба и курица, пицца, хот-доги, цельное молоко), чем обладатели генотипа A2/A2. Среди мужчин и женщин с низким уровнем депрессии значимых различий между носителями разных аллелей в пищевом поведении в данном исследовании не найдено (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011).

### **Ген дофаминового рецептора D4 (*DRD4*)**

Ген *DRD4*, кодирующий дофаминовый рецептор четвёртого типа D4, локализован на 11-й хромосоме (11p15.5). Располагающийся в экзоне III VNTR-полиморфизм состоит из 2–11 повторов последовательности из 48 пар оснований (Ding et al., 2002; Van Tol et al., 1992). Наиболее часто встречаются варианты с четырьмя, семью и двумя повторами (Oak et al., 2000). Аллель с семью повторами кодирует дофаминовый рецептор D4 со сниженной чувствительностью к дофамину (Asghari et al., 1995).

Полиморфизм VNTR в экзоне 3 рассматривают в связи с поиском новизны (Ebstein et al., 1996), развитием синдрома дефицита внимания (СДВГ) (Swanson et al., 1998), шизофрении (Seeman et al., 1993), алкогольной зависимости (Hutchison et al., 2002), расстройства пищевого поведения (Levitan et al., 2004), деменции (Butler et al., 2019). Также этот полиморфизм изучают в связи с некоторыми поведенческими характеристиками. Для приёмных матерей наличие аллеля с семью повторами делает более выраженными особенности их поведения по отношению к восприятию черт

характера усыновлённых детей. Женщины, обладающие повышенной эмоциональной чувствительностью к раздражителям и имеющие аллель 7, острее воспринимают трудности в общении с усыновлёнными детьми. Носительницы того же аллеля, но обладающие большой силой воли и склонные к мирному урегулированию конфликтов, гораздо реже сообщали о трудностях в общении с детьми (Ozturk et al., 2018). Уровень экспрессии *DRD4* в префронтальной коре предположительно влияет на пищевое поведение через восприятие окружающей среды. Подростки, проживающие в семьях с низким социально-экономическим статусом и имеющие низкий уровень экспрессии *DRD4*, склонны к перееданию и подвержены большему стрессу. Подростков же с высоким социально-экономическим статусом именно низкий уровень экспрессии защищает от стресса и набора лишней массы тела (Portella et al., 2020). Взрослые носители длинного аллеля (7 и более повторов) менее подвержены риску возникновения интернет-зависимости при высоком уровне неблагоприятного детского опыта, такого как развод родителей, употребление родителями психоактивных веществ и других обстоятельств (Кибитов и др., 2021).

О роли VNTR полиморфизма гена *DRD4* в формировании избыточной массы тела в научной литературе существуют противоречивые данные (Botticelli et al., 2020). Некоторые учёные не находят подтверждения участию данного полиморфизма в формировании ожирения или, наоборот, нервной анорексии (Hinney et al., 1999; Uzun et al., 2015). Существуют данные о том, что дети – носители аллеля с семью повторами – более склонны к потреблению калорийной пищи, чем носители других аллелей. Особенно этот эффект выражен для детей, в месте проживания которых много магазинов с «нездоровой» пищей; при этом не было найдено связи между полиморфизмом *DRD4*, пищевой средой и ИМТ (Paquet et al., 2021).

Некоторые исследователи отмечают, что среди носителей аллеля 7 именно представительницы женского пола склонны к набору лишней массы тела. Так, уже в четырёхлетнем возрасте девочки, имеющие аллель 7,

демонстрируют меньший пищевой интерес к орехам, овощам, яйцам и цельнозерновому хлебу и больший к мороженому, чем девочки, у которых этого аллеля нет (Silveira et al., 2014). Для четырёхлетних девочек (выборка из Канады) с задержкой внутриутробного развития показана положительная связь между высоким уровнем потреблением сахара и суммарным баллом по пяти генотипам полиморфных локусов дофаминовой системы. Максимальный балл получили гиперфункциональные варианты: *DRD2* TaqIA A2/A2, *DRD2*-141C Del/Del, *DRD4* отсутствие аллеля 7, *DAT1* 9/9, *COMT* Val/Val (Silveira et al., 2018). Среди молодых мужчин, имеющих сильно выраженные симптомы депрессии, именно носители хотя бы одного аллеля 7 потребляют менее калорийную пищу, чем те, кто не имеет такого аллеля (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011). Для индивидов, страдающих ожирением, не найдено статистически значимых ассоциаций между генотипом *DRD4* и особенностями темперамента (Lesiewska et al., 2019).

### **1.3. Гены серотониновой системы, влияющие на формирование избыточной массы тела**

Серотониновая система, как и дофаминовая, включает ряд компонентов: рецепторы семи типов, ферменты, регулирующие метаболизм серотонина (триптофангидроксилаза и моноаминоксидаза А) и транспортёр серотонина (Mohammad-Zadeh et al., 2008). В нашей работе более детально будут рассмотрены полиморфные маркеры гена серотонинового рецептора 1А (*HTR1A*) и моноаминоксидазы А (*MAOA*), которые влияют на морфофункциональные и психологические особенности, нарушения пищевого поведения.

#### **Ген серотонинового рецептора 1А (*HTR1A*)**

К числу наиболее экспрессируемых рецепторов серотонина в мозге млекопитающих относят рецептор 1А (*HTR1A*). Данный рецептор может быть как пресинаптическим, так и постсинаптическим. Рецепторы 1А,

располагающиеся на пресинаптической мембране, являются ауторецепторами. Эти рецепторы чувствительны к внеклеточной концентрации серотонина и блокируют высвобождение этого нейромедиатора из нейрона, т.е. рецептор 1A регулирует концентрацию серотонина в синаптической щели и, следовательно, степень активации других типов рецепторов на постсинаптической мембране (Albert et al., 1996). В кортико-лимбических регионах, получающих сигнал от ядра шва, первый серотониновый рецептор располагается на постсинаптической мембране. Изменение активности этих рецепторов проявляется в изменении поведения в сторону повышенной возбудимости, но, в то же время, может являться результатом депрессивного состояния.

Ген *HTR1A* расположен на длинном плече пятой хромосомы (5 q11.2 – q13), не содержит интронов и состоит из 2,1 тысячи пар нуклеотидов. В промоторной области данного гена был обнаружен и хорошо изучен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) G1019C (rs6295). Этот полиморфизм влияет на степень экспрессии гена. Было показано, что наличие аллеля G по сравнению с аллелем C увеличивает транскрипцию гена, следовательно, и содержание рецептора 1A в организме. Аллель G оказался ассоциирован с депрессией и суицидальным поведением. Этот аллель в четыре раза чаще встречается в группе лиц с суицидальным поведением, чем в контроле (Lemondé et al., 2003).

Полиморфизм rs6295 вовлечён в развитие психических расстройств, в том числе депрессии и биполярного расстройства (Kishi et al., 2013). В ряде молекулярно-генетических исследований обнаружена связь аллеля G с депрессией, суицидальным поведением и импульсивностью (Huang et al., 2004; Benko et al., 2010; Gatt et al., 2015). Пациенты, перенёвшие операцию на поясничном диске и испытывавшие после этого сильные боли, которые, помимо этого, являлись гомозиготами по аллелю G, имели более высокие оценки по шкале депрессии Бека по сравнению с группами носителей C/G и C/C. Это указывает на значительное влияние этого SNP полиморфизма на

депрессию. Кроме того, женщины, гомозиготные по аллелю G или аллелю A rs6311 *HTR2A*, имели более низкие уровни физического функционирования, чем пациенты с другими генотипами. Эти результаты показывают, что вариации промоторов *HTR1A* и *HTR2A* оказывают зависимое от пола модуляторное влияние на депрессию и физическую функцию у пациентов с болевыми ощущениями. Кроме того, это исследование демонстрирует, что боль после поясничной операции, возможно, обусловлена связью между полиморфизмом генов серотониновых рецепторов и депрессией (Lebe et al., 2013).

Целью некоторых исследований было изучение связи депрессии, индуцированной интерфероном, и rs6295 у больных гепатитом С. В одной из таких работ была показана ассоциация генотипа G/G с тяжёлой депрессией (Kraus et al., 2007). В более поздней работе, напротив, пациенты, гомозиготные по С аллелю были больше подвержены депрессии (Galvão-de Almeida et al., 2014). Стоит отметить, что численность участников в последнем исследовании больше на сто человек, чем в первоначальной работе.

О возможной связи rs6295 с особенностями телосложения очень мало сведений. В одной из работ авторов из Китая не было найдено ассоциаций между полиморфизмом rs6295 и диабетом второго типа, ожирением, депрессией. Депрессия, по мнению авторов, скорее связана с половой принадлежностью (женщины более подвержены), более старшим возрастом и наличием сахарного диабета второго типа (Simayi, Guan, 2022). Также не было найдено ассоциаций между пятью различными однонуклеотидными заменами гена *HTR1A* и быстрым началом ожирения с гипоталамической дисфункцией, гиповентиляцией и вегетативной дисрегуляцией (синдромом РОННАД) (Rand et al., 2011).

### **Ген моноаминоксидазы А (МАОА)**

Ген *МАОА* находится на X-хромосоме, p.11.23 (Ozelius et al., 1988; Sabol et al., 1998). Моноаминоксидаза А (МАОА) – это фермент, который повышает активность нескольких моноаминергических систем, включая

серотонинергическую систему, путем катаболизации. Полиморфизм *MAOA-uVNTR* находится в промоторной области. Размер одного повтора 30 п.н., который повторяется два, три, три с половиной, четыре, пять или шесть раз. Варианты с тремя и четырьмя повторами самые распространённые. Анализы *in vitro* показали, что аллели 3,5 и 4 (*MAOA-H*, с высокой экспрессией) обладают более высокой скоростью экспрессии, чем аллели 2, 3 и 5 (*MAOA-L*) (Deckert et al., 1999). Субъекты, обладающие сниженной активностью фермента, больше подвержены асоциальному агрессивному поведению, особенно если этому способствуют внешние факторы (Huang et al., 2004; Kim-Cohen et al., 2006; Byrd, Manuck, 2014). Наличие аллеля *MAOA-L* оказалось ассоциировано с развитием враждебности в выборке мужчин 45-64 лет (Гафаров и др., 2020).

В то время как влияние *MAOA-uVNTR* на агрессивное поведение (в сочетании с жестоким обращением в детстве) было хорошо изучено (Васильев, 2011), не так много работ, показывающих связь локуса с возможностью развития депрессии. Результаты до сих пор оказываются противоречивыми: некоторые исследования показывают, что *MAOA-H* может быть связан с более высоким риском депрессии (Schulze et al., 2000; Yu et al., 2005), в то время как другие находят сниженный риск депрессии у носителей *MAOA-H* (Brummett et al., 2007; Doornbos et al., 2009). Dannlowski et al. обнаружили, что более низкая связь между миндалиной и префронтальной корой приводит к снижению способности эмоциональной регуляции у депрессивных носителей варианта *MAOA-H* (Dannlowski et al., 2009). Непоследовательные результаты могут быть объяснены тем, что помимо генетических факторов на развитие депрессии влияет наличие стрессовых жизненных событий в прошлом. Хотя некоторые авторы изучали влияние *MAOA-uVNTR* и стресса на антисоциальное поведение (Buckholtz, Meyer-Lindenberg, 2008; Nugent et al., 2011), но лишь немногие учёные проверяют взаимодействие этих двух факторов и депрессии (Cicchetti et al., 2007; Melas et al., 2013). Оба исследования обнаруживают повышенный риск депрессии у женщин-носителей аллеля *MAOA-L*, которые

испытали невзгоды детства. В то же время существуют данные о большей предрасположенности женщин, имеющих *MAOA-H* аллель в сочетании с многочисленными факторами стресса в жизни, к депрессии и эмоциональному выгоранию. При этом у мужчин с таким же аллелем наблюдалась слабая связь с депрессией. В исследовании участвовало более 1500 человек (Plieger et al., 2019). Мужчины с числом повторов меньшим или равном 3 обладают большей предрасположенностью к алкогольной зависимости (Bendre et al., 2018). Наличие аллелей с низкой активностью фермента может вносить существенный вклад в предрасположенность к шизофрении (Кущенко и др., 2017). Метилирование ДНК промоторной (как и экзона I, интрона I) области *MAOA* в сочетании с воздействием внешних условий оказывает влияние на развитие тревожного и депрессивного расстройств, посттравматического стрессового расстройства и некоторых других психических расстройств (Ziegler, Domschke, 2018). Однако эпигенетические взаимодействия всё ещё не так широко рассматриваются в исследованиях, посвящённых генно-средовым взаимодействиям.

Следует отметить, что влияние полиморфного локуса *MAOA-uVNTR* на психологическое состояние в основном было обнаружено у женщин, что может быть связано с тем, что ген *MAOA* расположен на X-хромосоме (приводя к тому, что у мужчин только одна копия). Хотя также есть исследования, показывающие влияние полиморфизма этого гена на психологические особенности мужчин (Tzeng et al., 2011).

У мальчиков, склонных к употреблению пищи, богатой липидами, а также пищи с высоким содержанием сахара число повторов больше 3. У девочек подобной закономерности не наблюдается (Galvão et al., 2012). Показана более частая встречаемость генотипа *MAOA* 3/3 у девочек с морбидным ожирением в сравнении с алиментарной формой заболевания и нормальной массой тела (Солнцева и др. 2016).

В исследовании, проведённом канадской командой учёных, не было выявлено ассоциаций между полиморфизмом *uVNTR MAOA* и составом тела

женщин, а также частотой случаев переедания (Heidinger et al., 2021). Среди молодых индивидов, имеющих выраженные депрессивные симптомы, обладатели низкоактивного аллеля *MAOA* ежедневно значимо больше потребляют высококалорийных несладких продуктов, по сравнению с носителями высокоактивного аллеля (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011). Между двумя группами жителей Турции (234 человека с избыточным весом или ожирением и 214 с нормальным ИМТ) не было выявлено различий в частоте встречаемости аллельных вариантов *uVNTR* полиморфизма *MAOA*. В этой же работе не найдено различий в пищевом поведении между носителями разных генотипов по *uVNTR MAOA* (Avsar et al., 2017). У молодых мужчин-португальцев генотип 3 связан с более высоким процентным содержанием жировой массы в организме (Dias et al., 2016). В то же время в выборке детей 3—11 лет из Португалии не было выявлено связи между риском развития ожирения и вариантами данного полиморфизма (Manco et al., 2020).

#### **1.4. Влияние некоторых психологических характеристик личности на формирование избыточной массы тела**

Попытки найти связи между конституцией человека и его психологическими особенностями ведутся довольно давно (Андреев, 1926). Одна из задач таких исследований состоит в том, чтобы выяснить, можно ли по типу телосложения охарактеризовать предрасположенность человека к тому или иному психологическому расстройству или спрогнозировать течение заболевания; при необходимости как можно раньше начать профилактические мероприятия или лечение.

В последние годы актуальность исследования ассоциаций между морфологических и психологических характеристик возрастает. Нередко указывается, что наличие психологических расстройств ассоциировано с морфологическими проявлениями. Так, например, есть данные о том, что депрессия и тревожность положительно связаны с ожирением (Dixon et al., 2003; Holton et al., 2019). Высокая масса тела является фактором риска



возникновения депрессивных симптомов (Bruffaerts et al., 2008), которые также считаются инвалидизирующими состояниями с очень высокой распространенностью (Cassano, Fava, 2002; Kessler et al., 2003). Депрессия и ожирение связаны с повышенной смертностью и снижением качества жизни; соответственно, их профилактика и лечение являются важными приоритетами во многих промышленно развитых странах (Markkula et al., 2016). Однако при ожирении вмешательства врачей редко приводят к длительной потере веса респондентов и часто не могут предотвратить ожирение в будущем. Аналогичным образом, для депрессивных расстройств требуются более эффективные терапевтические подходы и новые стратегии лечения (Heshmati, Russo, 2015).

В то же время в других работах не отмечают никакой связи (Nach et al., 2006), или наблюдается отрицательная корреляция между избыточным весом и психологическими характеристиками (Ho et al., 2008). Возможно, у одних людей развивается повышенный аппетит во время депрессии, а у других аппетит пропадает (Сергеев и др., 2013). На примере группы молодых мужчин (16—25 лет) российскими исследователями показано, что при лечении ожирения снижается выраженность депрессивных симптомов. В той же работе не было выяснено, какое заболевание являлось первичным: депрессия или ожирение. Интересен тот факт, что тревожность оказалась никак не связана с депрессией (Тельнова и др., 2012).

В научной работе, посвящённой поиску ассоциаций между симптомами агрессии и особенностями телосложения у детей, более агрессивное поведение было проспективно связано с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и жировой массой. Это говорит о том, что агрессия вносит свой вклад в проблему ожирения, и в будущих исследованиях следует изучить, можно ли изменить подобную тенденцию роста детского ожирения с учётом связи телосложения с психологическими особенностями (Derks et al., 2019).

В ходе обследования казахстанскими врачами больных с выявленными психосоматическими заболеваниями показано, что у каждого из них болезнь

началась после внешнего психотравмирующего события. Ни один из пациентов не считал, что страдал депрессией, но при этом у них у всех отмечались диссомния, раздражительность, преувеличение тяжести соматического заболевания, утомление, предшествующее различным нагрузкам, «плохое настроение»; повышение или снижение аппетита, сопровождающееся изменением массы тела (Пономарева и др., 2014).

Депрессия – очень серьёзное и опасное заболевание. Для женщин, имеющих повышенный ИМТ до беременности, высок риск развития депрессии во время беременности (Holton et al., 2019). Женщинам, находящимся в состоянии депрессии, сложнее распознавать состояние своего ребенка и адекватно реагировать на него, что может привести к непредсказуемым последствиям (Rutherford et al., 2015). Лучшее понимание процессов, которые объясняют увеличение веса и повышенную заболеваемость депрессией, будет способствовать развитию более эффективных профилактических и терапевтических средств.

Хотя многие учёные полагают, что избыточный вес существует бок о бок с депрессией, существует мнение, что женщины пикнического типа телосложения склонны больше «драматизировать» своё психологическое состояние, больше говорить о своих несчастьях, проблемах. В то время как в реальности их состояние не такое тяжелое, как они сами описывают (Кокорин, 2005).

Черты личности, имеют полигенное наследование, то есть формируются многими генами, каждый из которых вносит небольшой вклад. Проблема взаимосвязи генетических эффектов на психологический склад личности широко изучается учёными. Установлены связи для невротических характеристик личности, таких как утомляемость, привередливость, тревога и грусть, представляющих фактор уязвимости к депрессии (Kendler, Myers, 2010).

Сложность нахождения связей между генотипом человека и особенностями телосложения или психологическими характеристиками

личности объясняется тем, что довольно сложно учесть все факторы, которые влияют на развитие таких особенностей. Помимо наследственности на формирование морфологических и психофизиологических характеристик влияют внешние события (стресс, особенности питания, социальные факторы и др.). К сожалению, не во всех исследованиях удаётся учесть все эти факторы. К тому же многие болезни могут развиваться при сочетании разных вариантов многих генов. До настоящего времени нет объективных данных, по скольким именно генам нужно определить генотип у человека, чтобы как можно точнее узнать, о наличии у него предрасположенности к агрессивному или депрессивному поведению.

Как видно из представленного обзора источников литературы, для всех шести изученных в нашей работе локусов генов нейромедиаторных систем выявлены противоречивые данные об их ассоциации с морфофункциональными признаками, ожирением и психологическими расстройствами. На склонность к развитию избыточной массы тела влияют многие генетические и средовые факторы (особенности питания, уровень физической активности, социального благополучия и другие), а также многочисленные взаимодействия этих факторов. Изучение механизмов формирования ожирения весьма востребовано, в последнее время все более популярными становятся работы на стыке разных отраслей науки. Таким образом, актуальность темы нашего исследования обусловлена необходимостью комплексного междисциплинарного подхода и применением широкого спектра статистических методов для совместного анализа антропогенетических и морфофункциональных данных, что позволит дополнить сведения об ассоциации полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональными показателями и будет способствовать расширению представлений о причинах формирования особенностей телосложения человека – о генетических основах морфологической конституции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

В работе использованы материалы комплексного антропогенетического обследования выборок молодёжи из четырёх регионов: городов Самары, Саранска, Тирасполя и сёл Zubово-Полянского района Республики Мордовии. Обследование было проведено в 2015–2018 гг. Возраст участников исследования составил от 17 до 30 лет. Все обследованные молодые мужчины и женщины родились и проживали до момента сбора материала в данных регионах. Общая численность обследованных составила 1009 человек. В таблице 1 приведены численности групп с указанием сведений о непосредственном участии автора в сборе антропометрических материалов.

Антропологическое обследование проводилось в рамках четырёх экспедиций под руководством профессора кафедры антропологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, д.б.н. М.А. Негашевой. Экспедиции для сбора антропометрических данных и образцов буккального эпителия были проведены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 15–06–03511а, 18–09–00290а). Часть респондентов обследована при непосредственном участии автора (394 человека в Тирасполе).

Население Самары – крупного города Поволжья – на момент сбора материала исследования (как и в настоящее время) превышало 1 млн жителей, это десятый по численности город России. Среднегодовая температура в Самаре +6,1 °С. Население Саранска составляло (и составляет) около 300 тыс. человек, население Тирасполя около 128 тыс. жителей, в сёлах Zubово-Полянского района Мордовии проживает около 10 тыс. человек. Саранск находится на Приволжской возвышенности, высота центра города в среднем составляет 150 м над уровнем моря; среднегодовая температура около +5 °С. Тирасполь расположен на юге Восточно-Европейской равнины; среднегодовая температура в этом регионе составляет +9,6 °С. Все четыре

региона характеризуются сходными климатическими условиями, принадлежат к умеренно-континентальному климатическому поясу.

Таблица 1

## Характеристика численности обследованного контингента

Данные	Мужчины	Женщины	Всего
Антропометрические материалы (длина и масса тела, объемы талии и бедер, толщина жировых складок)	479 (187)	530 (207)	1009 (394)
Биоимпедансометрия (компонентный состав тела, функциональные показатели обмена веществ)	474 (183)	526 (205)	1000 (388)
Генотипирование (выделение ДНК; определение индивидуальных генотипов локусов генов нейромедиаторных систем)	386 (309)	418 (330)	804 (639)
<b>Комплексные данные:</b> антропометрические материалы, биоимпедансометрия, генотипирование	<b>386 (161)</b>	<b>418 (180)</b>	<b>804 (341)</b>

*Примечание: в скобках указано количество индивидов, обследованных лично автором*

Половина участников обследования по национальной принадлежности русские, украинцы и белорусы (51,09% индивидов), в то время как значительную долю участников обследования составили мордва (21,29%) и молдаване (17,32%). В связи с этим, перед объединением в общие мужские и женские выборки была проведена серия статистических анализов. На первом этапе была проведена проверка на равенство средних значений и дисперсий морфофункциональных признаков в группах (отдельно мужчин и женщин) разной национальности: русские и мордва Мордовии, русские и молдаване Тирасполя. Статистический анализ показал, что по большинству рассматриваемых морфофункциональных признаков представители разных национальностей статистически значимо не отличаются. Аналогично было проведено сравнение морфофункциональных характеристик по отдельности для мужчин и женщин из разных регионов, которое также показало отсутствие значимых межгрупповых (региональных) различий по большинству

признаков (см. табл. 1.П–4.П в Приложении). По особенностям телосложения, которые были описаны и проанализированы известными отечественными антропологами по результатам широкомасштабного исследования народов СССР (Дерябин, Пурунджан, 1990), русские, украинцы, белорусы и молдаване относятся к восточноевропейскому морфологическому типу, а мордва – к поволжскому подтипу восточного типа. В.Е. Дерябин и А.Л. Пурунджан отмечают высокую схожесть этих народов по типу телосложения. Согласно международной базе данных о частотах распределения генотипов разных генов ALFRED, которая аккумулирует данные публикаций в научных журналах, частоты встречаемости генотипов рассматриваемых в данной работе генов значимо не отличаются у русских, мордвы и молдаван (база данных ALFRED, <http://alfred.med.yale.edu>), что позволило объединить антропогенетические данные всех обследованных (результаты индивидуального генотипирования по изученным локусам нейромедиаторных генов).

Целью данного диссертационного исследования является поиск глубинных связей особенностей телосложения и полиморфизма генов нейромедиаторных систем (в рамках общебиологического изучения генетических основ морфологической конституции человека). В связи с этим, всё вышесказанное (результаты проведенной проверки на статистическую значимость соматических различий у обследованных групп населения, а также морфологические особенности, описанные в классической антропологической литературе, и известные данные о схожести частот аллелей рассматриваемых генов у русских, мордвы и молдаван) позволило объединить молодых мужчин и женщин из разных регионов в две общие выборки: мужскую и женскую. В таблицах 2 и 3 приведены основные морфофункциональные характеристики в объединенных выборках.

Значения морфофункциональных показателей в объединённой группе  
мужчин

Показатели телосложения	N	M±m	Min	Max	St Dev
Масса тела, кг	479	71,08±0,58	42,00	151,00	12,79
Длина тела, см	479	176,72±0,31	157,00	197,30	6,74
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	479	22,68±0,16	14,50	42,72	3,65
Обхват талии, см	479	78,02±0,37	58,50	126,30	8,26
Обхват бёдер, см	479	96,32±0,34	77,50	132,00	7,56
Индекс обхват талия/длина тела	479	0,44±0,002	0,35	0,67	0,05
Индекс обхват талии/обхват бёдер	479	0,81±0,002	0,66	1,02	0,04
Индекс ожирения	479	23,05±0,14	16,58	34,29	3,17
Жир. складка под лопаткой, мм	476	11,63±0,29	4,40	60,00	6,54
Жир. складка на трицепсе, мм	461	10,54±0,27	3,40	59,00	5,90
Жир. складка на предплечье, мм	478	6,14±0,18	1,00	30,00	3,31
Жир. складка на животе, мм	465	17,10±0,52	2,80	68,00	11,42
Жир. складка на голени, мм	469	12,94±0,28	2,00	48,00	6,19
Фазовый угол, градусы	474	7,59±0,04	5,07	10,60	0,78
Жировая масса, кг	474	11,95±0,33	1,70	59,60	7,41
Активная клеточная масса, кг	474	35,71±0,24	14,70	53,60	5,31
Скелетно-мышечная масса, кг	474	32,73±0,18	15,50	45,40	3,96
Тощая масса, кг	474	58,80±0,34	30,20	91,40	7,62
Масса воды, кг	474	43,04±0,25	22,10	66,90	5,58
Основной обмен веществ, ккал	475	1744,20±7,51	1081,00	2310,00	167,67
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	475	933,65±2,61	727,000	1130,00	56,87

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения. Min – минимальное значение признака, Max – максимальное значение признака, St Dev – среднеквадратичное отклонение.

Значения морфофункциональных показателей в объединённой группе  
женщин

Показатели телосложения	N	M±m	Min	Max	St Dev
Масса тела, кг	530	56,89±0,42	32,50	102,00	9,59
Длина тела, см	530	163,70±0,25	145,60	179,00	5,73
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	530	21,21±0,14	14,38	35,63	3,28
Обхват талии, см	530	69,32±0,29	51,50	96,50	6,78
Обхват бёдер, см	530	94,63±0,30	77,00	124,10	6,99
Индекс обхват талия/длина тела	530	0,42±0,002	0,34	0,62	0,04
Индекс обхват талии/ обхват бёдер	530	0,73±0,002	0,60	0,87	0,04
Индекс ожирения	530	27,30±0,15	19,36	44,55	3,55
Жир. складка под лопаткой, мм	509	13,54±0,26	5,20	49,00	5,99
Жир. складка на трицепсе, мм	423	16,10±0,27	6,20	44,00	5,65
Жир. складка на предплечье, мм	526	7,59±0,14	1,60	29,00	3,34
Жир. складка на животе, мм	517	21,55±0,40	5,20	59,00	9,23
Жир. складка на голени, мм	507	18,72±0,29	5,80	45,00	6,38
Фазовый угол, градусы	526	6,81±0,03	5,10	9,70	0,73
Жировая масса, кг	526	15,29±0,29	2,30	47,00	6,55
Активная клеточная масса, кг	526	23,98±0,12	17,80	42,00	2,90
Скелетно-мышечная масса, кг	526	20,75±0,10	14,80	35,30	2,39
Тощая масса, кг	526	41,76±0,18	31,60	65,40	4,26
Масса воды, кг	526	30,57±0,13	23,10	47,90	3,12
Основной обмен веществ, ккал	526	1373,40±3,91	1179,00	1944,00	91,75
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	526	857,24±2,42	700,00	1030,00	55,60

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения. Min – минимальное значение признака, Max – максимальное значение признака, St Dev – среднеквадратичное отклонение.



Средние значения длины и массы тела мужчин в объединённой выборке составили  $176,72 \pm 0,31$  см и  $71,08 \pm 0,58$  кг соответственно. Средняя длина тела обследованных женщин –  $163,70 \pm 0,25$  см, а масса тела –  $56,89 \pm 0,42$  кг. Средние величины морфологических показателей обследованного контингента соответствуют опубликованным антропометрическим характеристикам молодёжи рассматриваемых регионов (Негашева и др., 2018; Синева и др., 2020).

Все материалы комплексного обследования, анализируемые в работе, собраны с соблюдением правил биоэтики (экспертное заключение Комиссии МГУ по биоэтике, протокол № 55 от 26.03.2015). Все участники обследования перед его началом были информированы о целях и методах исследования, после чего ими были подписаны протоколы информированного согласия. Перед обработкой все данные были деперсонифицированы.

## **2.2. Методы исследования**

### **Антропометрическое обследование**

Все измерения морфофункциональных показателей были выполнены по традиционной антропометрической методике (Бунак, 1941; Негашева, 2017). Программа измерений включала:

- тотальные размеры тела (длина и масса тела),
- обхватные размеры (обхваты талии и бёдер),
- толщину жировых складок под лопаткой, на задней поверхности плеча (на трицепсе), на предплечье, на животе и на голени.

Для антропометрического обследования были использованы следующие приборы: напольные весы и антропометр для измерения массы и длины тела, сантиметровая лента для измерения обхватов корпуса, калипер GPM для определения толщины жировых складок на корпусе и конечностях.

На основе измерения активного и реактивного сопротивления биологических жидкостей и клеточных мембран организма был определён

компонентный состав тела участников обследования с помощью биоимпедансного анализатора «Медасс АВС-01» (Николаев и др., 2009; Николаев, Щелыкалина, 2022). Данный метод широко используется в исследованиях, посвящённых изучению различных аспектов телосложения современного населения. Показатели биоимпедансометрии, полученные с помощью прибора: тощая масса, скелетно-мышечная масса, жировая масса, активная клеточная масса, количество воды в организме, фазовый угол, удельный и основной обмен веществ. Параметры, полученные в данном исследовании с помощью биоимпедансного анализатора, были использованы для более точной характеристики физического (соматического) состояния обследованной молодёжи. Например, не всегда легко можно определить классическими антропометрическими методами, в каком соотношении находятся жировой и скелетно-мышечный компоненты телосложения в организме.

Неинвазивный метод биоимпедансометрии позволяет определить особенности компонентного состава тела и уровень физического развития индивида. Жировая масса отражает общее количество липидов в организме, а тощая масса – это безжировая масса тела (в том числе скелетно-мышечная масса). Активная клеточная масса, которая характеризует количество клеток, вовлечённых в метаболические процессы, также является частью тощей массы. Её дефицит может свидетельствовать о гиподинамии или недостаточном содержании белка в пище. Объём внеклеточной жидкости (масса воды) отражает уровень гидратации организма, который может меняться при некоторых заболеваниях (например, почек) или при употреблении продуктов питания с высоким содержанием соли. Основной обмен веществ показывает общий уровень метаболизма (ккал/сутки), в то время как удельный обмен – это основной обмен, пересчитанный на площадь поверхности тела в м<sup>2</sup>. Арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений называется фазовым углом. Его значения меньше 5,4°

соответствуют гиподинамии, от 5,4° до 7,8° – норме, а величина угла выше 7,8° характерна для спортсменов (Николаев, Щелыкалина, 2022).

Дополнительно были рассчитаны антропометрические индексы по следующим формулам:

- Индекс массы тела (ИМТ):  $ИМТ = МТ (кг) / ДТ^2 (м^2)$ ;
- Индекс обхват талии/обхват бёдер (англ. waist-hip ratio, WHR):  $WHR = ОТ (см) / ОБ (см)$ ;
- Индекс ожирения (англ. body adiposity index, BAI):  $BAI = ОБ(м) / ДТ(м)^{2/3} - 18$ ;
- Соотношение обхвата талии к длине тела (англ. waist-to-height ratio, WHtR):  $WHtR = ОТ (см) / ДТ (см)$ ,

где ДТ – длина тела, МТ – масса тела, ОТ – обхват талии, ОБ – обхват бёдер.

Данные индексы широко используются в антропологических и медицинских исследованиях, поскольку адекватно описывают общее телосложение индивидов и обладают хорошей предсказательной способностью риска развития коморбидных заболеваний (Lee et al., 2008). Соотношение обхватов талии и бёдер является одним из индикаторов здоровья человека, распределения жировой ткани в организме и косвенным показателем уровня некоторых гормонов в организме, например, эстрогена, соматотропина (Murray et al., 2010; Gomes-Santos et al., 2014). Индекс ожирения приблизительно равен доли жировой массы в организме. Удобство его использования в полевых исследованиях связано с отсутствием необходимости измерять массу тела для его расчёта (Bergman et al., 2011). Отношение обхвата талии к длине тела применяется для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку является маркером центрального (висцерального) ожирения (Lee et al., 2008).

Классический ИМТ описывает соответствие массы человека длине его тела, тем самым косвенно определяет, есть ли недостаток или избыток массы тела, преимущественно жировой. Этот индекс в некоторых случаях выявляет ложный избыток массы тела (например, у спортсменов высокие значения

ИМТ, как правило, отражают высокую долю скелетно-мышечной массы тела, а не жировой). Несмотря на это, а также на то, что в последнее время предпринимаются попытки усовершенствования классической формулы ИМТ, новые формулы пока не нашли широкого применения, и по мощности классификации индивидов, не являющихся профессиональными спортсменами, на группы с недостаточной, нормальной и избыточной массой тела, значительно не отличаются от ИМТ (Tjeertes et al., 2017).

### Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК

Материалом для генетического анализа послужил буккальный эпителий, образцы которого собирались у участников обследования с помощью стерильных одноразовых зондов. Часть образцов буккального эпителия была генотипирована в ООО «Литех» (г. Москва) при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 15–06–03511а и №18–09–00290а). Выделение ДНК и молекулярно-генетический анализ образцов по пяти локусам был осуществлён автором работы под руководством к.б.н. В.А. Васильева в лаборатории организации генома ФГБУН Института биологии гена РАН (ИБГ РАН). В таблице 4 приведены общие и отдельные по каждому локусу численности генотипированных образцов, а также место проведения молекулярно-генетического анализа и авторский вклад.

Таблица 4

#### Распределение численности генотипированных образцов

Ген	Выделение ДНК и генотипирование образцов в ИБГ РАН	Выделение ДНК и генотипирование в ООО «Литех»	Всего генотипировано образцов
<i>COMT</i>	–	715 (364♂ и 351♀)	715 (364♂ и 351♀)
<i>DAT1</i>	<u>639 (309♂ и 330♀)</u>	–	639 (309♂ и 330♀)
<i>DRD2</i>	<u>308 (162♂ и 146♀)</u>	376 (177♂ и 199♀)	684 (339♂ и 345♀)
<i>DRD4</i>	<u>607 (309♂ и 298♀)</u>	–	607 (309♂ и 298♀)
<i>HTR1A</i>	<u>150 (44♂ и 106♀)</u>	654 (342♂ и 312♀)	804 (386♂ и 418♀)
<i>MAOA</i>	<u>300 (300♂)</u>	–	300 (300♂)

Примечание. Подчёркиванием выделено количество образцов, генотипированных при непосредственном участии автора. ♂ – мужчины, ♀ – женщины.

## ***Выделение ДНК***

### ***1. Подготовка образцов для выделения ДНК***

Сухие щёточки с буккальным эпителием помещались в 1,5 мл пробирки типа эппендорф и заливались 1 мл раствора буфера для буккального эпителия, содержащего SDS 1%, EDTA 125 мМ, Tris-HCl pH 8,0. Пробирки оставались на сутки при комнатной температуре.

### ***2. Экстракция ДНК из исследуемых образцов***

Геномная ДНК выделялась из буккального эпителия с помощью набора реагентов для выделения ДНК из клинического материала «РИБО-преп» AmpliSens® (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) согласно протоколу производителя.

## ***Полимеразная цепная реакция (ПЦР)***

Аmplification рассматриваемых локусов производилась методом локуспецифичной полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Для амплификации локусов DAT1-VNTR, DRD2 rs1800497, HTR1A rs6295, MAOA-uVNTR использовался набор реагентов GenePak® PCR MacterMix Core (ООО «Лаборатория Изоген») согласно протоколу производителя. Для амплификации локуса DRD4 экзон III, использовалась реакционная смесь, содержащая 10 нг матричной ДНК, 2 пМ каждого праймера, 250 мкМ каждого dNTP в 67 мМ трис-HCl-буфере pH 8.8, 16 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1% Tween 2.0, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1.0 ед. полимеразы *Thermus aquaticus* («Fermentas»). Последовательности и температуры отжига праймеров представлены в таблице 5. Условия амплификации включали начальную денатурацию при 94 °С в течение 4 мин и 35 циклов, состоящих из трёх стадий: денатурация – 1 мин, 94 °С; отжиг праймера – 1 мин, x °С (см. табл. 5); элонгация – 1 мин, 72 °С. На последней стадии проводили заключительную элонгацию при 72 °С в течение 2 мин.

### ***Обработка ДНК с помощью эндонуклеаз рестрикции***

Для определения SNP продукты амплификации делились на равные аликвоты по 10 мкл, одна из которых была обработана эндонуклеазой

рестрикции *Taq1* («Fermentas») (5 ед. на пробу) при 65 °С в течение ночи. Аллели идентифицировались по размерам фрагментов ДНК после их электрофоретического разделения в агарозном геле.

Таблица 5

## Полиморфизм локусов и условия проведения ПЦР

Локус	Последовательности праймеров	Температура отжига праймеров (X)	Рестриктаза, T <sub>opt</sub>	Аллели (размер фрагментов, п.н.)
<b>DAT1</b> <b>3'-VNTR</b>	F: 5'-tgcggtgtagggaacggcctgag-3' R: 5'-cttctggaggtcacggctcaagg-3'	68 °С	–	10 (480) 9 (440) Один повтор = 40 п. н.
<b>DRD2</b> <b>rs1800497</b>	F: 5'-ccgtcgacggctggccaagttgtcta-3' R: 5'-ccgtcgacccttctgagtgtcatca-3'	66 °С	<i>Taq1</i> , 65 °С	A1=T (310) A2=C (180, 130)
<b>DRD4</b> <b>exon III</b>	F: 5'-ctgcagcgtgggaggtgg-3'* R: 5'-tgcgggtctgcgggtggagtc-3'*	66 °С 68 °С	–	7R (524) 4R (385) Один повтор= 48 п. н.
<b>HTR1A</b> <b>rs6295</b>	F: 5'-ggctggactgtagatgataacg-3' R: 5'-ggaagaagaccgagtggtcat-3'	59 °С	<i>BseGI</i> , 55 °С	C (163) G (146, 17)
<b>MAOA-uVNTR</b>	F: 5'-acagcctgaccgtggagaag-3'* R: 5'-gaacggacgctccattcgga-3'*	66 °С	–	5 (384) 4 (354) 3 (324) 2 (294)

Примечание. \* в табл. 5 отмечены последовательности праймеров дизайна лаборатории организации генома ИБГ РАН, F – прямой праймер, R – обратный праймер, п. н. – пар нуклеотидов.

**Электрофорез ДНК в агарозном геле**

Разделение продуктов амплификации и рестрикции проводилось при помощи электрофореза в 3%-ном агарозном геле NuSieve (для локусов HTR1A rs6295, MAOA-uVNTR) и в 2%-ном агарозном геле Agarose LE 2 (для локусов DAT1-VNTR и DRD2 rs1800497) с прокрашиванием бромистым этидием (с

итоговой концентрацией в геле 0,2 нг/мл). К пробам ДНК добавлялся буфер для нанесения 6× DNA Loading Dye («Fermentas»), после чего проводился электрофорез в 1× буфере ТБЕ (89 мМ Трис, 89 мМ борная кислота, 2 мМ ЭДТА.). В качестве маркера длин фрагментов ДНК на агарозный гель дополнительно наносился GeneRuler™ 50bp DNA Ladder Mix («Fermentas»). После проведения электрофореза флуоресценция бромистого этидия в ультрафиолете документировалась при помощи прибора «BioDocAnalyze» (рис. 1–5).

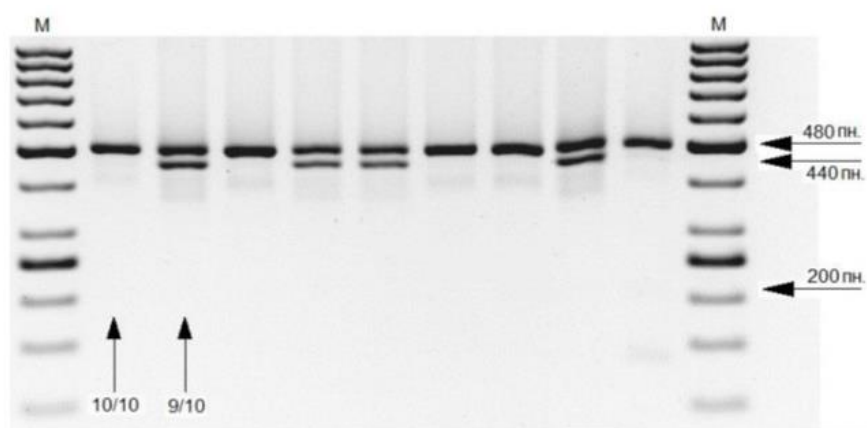


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов ПЦР-амплификации полиморфного локуса DAT1-VNTR

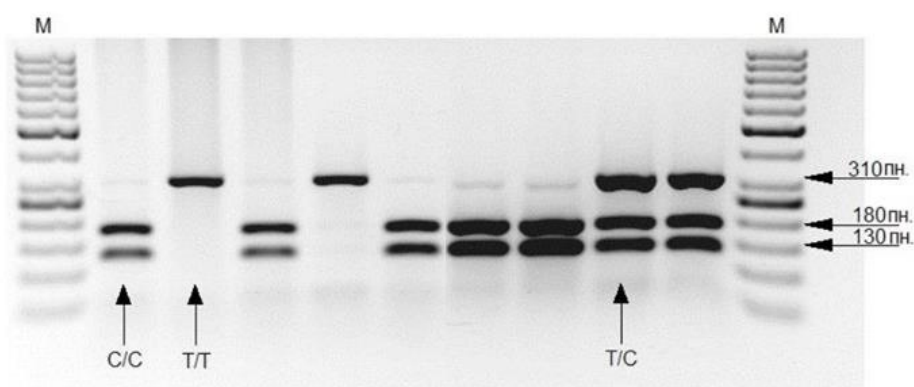


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов ПЦР-амплификации полиморфного локуса rs1800497 гена DRD2

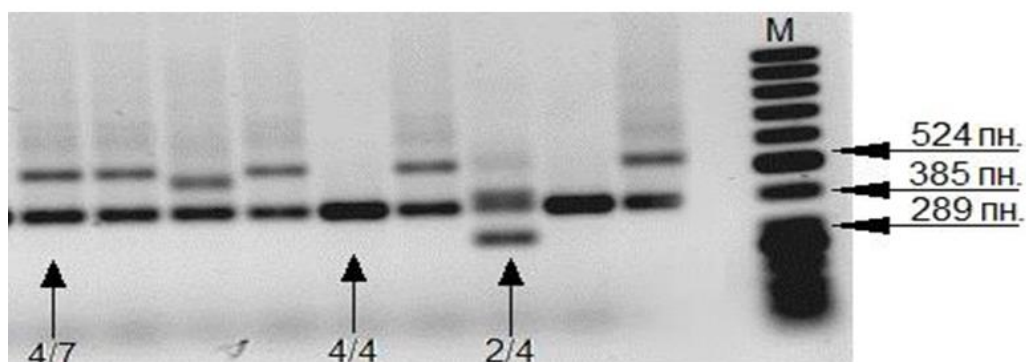


Рис. 3. Электрофореграмма продуктов ПЦР-амплификации полиморфного локуса DRD4 экон III

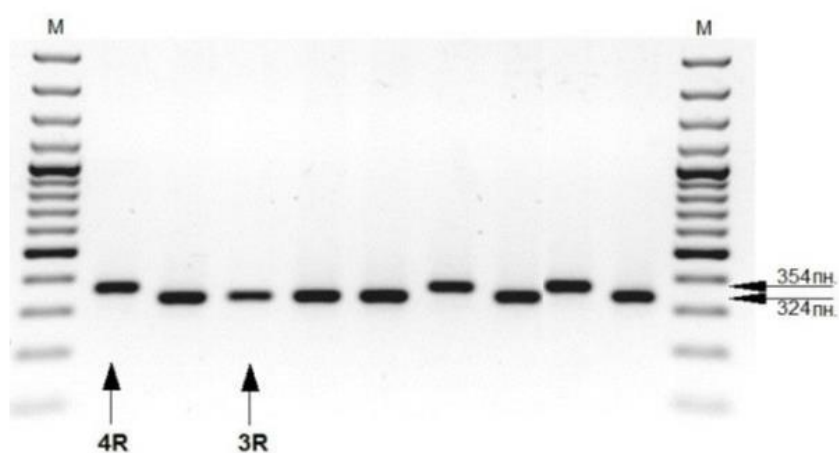


Рис. 4. Электрофореграмма продуктов ПЦР-амплификации полиморфного локуса MAOA-uVNTR

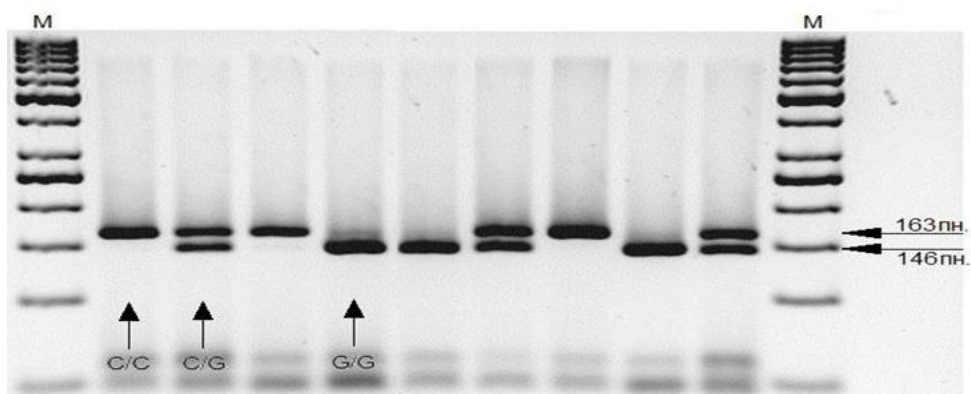


Рис. 5. Электрофореграмма продуктов ПЦР-амплификации полиморфного локуса rs6295 гена *HTR1A*



## Психологическое тестирование

Все обследованные студенты (в Мордовии, Самаре и Тирасполе) посещали занятия и считаются условно здоровыми (не стоят на учёте в психоневрологическом диспансере и не обращались за помощью к психиатру). Наличие симптомов депрессии у респондентов было выявлено посредством шкалы депрессии Бека (англ. Beck Depression Inventory, BDI), предложенной американским психотерапевтом А.Т. Беком и его коллегами в 1961 году (Beck et al., 1961). Данная шкала разработана на основе личных наблюдений психотерапевтов за пациентами, позволивших выявить наиболее часто встречающиеся симптомы депрессии. Опросник содержит 21 вопрос, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптомов. Суммарный балл составляет от 0 до 63. По количеству набранных баллов выделяются следующие категории:

- 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов;
- 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия);
- 16–19 – умеренная депрессия;
- 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести);
- 30–63 – тяжёлая депрессия (Шкала Бека, [www.psycabi.net](http://www.psycabi.net)).

Шкала Бека обладает ретестовой надёжностью (Елшанский и др., 2015). По мнению некоторых специалистов, шкала Бека позволяет наиболее точно отличить депрессию от апатии и выявить тяжесть депрессивных симптомов (Левин, 2006).

Самооценка агрессии была проведена с помощью адаптированного опросника Басса-Перри (англ. Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ), русскоязычная версия которого прошла апробацию в отечественных исследованиях (Buss, Perry, 1992; Ениколопов, Цибульский, 2007). Русскоязычная версия опросника Басса-Перри включает в себя 24 утверждения, сгруппированных в три подшкалы – физическая агрессия (9 пунктов), гнев (7 пунктов) и враждебность (8 пунктов). Испытуемому предлагается выбрать для каждого пункта оценку (характерно ли данное

утверждение для него и в какой степени). Степень выраженности симптомов по той или иной шкале оценивается по сумме баллов, набранных в каждом разделе.

Психологические тесты, которые были применены в данной работе для выявления симптомов депрессии и агрессии у обследованных, используются отечественными и зарубежными учёными в своих исследованиях. Шкалы Бека и Басса-Перри являются одними из самых распространённых в России, странах СНГ и Европы для выявления симптомов депрессии и агрессии соответственно (Тельнова и др., 2012; Butovskaya et al., 2013, 2015; Пономарева и др., 2014; Banlaki et al., 2015; Bieliński et al., 2017; Якупова, 2018; Plieger et al., 2019).

### **Методы статистического анализа**

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0, программы Microsoft Excel и среды программирования R (R Core Team, 2013). Для статистического анализа материалов были использованы различные методы одномерной и многомерной статистики (Дерябин, 2004; Мастицкий, Шитиков, 2015). На предварительном этапе обработки материалов для всех морфофункциональных и психологических показателей была проведена проверка на нормальность распределения признаков с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и при помощи графического метода – построения гистограмм; был применён критерий Граббса для проверки на наличие выбросов, а также тест Левена на равенство дисперсий (англ. Levene's test) (Орлов, 2014; Tietjen, Moore, 1972). Подавляющее большинство признаков оказались распределены ненормально. Однако распределение всех изученных признаков одновершинно и очень близко к нормальному, поэтому в связи с рекомендациями по статистической обработке антропологических данных трансформация данных перед применением многомерных методов статистики не проводилась (Дерябин, 2004). На начальном этапе анализа в выборке были

выявлены статистические выбросы, в частности по ИМТ, жировой и общей массе тела, которые не были исключены из анализа, поскольку в связи с задачами исследования индивиды с большими значениями этих признаков представляли для данной работы особый интерес.

Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением), а также при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса (в случае ненормально распределённых признаков). Для изучения особенностей внутригрупповой изменчивости и оценки связи признаков друг с другом был применён корреляционный, регрессионный и факторный анализ, а для изучения межгрупповой изменчивости – канонический дискриминантный анализ. Диаграммы распределения частот генотипов локусов генов *DAT1* и *DRD2* были построены в программе Microsoft Excel, часть графиков – в пакете программ Statistica, а также в R-среде при помощи пакета ggplot2 (Wickham, 2016).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ<sup>1</sup>

### 3.1. Анализ ассоциаций полиморфизма генов дофаминовой системы с морфофункциональными особенностями

#### 3.1.1. Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы (локус *COMT* rs4680) в связи с морфофункциональными признаками

В опубликованных научных работах не было найдено сведений о различиях частот встречаемости генотипов по рассмотренным шести локусам генов нейромедиаторных систем у мужчин и женщин. Поэтому частоты встречаемости аллелей и генотипов всех шести локусов были рассчитаны для объединённой группы мужчин и женщин. Результаты анализа распределения генотипов и аллелей локуса rs4680 гена *COMT* в общей выборке мужчин и женщин представлены в таблице 6. Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов локуса rs4680 гена *COMT* у обследованного контингента согласуются с данными других исследователей, которые показали, что у русских жителей Новосибирска и американцев европейского происхождения несколько чаще встречается аллель G (частоты встречаемости 0,539 и 0,535), чем аллель A (0,461 и 0,465 соответственно) (Sudmant et al., 2015; Triska et al., 2017). Генотипы были сгруппированы по уровню экспрессионной активности, генотипы A/A и A/G объединены в группу A+, а генотип G/G – в группу A–.

---

<sup>1</sup> При подготовке данной главы диссертации использованы следующие публикации, написанные автором диссертации (в соавторстве):

**Васильева А.А.** Полиморфизм локуса rs6295 гена серотонинового рецептора 1A ассоциирован с морфофункциональными особенностями // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 23: Антропология. – 2024. – № 3. – С. 158–165.

**Васильева А.А., Васильев В.А., Окушко Р.В., Негашева М.А.** Ассоциации полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) с морфофункциональными показателями у студентов России и Приднестровья // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021. – Т. 39, № 1. – С. 42–49.

**Васильева А.А., Васильев В.А., Негашева М.А.** Полиморфизм генов дофаминового транспортера и дофаминового рецептора D2 ассоциирован с особенностями телосложения // Вестник антропологии. – 2020. – Т. 52, № 4. – С. 232–248.

**Васильева А.А., Васильев В.А., Негашева М.А.** Изучение вариабельности генов нейромедиаторных систем у студентов с симптомами депрессии // Актуальные вопросы антропологии. – Т. 14. – Беларуская навука Минск, 2019. – С. 242–253.

Negashева M., **Vasileva A.**, Godina E. The study of gene polymorphisms of the neurotransmitter systems (*HTR1A* and *SLC6A3*) and morphofunctional characteristics in students with depression symptoms // Rocznik Lubuski. – 2018. – Vol. 44, № 2a. – P. 43–55.

Таблица 6

Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса rs4680 гена *COMT*

Генотип	N=715	Частота встречаемости	Аллель	N=1430	Частота встречаемости
A/A	171	0,169	A	713	0,499
A/G	371	0,709	G	717	0,501
G/G	173	0,172			
A+ (A/A, A/G)	542	0,775			
A- (G/G)	173	0,243			

В результате применения непараметрического критерия Манна-Уитни для межгруппового сравнения носителей A+ и A- генотипов по комплексу морфофункциональных признаков были найдены статистически значимые различия: у мужчин по нескольким показателям, а у женщин всего по двум. Средние значения морфофункциональных признаков, по которым были обнаружены значимые различия ( $p < 0,05$ ), приведены в таблице 7.

Таблица 7

Морфофункциональные характеристики носителей различных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*

Показатели телосложения	A+ (A/A, A/G) M±m	A- (G/G) M±m	р значение
	Мужчины		
	N=277	N=87	
Масса тела, кг	72,13±0,74	69,36±1,57	0,028
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,91±0,21	22,10±0,44	0,007
Индекс обхват талии/длина тела	0,45±0,00	0,44±0,01	0,017
Обхват талии, см	78,39±0,46	77,26±0,99	0,036
Обхват бёдер, см	96,58±0,44	94,79±0,83	0,025
Индекс ожирения (BAI)	23,08±0,19	22,28±0,35	0,000
Фазовый угол, градусы	7,74±0,05	7,36±0,08	0,000
Активная клеточная масса, кг	36,72±0,47	34,35±0,6	0,000
Скелетно-мышечная масса, кг	33,34±0,23	31,83±0,44	0,002

Показатели телосложения	A+ (A/A, A/G) M±m	A – (G/G) M±m	р значение
	Мужчины		
Тощая масса, кг	59,85±0,43	57,39±0,88	0,002
Масса воды, кг	43,81±0,32	42,00±0,64	0,000
Основной обмен веществ, ккал	1775,94±9,60	1700,95±18,98	0,000
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	941,22±3,58	913,01±5,24	0,000
	Женщины		
	N=265	N=86	
Фазовый угол, градусы	6,83±0,04	6,62±0,07	0,010
Скелетно-мышечная масса, кг	20,85±0,14	20,48±0,23	0,129
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	861,12±3,43	842,34±6,11	0,005

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения.

У женщин с генотипом G/G (A-) относительно ниже значения фазового угла и удельного обмена веществ, что отражает менее интенсивный метаболизм, чем у носительниц генотипа A/A и A/G (A+). На рисунках 6 и 7 представлены графики средних значений для скелетно-мышечной массы и фазового угла у мужчин с разными генотипами локуса rs4680 гена *COMT*. Значения этих признаков, как и удельного и общего обмена веществ, а также общей массы тела ниже у индивидов с генотипом A-. В целом, по результатам применения дисперсионного анализа можно заключить, что носители генотипа A- имеют относительно менее высокий уровень физического развития, чем носители генотипа A+ (ниже значения скелетно-мышечной массы, более низкие показатели уровня метаболизма: фазового угла и удельного обмена веществ) (табл. 7, рис. 6–7).

На следующем этапе статистической обработки данных был применен канонический дискриминантный анализ, который так же, как и дисперсионный анализ предназначен для выявления значимых различий между группами, однако возможности данного анализа значительно превосходят возможности дисперсионного анализа.

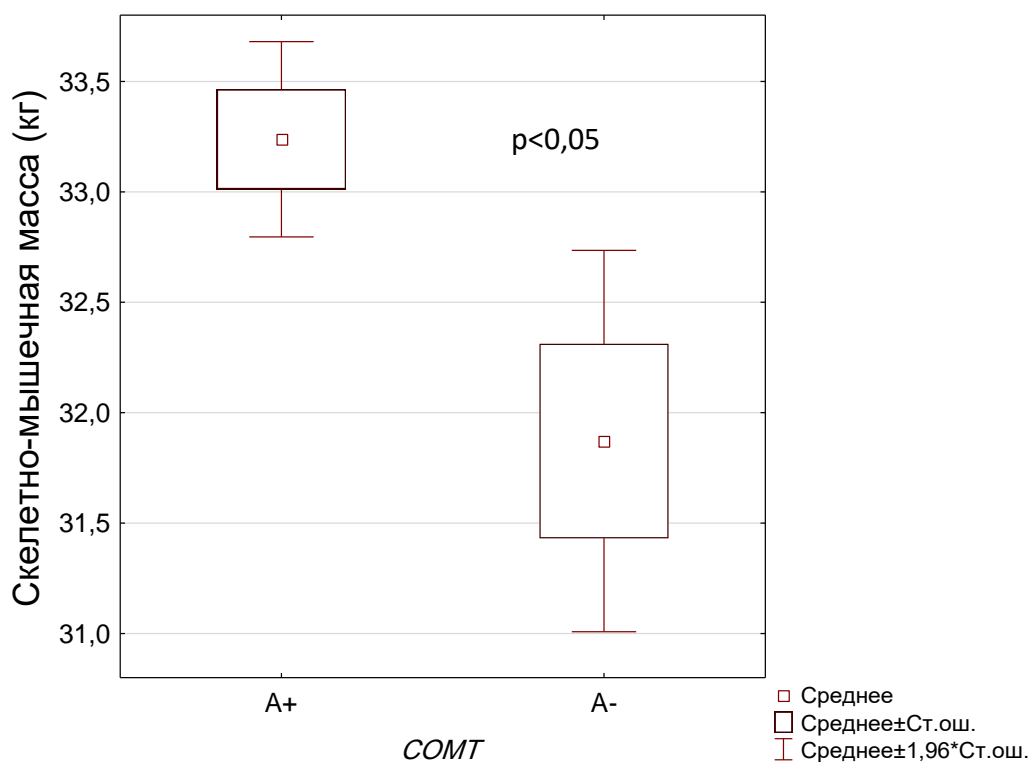


Рис. 6. Средние значения и доверительные интервалы (95%) скелетно-мышечной массы у мужчин с разными генотипами локуса rs4680 гена *COMT*

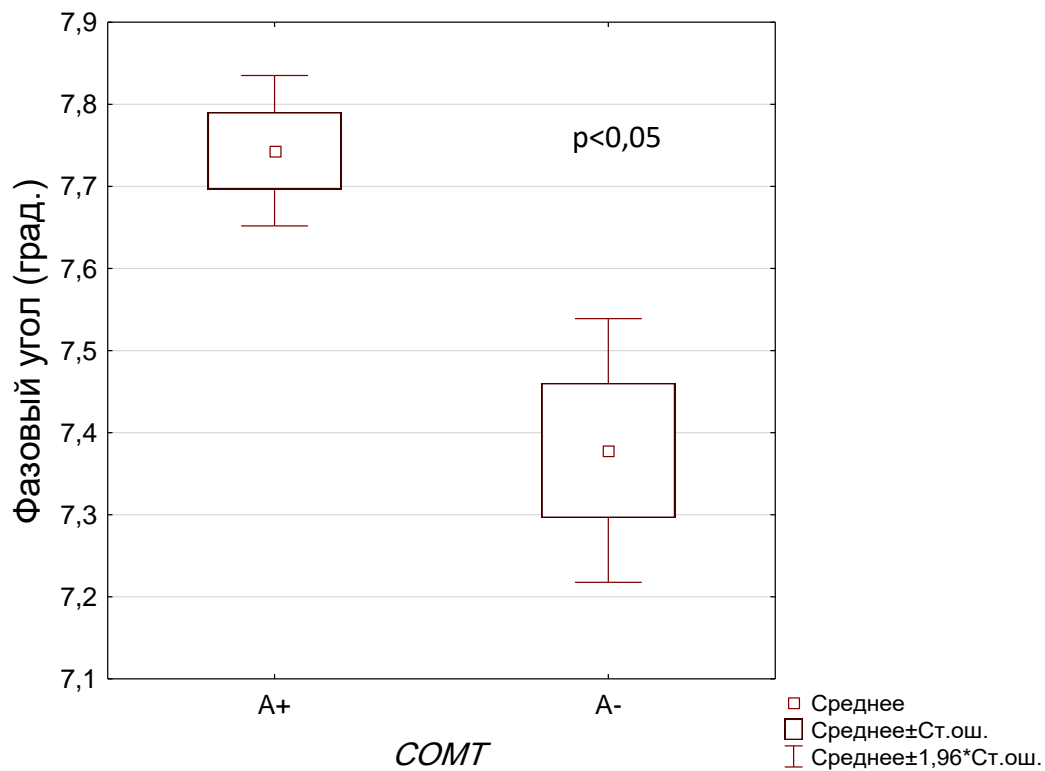


Рис. 7. Средние значения и доверительные интервалы (95%) фазового угла у мужчин с разными генотипами локуса rs4680 гена *COMT*

В результате применения канонического дискриминантного анализа наряду с установлением статистической значимости межгрупповых различий получают новые дискриминантные функции, называемые каноническими переменными, которые описывают основные направления межгрупповой изменчивости. Морфологический смысл канонических переменных трактуется по их стандартизованным коэффициентам для исходных морфофункциональных признаков (табл. 8), и в данном случае появляется возможность описания межгрупповых морфофункциональных особенностей у носителей разных аллельных вариантов локуса rs4680 гена *COMT*.

Наряду с выявлением межгрупповых особенностей канонический дискриминантный анализ позволяет представить полученные результаты в иллюстративной форме – в виде координатного расположения индивидуальных и среднегрупповых значений канонических переменных у носителей разных генотипов (рис. 8–11). В таблице 8 приведены результаты канонического дискриминантного анализа комплекса морфофункциональных признаков по генотипам полиморфного локуса *COMT*. Первая каноническая переменная описывает 73,0% суммарной изменчивости для мужчин и 80,0% для женщин и статистически значимо разделяет носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*. Для мужчин лямбда Уилкса: 0,876, F-критерий: 2,679,  $p < 0,001$ ; для женщин лямбда Уилкса: 0,911, F-критерий: 1,669,  $p < 0,05$ . Межгрупповые различия по второй канонической переменной статистически незначимы в обоих случаях. Признаки, которые имеют наибольшие по модулю стандартизованные коэффициенты, вносят наибольший вклад в разделение индивидов по морфофункциональным признакам и характеризуют особенности телосложения группы участников исследования с тем или иным генотипом (табл. 8).



Результаты канонического дискриминантного анализа комплекса морфофункциональных признаков по генотипам локуса rs4680 гена *COMT*

Морфо- функциональные признаки	Стандартизованные коэффициенты канонических переменных (К)			
	Мужчины		Женщины	
	К1	К2	К1	К2
Масса тела	-0,90	0,48	-1,60	-0,89
Длина тела	-0,25	1,93	-0,66	1,36
Обхват бёдер	1,52	-0,35	0,89	1,46
Жировая складка под лопаткой	-0,66	0,54	-0,75	0,12
Жировая складка на предплечье	0,48	-0,40	0,60	0,32
Жировая складка на голени	-0,46	0,02	0,54	-0,21
Фазовый угол	0,35	-0,16	0,46	-1,18
Скелетно- мышечная масса	0,35	-1,26	1,10	-0,28
Удельный обмен веществ	0,29	1,53	-0,71	1,62
Доля суммарной изменчивости	0,73	1,00	0,80	1,00
<b>Средние значения канонических переменных для разных генотипов локуса rs4680 гена <i>COMT</i></b>				
<b>Генотип</b>	<b>К1</b>	<b>К2</b>	<b>К1</b>	<b>К2</b>
A/A	0,03	0,33	0,03	-0,24
A/G	0,24	-0,12	0,21	0,09
G/G	-0,54	-0,09	-0,47	0,06

На рисунках 8-9 графически представлены результаты канонического дискриминантного анализа для мужской выборки. Первая каноническая переменная противопоставляет носителей гомозиготного генотипа G/G (A-) носителям генотипов A/A и A/G (генотипы A+). На отрицательном полюсе изменчивости первой канонической переменной находятся мужчины с генотипом G/G, для которых характерны следующие особенности телосложения: сравнительно большие значения жировых складок под

лопаткой и на голени, пониженные значения фазового угла, одного из показателей уровня метаболической активности организма, и относительно невысокие значения скелетно-мышечной массы тела при повышенной общей массе тела. Низкие значения фазового угла косвенно свидетельствуют о невысоком уровне метаболизма и пониженной физической активности человека.

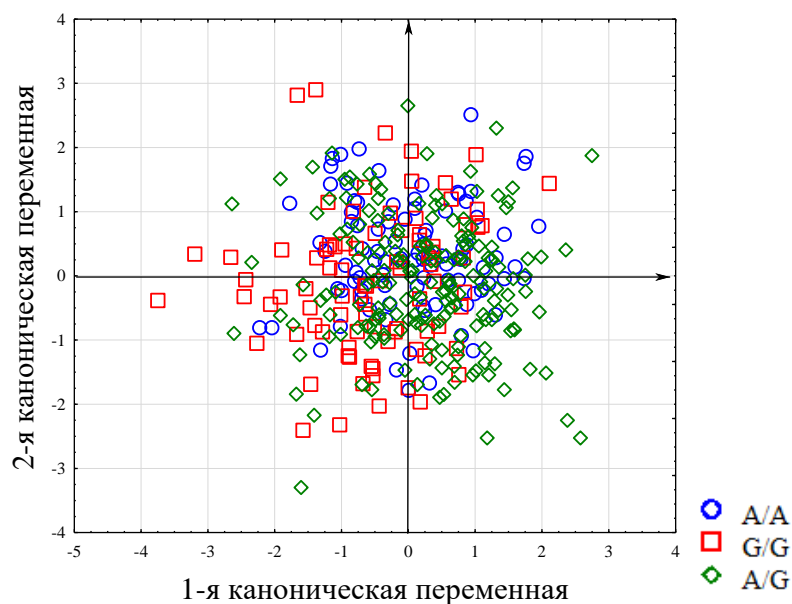


Рис. 8. Расположение индивидуальных значений канонических переменных для мужчин – носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*

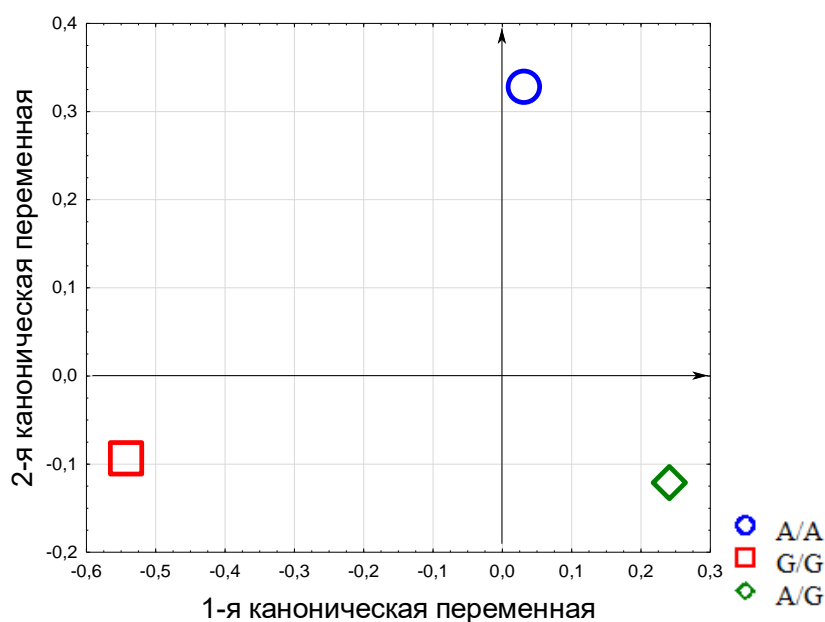


Рис. 9. Расположение средних значений канонических переменных для мужчин – носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*

Рисунки 10 и 11 иллюстрируют межгрупповые различия для женской выборки. Первая каноническая переменная, как и в случае выборки мужчин, противопоставляет носителей гомозиготного генотипа G/G индивидам с генотипами A/A и A/G. На отрицательном полюсе изменчивости первой канонической переменной находятся женщины с генотипом G/G, для которых в сравнении с носительницами двух других генотипов характерны относительно невысокие значения скелетно-мышечной массы тела при повышенной общей массе тела, высокие значения толщины жировой складки под лопаткой при пониженных значениях жировых складок на конечностях (предплечье и голени), а также невысокие значения фазового угла. Повышенное жиросотложение на корпусе в сочетании с пониженным на конечностях позволяет говорить о трункальном типе жиросотложения женщин с генотипом G/G. Для обладательниц гетерозиготного генотипа A/G, графически находящихся на положительном полюсе изменчивости, напротив, характерна тенденция к экстремитальному типу жиросотложения – повышенное жиросотложение на конечностях. У женщин с генотипом A/G при пониженной общей массе тела и низких значениях кожно-жировой складки под лопаткой наблюдается хорошее развитие скелетно-мышечного компонента телосложения (табл. 8, рис 10–11).

Различия между обладателями генотипов A/G и G/G в группах мужчин и женщин составляют около 0,7 среднеквадратичного отклонения, что сопоставимо с величиной в 4,2 см для длины тела (среднеквадратичное отклонение по длине тела 6 см). Применение многомерного анализа подтвердило и дополнило полученный в ходе дисперсионного анализа комплекс морфофункциональных особенностей, характерных для носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*. Мужчины и женщины с генотипом G/G обладают относительно большей массой тела с пониженной скелетно-мышечной массой и сниженным уровнем метаболизма по сравнению с носителями других генотипов локуса rs4680 гена *COMT*.

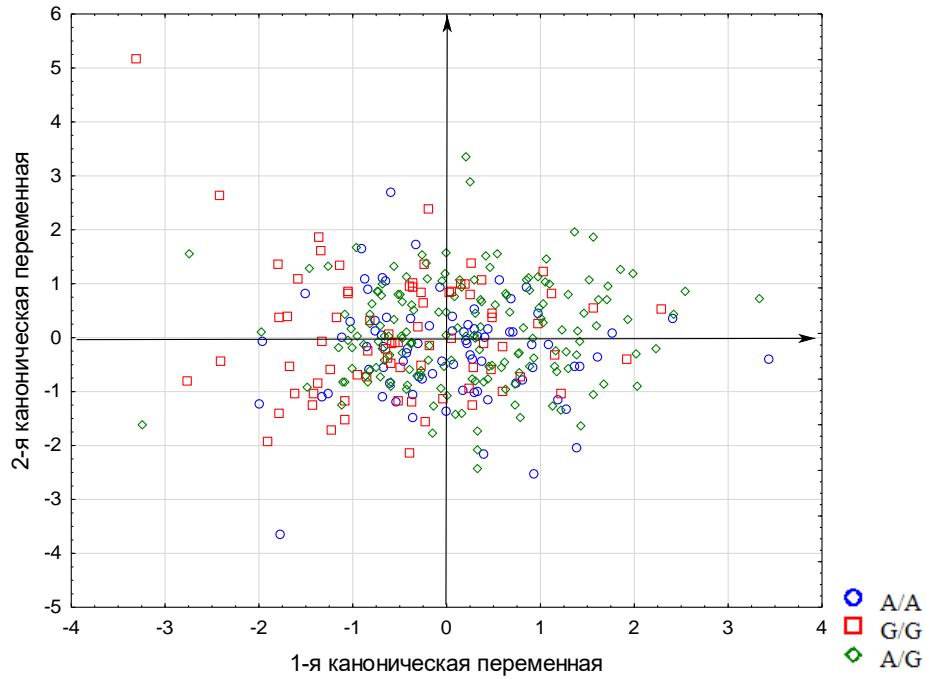


Рис. 10. Расположение индивидуальных значений канонических переменных для женщин – носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*

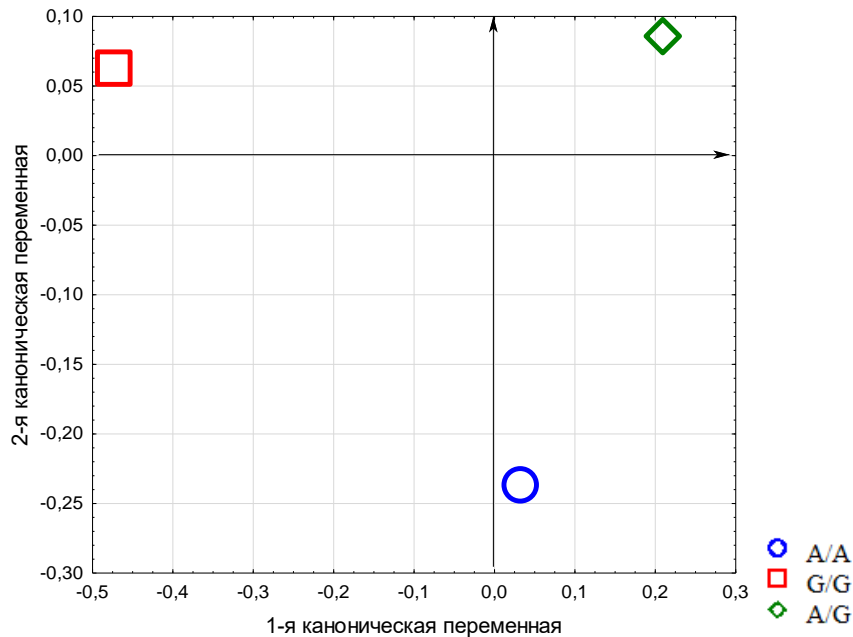


Рис. 11. Расположение средних значений канонических переменных для женщин – носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*

На следующем этапе исследования для изучения динамики уровня удельного обмена веществ в зависимости от изменений ИМТ в женской выборке был проведен регрессионный анализ. Анализ проведен в среде

программирования R при помощи системного пакета stats. Была проведена линейная регрессия методом наименьших квадратов, в результате чего было получено следующее уравнение линейной регрессии:

$$\text{Удельный обмен веществ} = 923,62 - 3,18 \cdot \text{ИМТ}.$$

F-критерий: 10,47; скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$ : 0,023, р-значение: 0,0013. На рисунке 12 проиллюстрирована обнаруженная взаимосвязь: при увеличении ИМТ у женщин значения удельного обмена веществ уменьшаются.

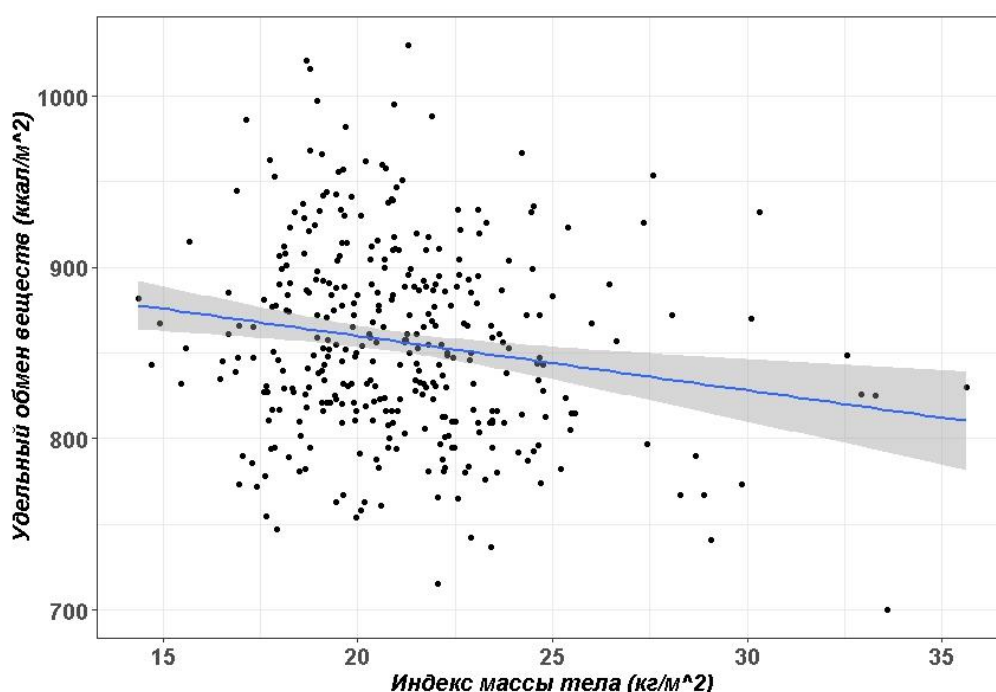


Рис. 12. Регрессионная модель взаимосвязи индекса массы тела и удельного обмена веществ в группе женщин

Весьма интересные результаты были получены при более детальном регрессионном анализе с разделением женской выборки на носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT* и графическим представлением результатов в виде двух кривых LOESS: одна – для генотипа A– (G/G), другая кривая для генотипов A+ (A/A и A/G). LOESS (англ. locally estimated scatterplot smoothing; локально взвешенное сглаживание диаграмм рассеяния) – наиболее распространённый метод локальной регрессии, который сочетает подход линейной регрессии методом наименьших квадратов с гибкостью нелинейной регрессии и позволяет более точно оценить тенденции. Это преимущественно

графический метод, так как напрямую нового уравнения регрессии он не создаёт, тем не менее, это очень информативный метод с точки зрения визуализации данных (Garimella, 2017).

На рисунке 13 представлена регрессионная модель взаимосвязи удельного обмена веществ и ИМТ в группе женщин с разными генотипами локуса rs4680 гена *COMT* и регрессионные линии LOESS. Серым цветом на рисунках 12 и 13 выделены 95% доверительные интервалы. В результате применения локальной регрессии оказалось, что именно у носителей генотипа G/G (A-) наблюдается значительное снижение уровня удельного обмена при достижении избыточной массы тела (статус «предожирения»), в то время как у носителей генотипов A/A и A/C показатели обмена веществ остаются относительно стабильными. Наличие аллеля G обычно связывают с пониженным уровнем дофамина в организме человека (Stein et al., 2006). Полученная закономерность не была ранее описана в научной литературе и представляет определённый интерес для специалистов в области антропогенетики.

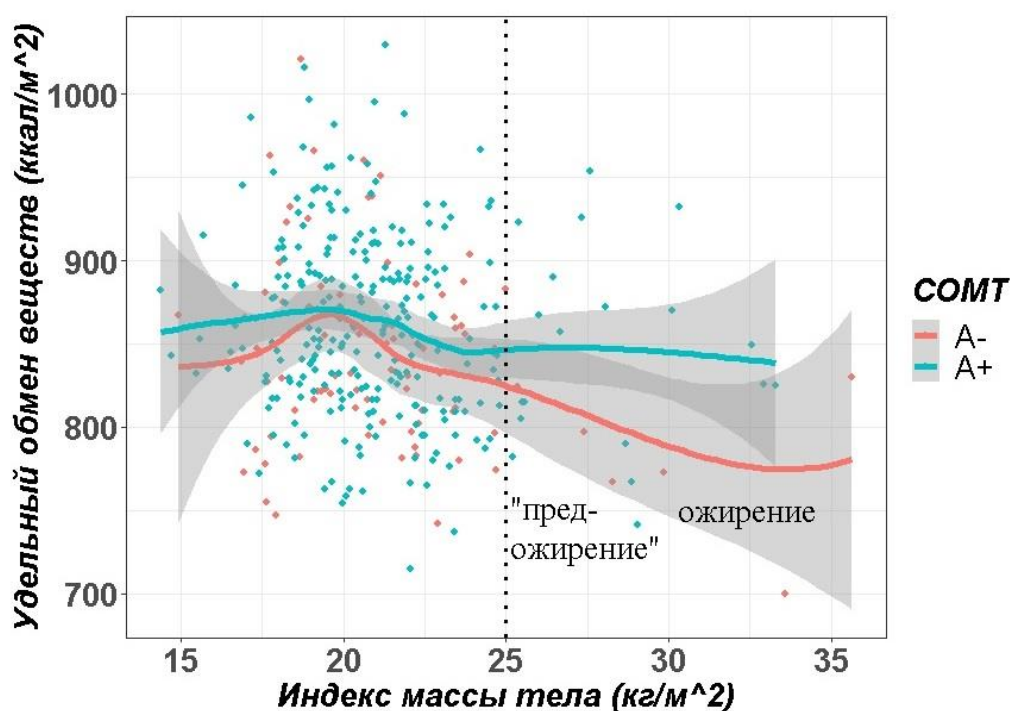


Рис. 13. Регрессионная модель взаимосвязи индекса массы тела и удельного обмена веществ в группе женщин с разными генотипами локуса rs4680 гена *COMT*

### 3.1.2. Полиморфизм гена дофаминового транспортёра (локус DAT1-VNTR) в связи с морфофункциональными признаками

На первом этапе поиска ассоциаций локуса DAT1 с различными морфофункциональными характеристиками были проанализированы частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса DAT1 в изученной выборке мужчин и женщин. Частоты приведены в таблице 9. Полученные частоты встречаемости аллелей соответствуют данным, известным для европейских популяций, в частности для русских и мордвы (база данных ALFRED, <http://alfred.med.yale.edu>). В настоящей выборке встретились варианты от семи до одиннадцати повторов, каждый из которых состоит из 40 п.н. Наиболее распространёнными оказались аллели 10 (75,6%) и 9 (23,6%), как и в других европейских популяциях (Суходольская и др., 2014; Vandenberg et al., 1992). Как и в работах других исследователей, индивиды были сгруппированы по наличию/отсутствию аллеля 9, присутствие которого, как правило, связывают со снижением концентрации переносчика дофамина и увеличением уровня дофамина в пресинаптической щели (Heinz et al., 2000; Fuke et al., 2001; Mill et al., 2002; VanNess et al., 2005).

Таблица 9

Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса DAT1-VNTR

Генотип	N=639	Частота встречаемости	Аллель	N=1277	Частота встречаемости
10/10	359	0,562	11	6	0,005
10/11	5	0,008	10	966	0,756
9/10	240	0,376	9	302	0,236
9/9	30	0,047	8	2	0,002
8/9	1	0,002	7	1	0,001
7/10	2	0,003			
8/10	1	0,002			
9/11	1	0,002			
9+ (9/10, 9/9, 8/9, 9/11)	272	0,426			
9- (10/10, 10/11, 7/10, 8/10)	367	0,574			

На следующем этапе исследования были проанализированы частоты встречаемости трёх самых часто встречающихся генотипов локуса DAT1 в группах обследованных с разным индексом массы тела. Группы по значениям ИМТ выделены согласно общепринятой градации ВОЗ (Пороговое значение ИМТ в соответствии со стандартами ВОЗ, [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/mn\\_survey\\_19-cut-off-for-bmi-according-to-who-standards/#id=32083](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/mn_survey_19-cut-off-for-bmi-according-to-who-standards/#id=32083)). На рисунке 14 видно, что носительниц генотипов с пониженной экспрессией локуса DAT1 – 9/9 и 9/10 (генотипы 9+) в процентном отношении больше среди женщин с избыточной массой тела и ожирением ( $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами некоторых учёных (Гафаров и др., 2012; Bieliński et al., 2017). Аналогичные результаты были получены в мужской выборке ( $p < 0,05$ ): в группе мужчин с избыточной массой тела и ожирением 53,6% индивидов являются носителями генотипов 9+ (37 человек из 69), в то время как среди мужчин с нормальной массой тела доля людей с генотипами 9+ составляет 38,4% (83 человека из 216), а в группе мужчин с недостаточной массой тела – 29,2% (7 человек из 24).

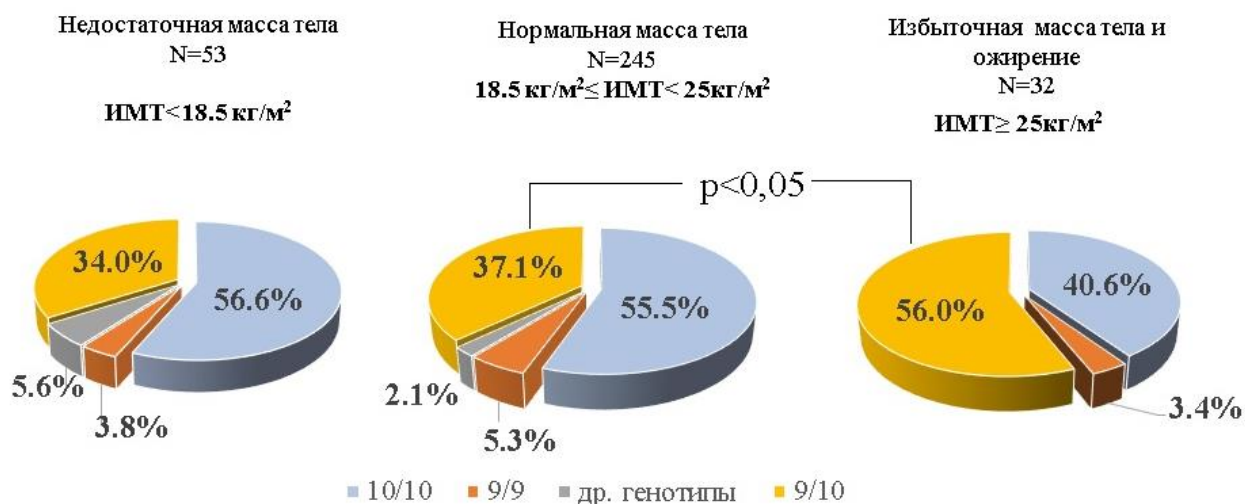


Рис. 14. Частоты встречаемости генотипов локуса DAT1-VNTR в подгруппах с разным индексом массы тела (ИМТ) у женщин

Статистически значимые межгрупповые различия морфофункциональных характеристик у носителей разных генотипов локуса



гена дофаминового транспортёра представлены в таблице 10. С помощью критерия Манна-Уитни были выявлены значимые различия по нескольким морфофункциональным признакам у мужчин и женщин с разными генотипами локуса DAT1. Данные, представленные в таблице 10, демонстрируют, что для мужчин с генотипами 9+ статистически значимо выше средние значения жировых складок на трицепсе, животе и на голени, чем у носителей генотипов 9-. У женщин-носительниц аллеля 9 более высокие значения индекса массы тела, общей и жировой массы тела, обхвата бёдер, тощей массы и массы воды в организме (табл. 10). На рисунках 15 и 16 представлены средние значения ИМТ и жировой массы тела у женщин с генотипами 9+ и 9- локуса DAT1-VNTR.

Таблица 10

Морфофункциональные характеристики носителей различных генотипов локуса DAT1-VNTR

Показатели телосложения	9+ (9/10, 9/9, 8/9, 9/11)	9- (10/10, 10/11, 7/10, 8/10)	р значение
	M±m	M±m	
	Мужчины		
	N=127	N=182	
Жир. складка на трицепсе, мм	11,51±0,61	10,12±0,37	0,016
Жир. складка на животе, мм	18,47±1,09	15,91±0,84	0,034
Жир. складка на голени, мм	13,92±0,56	12,14±0,39	0,014
	Женщины		
	N=145	N=185	
Масса тела, кг	58,66±0,87	55,84±0,63	0,020
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,73±0,31	20,83±0,21	0,046
Обхват бёдер, см	96,13±0,63	93,88±0,47	0,008
Жировая масса, кг	16,03±0,59	14,34±0,44	0,035
Тощая масса, кг	43,03±0,41	41,66±0,27	0,046
Масса воды, кг	31,50±0,30	30,49±0,20	0,045

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения.

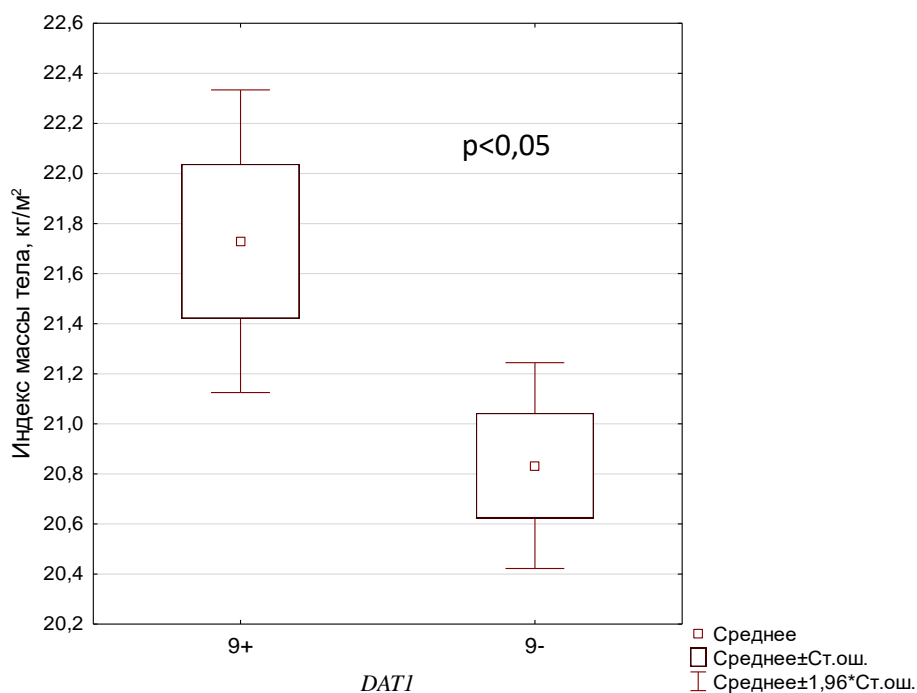


Рис. 15. Средние значения и доверительные интервалы (95%) индекса массы тела у женщин с различными генотипами локуса DAT1-VNTR

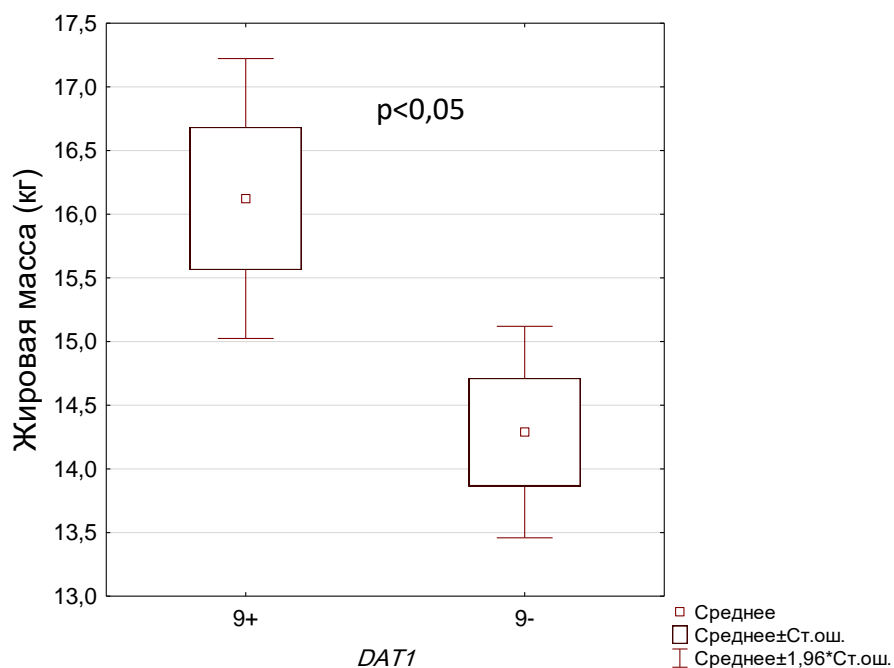


Рис. 16. Средние значения и доверительные интервалы (95%) жировой массы тела у женщин с различными генотипами локуса DAT1-VNTR

После применения одномерного метода анализа данных был проведён канонический дискриминантный анализ, для которого были отобраны

индивиды с генотипами 9/9, 9/10 и 10/10, так как носителей других генотипов в выборке слишком мало для данного вида анализа (см табл. 9). В мужской выборке канонический дискриминантный анализ морфофункциональных признаков не выявил статистически значимых межгрупповых различий для носителей разных генотипов локуса DAT1-VNTR. Для женщин результаты применения многомерного метода анализа данных также оказались статистически незначимы: лямбда Уилкса: 0,917, F-критерий: 1,509,  $p > 0,05$ , однако они подтверждают те же тенденции, что были выявлены в результате применения одномерного статистического анализа. Первая каноническая переменная описывает 74% изменчивости (табл. 11). У гомозигот 9/9, которые располагаются на положительном полюсе изменчивости (рис. 17–18), больше обхват бёдер и общая масса тела при меньших значениях толщины жировой складки на животе. Напротив, носители генотипа 10/10, графически расположенные на отрицательном полюсе изменчивости, обладают относительно узким обхватом бедер и более высоким показателем абдоминального жираотложения при сравнительно меньшей массе тела, чем у женщин с двумя другими генотипами (см. табл. 11). На рисунке 17 представлены индивидуальные значения канонических переменных, а на рисунке 18 представлены средние значения канонических переменных для женщин с разными генотипами локуса DAT1-VNTR.

Полученные ассоциации в результате применения одномерного и многомерного статистических методов согласуются с известными данными, о связи набора избыточной массы тела с повышенной концентрацией дофамина при пониженном содержании в организме белка дофаминового транспортёра DAT1. Эти результаты были получены как на мужских, так и на женских выборках (Heinz et al., 2000; Гафаров и др., 2012; Sikora et al., 2013; Bieliński et al., 2017).

Результаты канонического дискриминантного анализа комплекса морфофункциональных признаков по генотипам локуса DAT1-VNTR

Морфо- функциональные признаки	Стандартизованные коэффициенты канонических переменных (К)	
	Женщины	
	К1	К2
Масса тела	0,29	2,27
Длина тела	0,00	-0,50
Обхват бёдер	0,79	-2,04
Жировая складка под лопаткой	0,20	0,21
Жировая складка на животе	-0,79	-0,61
Жировая складка на голени	-0,34	0,39
Фазовый угол	-0,14	0,57
Удельный обмен веществ	0,14	-0,71
Доля суммарной изменчивости	<b>0,74</b>	<b>1,00</b>
<b>Средние значения канонических переменных для разных генотипов локуса DAT1-VNTR</b>		
Генотип	К1	К2
10/10	-0,22	-0,05
9/10	0,22	0,14
9/9	0,60	-0,51

Отсутствие статистически значимых различий по результатам применения канонического дискриминантного анализа может объясняться сравнительно небольшим числом индивидов с генотипом 9/9 в выборке: всего 17 мужчин и 16 женщин. Возможно, при расширении выборки полученные тенденции станут статистически значимыми.

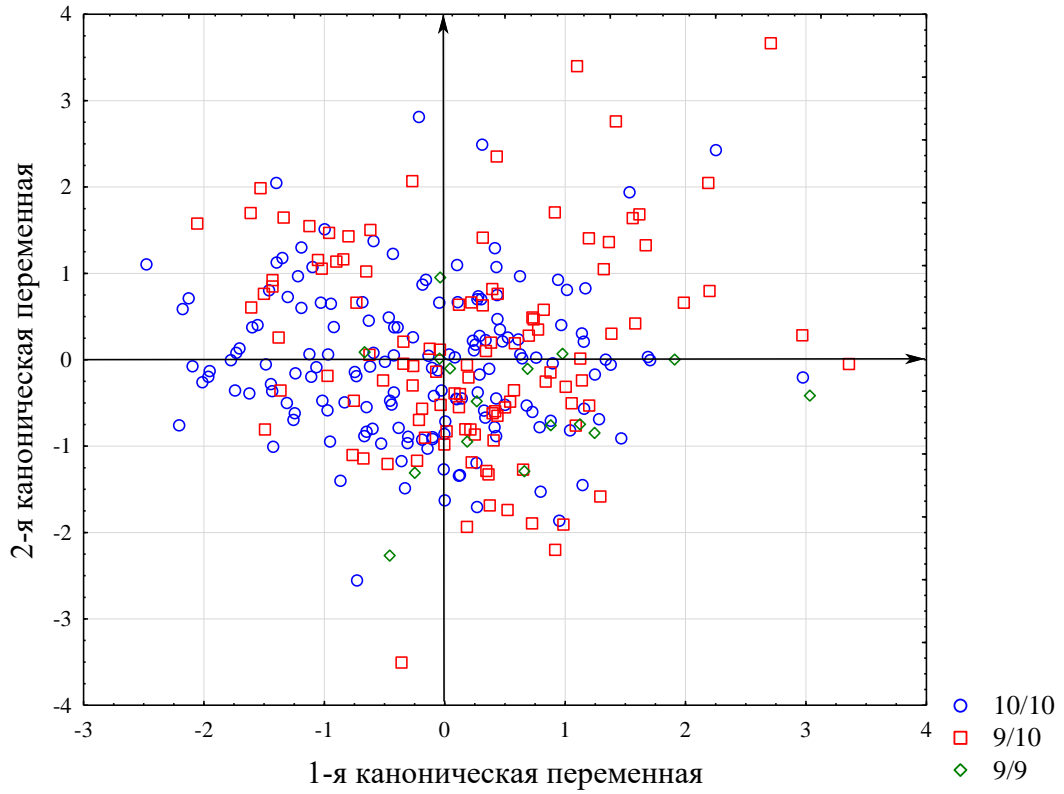


Рис. 17. Расположение индивидуальных значений канонических переменных для женщин – носителей различных генотипов локуса DAT1-VNTR

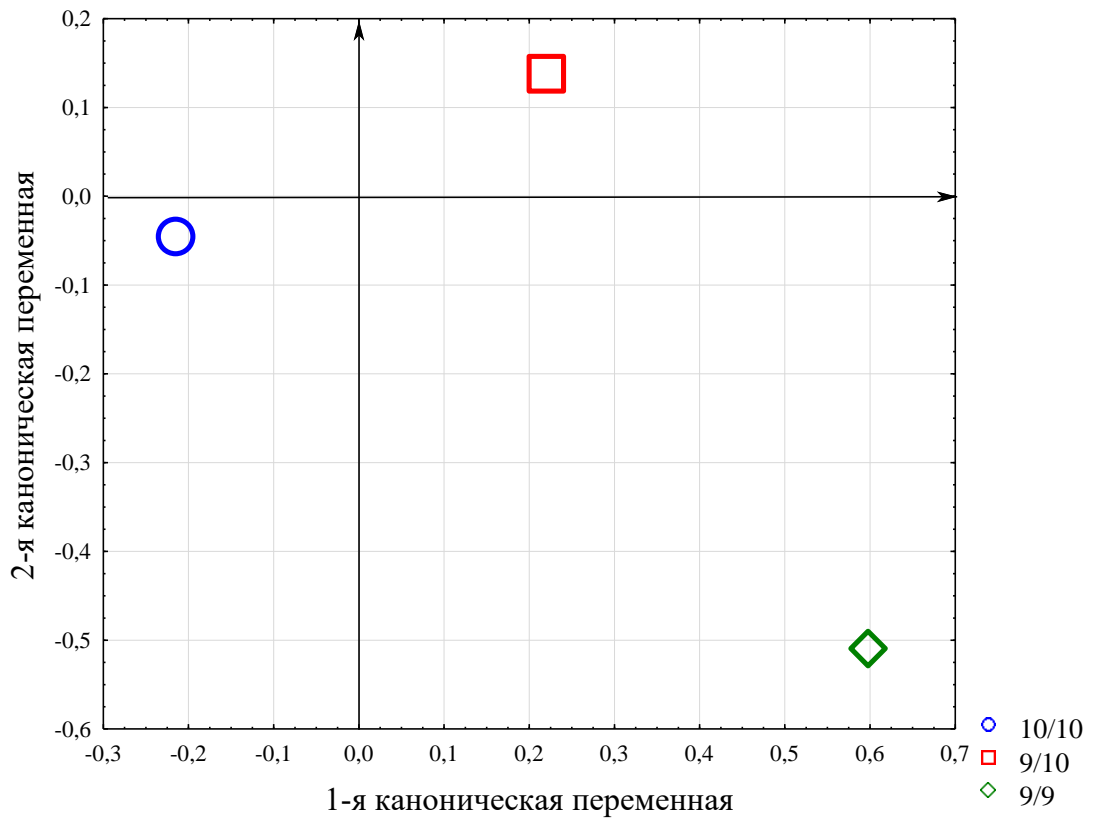


Рис. 18. Расположение средних значений канонических переменных для женщин – носителей различных генотипов локуса DAT1-VNTR

### 3.1.3. Полиморфизм гена дофаминового рецептора второго типа (локус *DRD2* rs1800497) в связи с морфофункциональными признаками

Частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *DRD2* по однонуклеотидному полиморфизму rs1800497 в данном гене представлены в таблице 12. В целом они соответствуют данным, известным для русских и европейских популяций, в которых также чаще встречается аллель A2 (частоты встречаемости от 0,730 до 0,917) (база данных ALFRED, <http://alfred.med.yale.edu>). В изученной выборке было выявлено неравномерное распределение частот аллелей A1 и A2 (0,232 и 0,768 соответственно). Для статистического анализа генотипы были сгруппированы по уровню экспрессионной активности: A1+ (A1/A1 и A1/A2) и A1– (A2/A2): по наличию аллеля A1, у носителей которого, согласно источникам литературы, повышена концентрация дофамина в мозге (Savitz et al., 2013).

Таблица 12

Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса rs1800497 гена *DRD2*

Генотип	N=684	Частота встречаемости	Аллель	N=1368	Частота встречаемости
A1/A1	20	0,292	A1	317	0,232
A1/A2	277	0,405	A2	1051	0,768
A2/A2	387	0,566			
A1+ (A1/A1, A1/A2)	297	0,434			
A1– (A2/A2)	387	0,566			

При разбиении выборки на подгруппы согласно значениям индекса массы тела было выявлено, что среди женщин со значениями ИМТ, превышающими 25 кг/м<sup>2</sup>, значимо чаще встречаются носительницы гомозиготного генотипа A2/A2 (A1–), чем в группе с нормальными значениями ИМТ: 28 индивидов, что составило 77,8% от всех женщин с

высокими значениями ИМТ ( $p < 0,05$ ). Диаграммы распределения частот встречаемости представлены на рисунке 19.

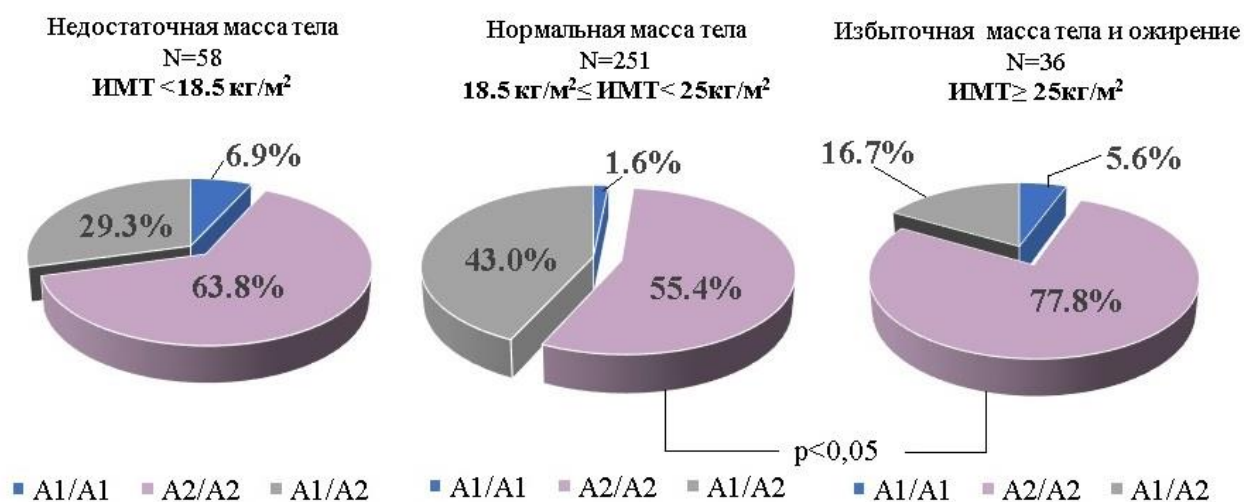


Рис. 19. Частоты встречаемости генотипов локуса локуса rs1800497 гена *DRD2* в подгруппах с разным индексом массы тела (ИМТ) у женщин

Полученные результаты не согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что скорее обладатели генотипа A1/A1 более склонны к набору жировой массы тела (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011; Obregón et al., 2017; Obregón et al., 2022).

С помощью непараметрического критерия Манна-Уитни было выявлено, что как мужчины, так и женщины с генотипом A1– (то есть гомозиготным генотипом A2/A2) имеют ниже значения показателей уровня метаболизма – фазового угла и показателя обмена веществ (у мужчин – основного, а у женщин удельного обмена веществ) по сравнению с носителями генотипов A1+ (A1/A1 и A1/A2). У женщин с генотипом A1– (A2/A2) в выборке ещё и более высокие значения индекса ожирения и жировой массы тела в сравнении с носителями генотипа A1+. Значения морфофункциональных признаков у носителей разных генотипов локуса гена дофаминового рецептора D2 представлены в таблице 13.

Морфофункциональные характеристики носителей различных генотипов  
локуса rs1800497 гена *DRD2*

Показатели телосложения	A1+ (A1/A1, A1/A2) M±m	A1- (A2/A2) M±m	р значение
	Мужчины		
	N=156	N=183	
Масса тела, кг	71,78±0,96	71,73±1,02	0,604
Фазовый угол, градусы	7,72±0,07	7,46±0,05	0,013
Жировая масса тела, кг	11,34±0,53	12,22±0,59	0,703
Активная клеточная масса, кг	36,90±0,43	35,64±0,39	0,045
Скелетно-мышечная масса, кг	33,70±0,32	32,77±0,30	0,046
Основной обмен веществ, ккал	1781,85±13,69	1742,18±12,41	0,045
	Женщины		
	N=141	N=204	
Масса тела, кг	55,92±0,68	58,07±0,75	0,162
Индекс ожирения	26,84±0,23	27,72±0,27	0,039
Фазовый угол, градусы	6,99±0,06	6,82±0,05	0,018
Жировая масса, кг	13,96±0,47	16,03±0,51	0,020
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	872,13±4,74	855,40±3,91	0,009

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения.

У мужчин с генотипом A1– выше значения обхвата бёдер (97,76 см), чем у мужчин с генотипами A1+ (96,45 см), однако это различие статистически незначимо (p=0,140); также у мужчин с генотипом A1– ниже значения скелетно-мышечной и активной клеточной массы тела (табл. 13; рис. 20–21). У мужчин с генотипом A1– выше значения жировой массы тела, чем у индивидов с другими генотипами, p=0,703 (табл. 13). На рисунках 20 и 21 представлены различия значений скелетно-мышечной массы и фазового угла у мужчин с разными генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*.



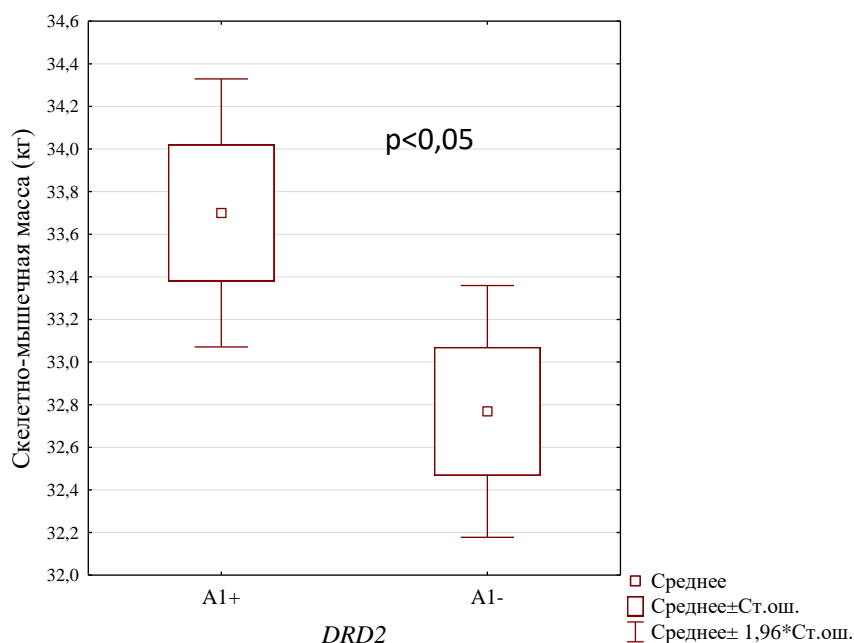


Рис. 20. Средние значения и доверительные интервалы (95%) скелетно-мышечной массы у мужчин с разными генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*

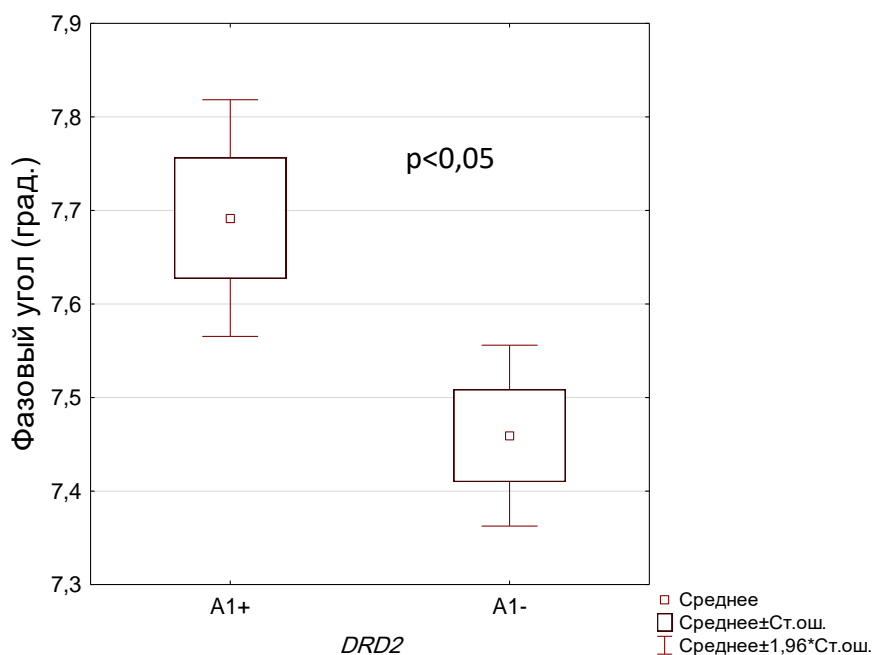


Рис. 21. Средние значения и доверительные интервалы (95%) фазового угла у мужчин с разными генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*

Рисунки 22 и 23 иллюстрируют статистически значимые различия показателей жировой массы тела и удельного обмена веществ у носителей разных генотипов локуса rs1800497 гена дофаминового рецептора D2 в женской выборке. У женщин с генотипом A1– выше значения общей массы

тела ( $p=0,162$ ), жировой массы тела и индекса ожирения ( $p<0,05$ ) при более низких значениях, чем у носительниц генотипов A1+, фазового угла и удельного обмена веществ,  $p<0,05$  (табл. 13).

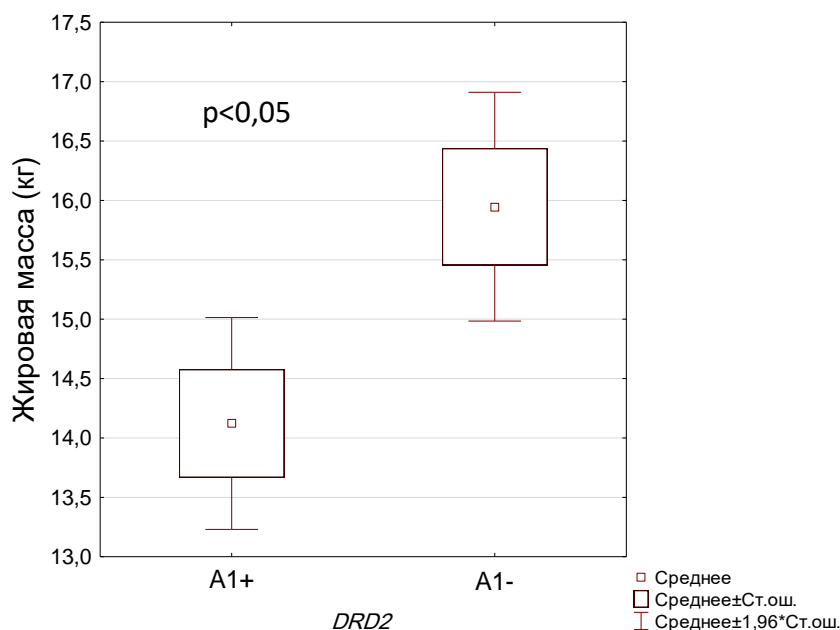


Рис. 22. Средние значения и доверительные интервалы (95%) жировой массы тела у женщин с разными генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*

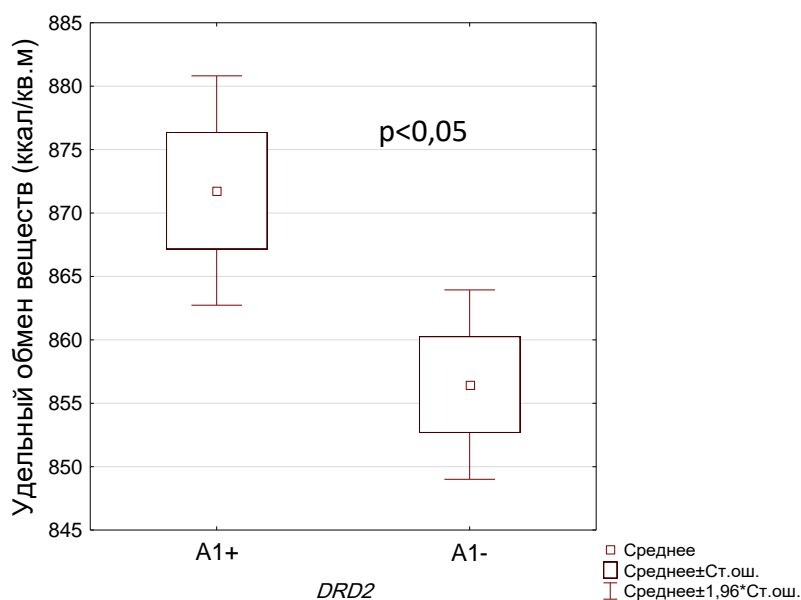


Рис. 23. Средние значения и доверительные интервалы (95%) удельного обмена веществ у женщин с разными локуса rs1800497 гена *DRD2*

На следующем этапе исследования был применён многомерный метод – канонический дискриминантный анализ, результаты которого в целом

подтверждают результаты применения одномерных методов, однако их морфологическая интерпретация оказалась несколько сложнее. Для женщин результаты канонического дискриминантного анализа комплекса морфофункциональных признаков оказались статистически незначимы (лямбда Уилкса: 0,955, F-критерий: 0,864,  $p=0,612$ ). А молодые мужчины – носители разных генотипов локуса rs1800497 гена *DRD2* статистически значимо «разделились» по комплексу морфофункциональных признаков (лямбда Уилкса: 0,890, F-критерий: 2,363,  $p<0,05$ ). Результаты канонического дискриминантного анализа для мужчин представлены в таблице 14. Первая каноническая переменная описывает 82% изменчивости. На положительном полюсе изменчивости находятся мужчины с гомозиготным генотипом A2/A2, которые характеризуются (в сравнении с носителями генотипов A1+) при меньшей длине и большей массе тела большим обхватом бёдер, меньшими значениями показателя метаболизма (удельного обмена веществ) и меньшей толщиной жировых складок под лопаткой и на голени (табл. 14). Расположение индивидуальных и средних значений канонических переменных для выборки мужчин представлено на рисунках 24 и 25.

Для женщин, хоть эти результаты и статистически незначимы, прослеживаются схожие тенденции, что и для мужчин. Первая каноническая переменная описывает 87% изменчивости. Носительницы генотипа A2/A2, которые находятся на отрицательном полюсе изменчивости, имеют более широкие бёдра при более высокой жировой массе, меньшей длине тела и меньшей общей массе тела, а также имеют пониженные значения удельного обмена веществ (свидетельствующих о более низких уровнях метаболизма), чем женщины с генотипами A1/A1 и A1/A2 (табл. 14). Как и мужчины с генотипом A2/A2, женщины с таким же генотипом имеют меньшие по величине жировые складки под лопаткой и на голени, чем обследованные индивиды, имеющие генотипы A1/A1 и A1/A2 (табл. 14).

На рисунке 26 проиллюстрировано взаимное расположение индивидуальных значений канонических переменных для женщин с разными

генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*, а на рисунке 27 – средних значений. Полученные результаты не согласуются с данными других исследователей. На примере детских и взрослых выборок показано, что именно носители аллеля A1 предрасположены к эмоциональному перееданию, потреблению высококалорийной пищи и, как следствие, набору избыточной массы тела (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011; Obregón et al., 2017; Obregón et al., 2022).

Таблица 14

Результаты канонического дискриминантного анализа комплекса морфофункциональных признаков в группах мужчин и женщин с разными генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*

Морфо- функциональные признаки	Стандартизованные коэффициенты канонических переменных (К)			
	К1	К2	К1	К2
	Мужчины		Женщины	
Масса тела	0,42	1,35	0,80	2,52
Длина тела	-1,24	-0,45	0,63	-0,94
Обхват бёдер	1,34	-0,52	-0,84	-0,19
Жировая складка под лопаткой	-0,57	-0,70	0,56	-1,02
Жировая складка на предплечье	0,14	-0,58	0,00	0,11
Жировая складка на голени	-0,40	1,10	0,13	-0,25
Жировая масса	-0,62	-0,85	-0,75	-1,01
Удельный обмен веществ	-0,79	-0,87	0,69	0,06
Доля суммарной изменчивости	0,82	1,00	0,87	1,00
<b>Средние значения канонических переменных для разных генотипов локуса rs1800497 гена <i>DRD2</i></b>				
Генотип	К1	К2	К1	К2
A1/A1	-0,33	-0,82	0,22	-0,45
A1/A2	-0,34	0,06	0,24	0,03
A2/A2	0,29	0,00	-0,17	0,00

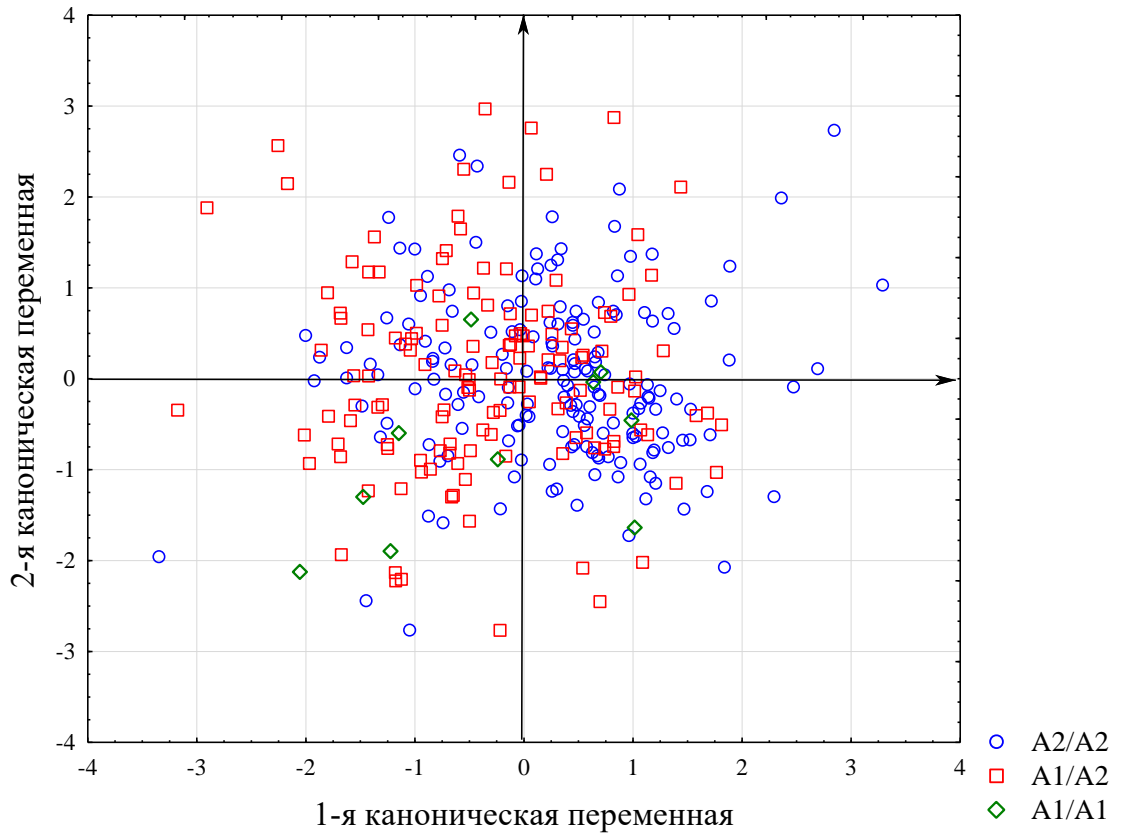


Рис. 24. Расположение индивидуальных значений канонических переменных для мужчин – носителей различных генотипов локуса rs1800497 гена *DRD2*

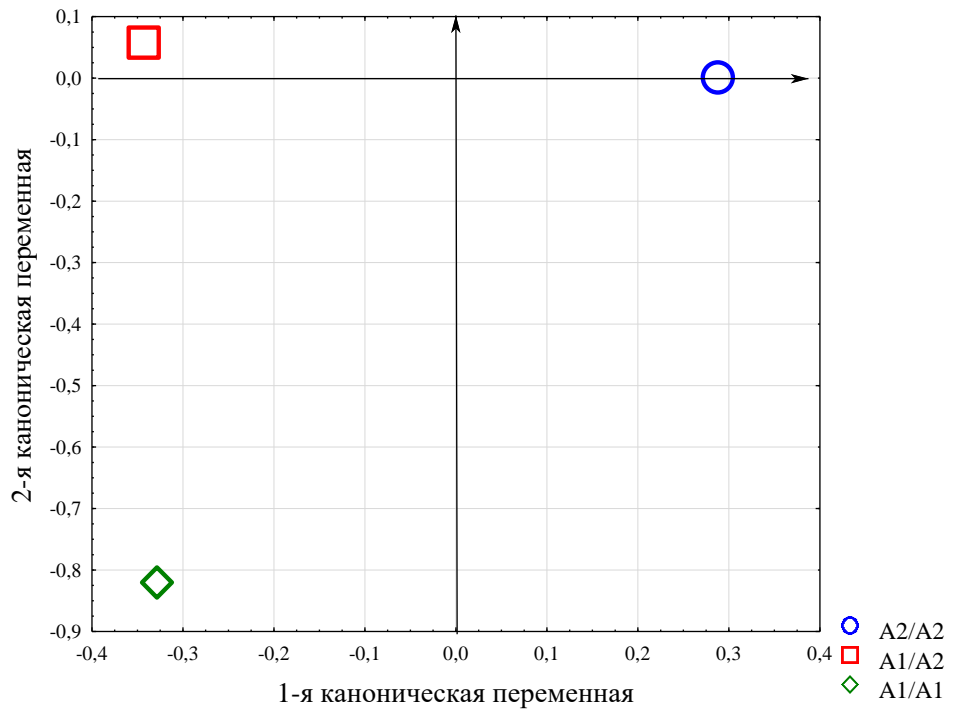


Рис. 25. Расположение средних значений канонических переменных для мужчин – носителей различных генотипов локуса rs1800497 гена *DRD2*

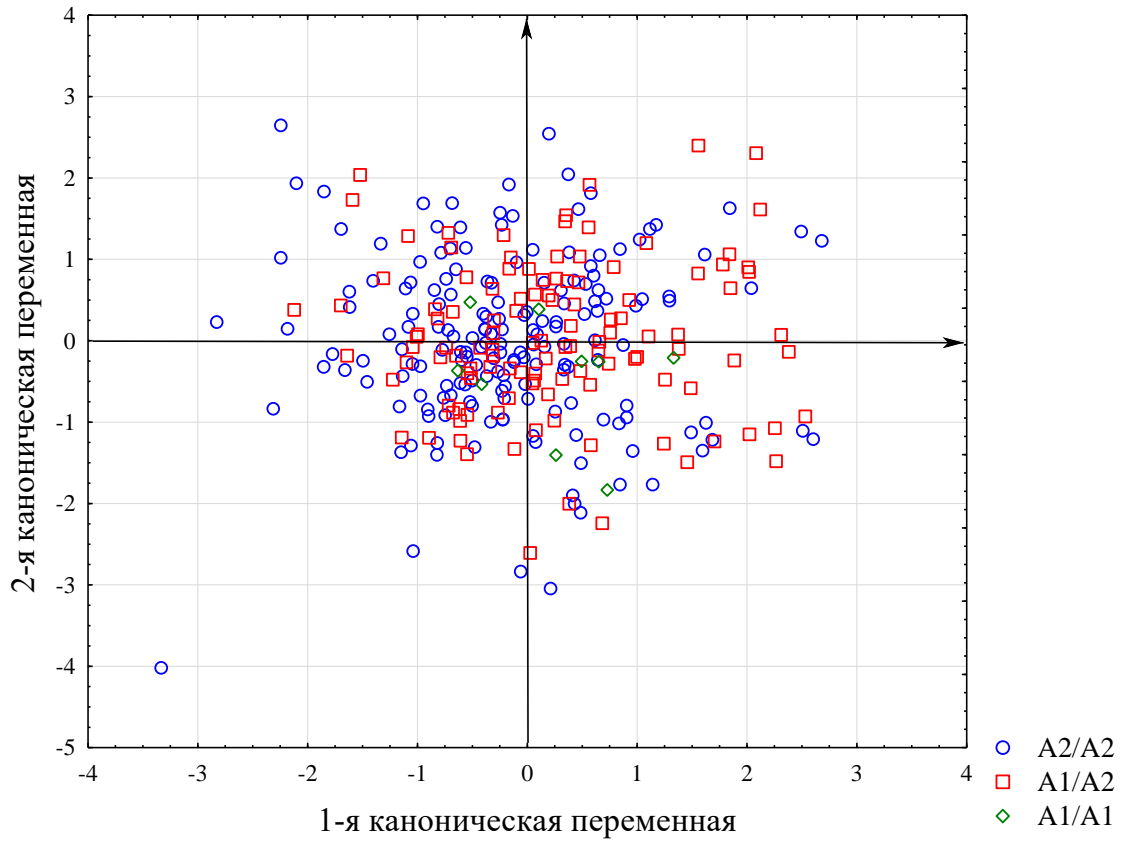


Рис. 26. Расположение средних значений канонических переменных для женщин – носителей различных генотипов локуса rs1800497 гена *DRD2*

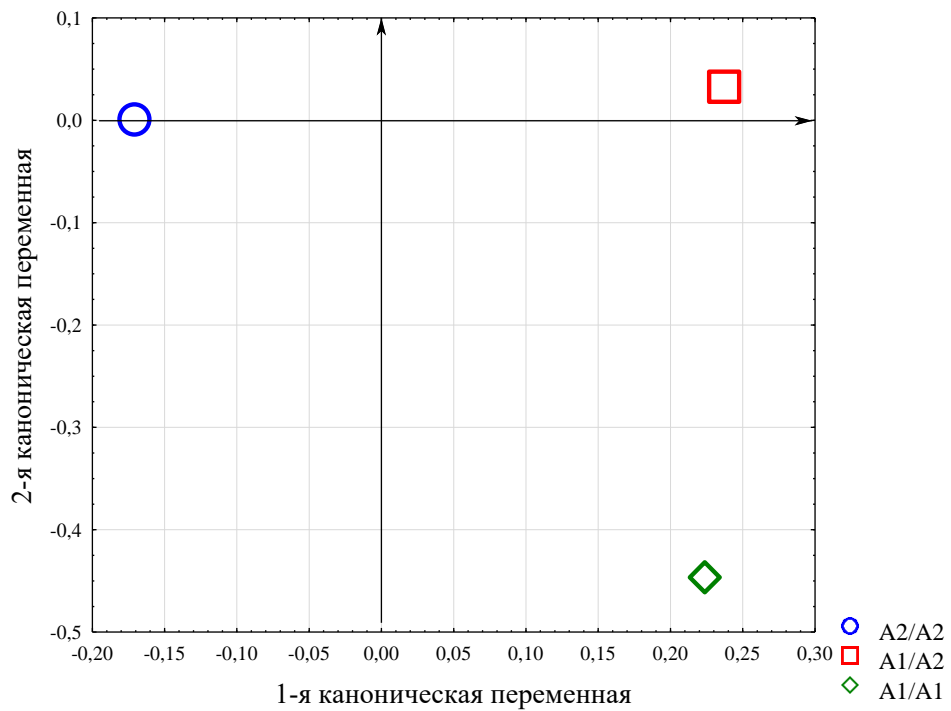


Рис. 27. Расположение средних значений канонических переменных для женщин – носителей различных генотипов локуса rs1800497 гена *DRD2*

### 3.1.4. Полиморфизм гена дофаминового рецептора четвертого типа (локус DRD4 экон III) в связи с морфофункциональными признаками

Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса DRD4 экон III приведены в таблице 15. Они соответствуют известному распределению в российских популяциях по данным других авторов (Rafikova et al., 2020).

Таблица 15

#### Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса DRD4 экон III

Генотип	N=607	Частота встречаемости	Аллель	N=1214	Частота встречаемости
2/2	9	0,015	2	99	0,082
2/3	3	0,005	3	38	0,031
<b>2/4</b>	<b>64</b>	0,105	4	931	0,767
2/5	2	0,003	5	15	0,012
2/7	12	0,020	6	2	0,002
3/3	2	0,003	7	153	0,126
3/4	28	0,046	8	9	0,007
3/7	3	0,005	9	1	0,001
<b>4/4</b>	<b>356</b>	0,555			
4/5	8	0,013			
4/6	2	0,003			
<b>4/7</b>	<b>112</b>	0,185			
4/8	5	0,008			
5/7	5	0,008			
7/7	8	0,013			
7/8	4	0,007			
7/9	1	0,002			
4+ (2/4, 3/4, 4/4, 4/5, 4/6, 4/7, 4/8)	556	0,916			
4- (2/2, 2/3, 2/5, 2/7, 3/3, 3/7, 5/7, 7/7, 7/8, 7/9)	51	0,084			

Для дальнейшего применения одномерного статистического анализа данных участники обследования были сгруппированы по наличию/отсутствию аллеля с четырьмя повторами (группы 4+/4-). По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни для поиска различий в особенностях телосложения мужчин и женщин с разными генотипами локуса DRD4 exon III были получены статистически значимые ассоциации только для трёх признаков у женщин. Результаты анализа представлены в таблице 16. Носительницы генотипов 4- несколько более крупные по тотальным размерам тела (выше значения длины и массы тела, обхвата бёдер), чем носительницы генотипа 4+, разница составляет около двух сантиметров для длины тела и около трёх килограммов для массы тела. ИМТ находится в пределах нормальных значений (табл. 16).

Таблица 16

Морфофункциональные характеристики носителей различных генотипов локуса DRD4 exon III

Показатели телосложения	4+	4-	р значение
	M±m	M±m	
	Женщины		
	N=266	N=32	
Длина тела, см	163,38±0,35	165,90±0,11	0,044
Масса тела, кг	56,79±0,58	59,42±1,45	0,019
Обхват бёдер, см	94,55±0,42	96,65±0,12	0,034

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего арифметического значения.

В данном случае можно говорить о весьма косвенном подтверждении описанных другими авторами ассоциаций. В известных данных обычно приводят данные об ассоциации наличия аллеля с семью повторами с избыточной жировой массой из-за склонности к потреблению богатой жирами пищи (Silveira et al., 2014; Silveira et al., 2018). В нашем диссертационном исследовании при разбиении генотипов на подгруппы по наличию/отсутствию аллеля 7 в женской выборке не было выявлено никаких значимых различий по морфофункциональным показателям. Для мужчин статистически значимых



межгрупповых различий для носителей разных генотипов также найдено не было, как и в некоторых работах других авторов (Paquet et al., 2021). С помощью многомерных методов анализа не удалось выявить устойчивых связей между особенностями телосложения и данным полиморфизмом в группах участников исследования обоих полов, что свидетельствует об устойчивости полученных результатов и об отсутствии связей между VNTR-полиморфизмом в третьем экзоне гена *DRD4* и морфофункциональными особенностями.

### 3.2. Анализ ассоциаций полиморфизма генов серотониновой системы с морфофункциональными особенностями

#### 3.2.1. Полиморфизм гена серотонинового рецептора первого типа А (локус *HTR1A* rs6295) в связи с морфофункциональными признаками

Наблюдаемые частоты встречаемости аллелей С и G в обследованной выборке мужчин и женщин приведены в таблице 17. Они не соответствуют данным других исследователей, изучавшим российское население, где оба аллеля встречались практически с равной частотой: С 0,566; G 0,434 (Бутовская и др., 2015).

Таблица 17

Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса rs6295 гена *HTR1A*

Генотип	N=833	Частота встречаемости	Аллель	N=1666	Частота встречаемости
C/C	86	0,103	C	384	0,230
C/G	212	0,255	G	1282	0,770
G/G	535	0,642			
C+ (C/C, C/G)	298	0,358			
C- (G/G)	535	0,642			

Для анализа различий морфофункциональных признаков у носителей разных генотипов локуса rs6295 гена серотонинового рецептора 1А генотипы были сгруппированы по присутствию/отсутствию аллеля С, который по

данным других авторов уменьшает транскрипцию гена *HTR1A* и содержание рецептора 1A в организме человека (Lemondé et al., 2003). Значения морфофункциональных признаков, по которым были выявлены статистически значимые различия у носителей генотипов C+ и C– в результате применения критерия Манна-Уитни, а также уровни значимости различий приведены в таблице 18.

Сравнительный анализ межгрупповых различий морфофункциональных характеристик у представителей разных генотипов локуса rs6295 гена *HTR1A* показал, что для мужчин с генотипами C+ по сравнению с носителями C– генотипа характерны в среднем ниже значения индекса ожирения и выше значения скелетно-мышечной и тощей массы тела, относительно более высокие значения показателей метаболизма: уровня основного и удельного обмена веществ, фазового угла. Для мужчин с генотипом C– (G/G) характерно противоположное сочетание морфофункциональных показателей: при более высоких значениях обхватных размеров туловища относительно пониженные показатели уровня метаболических процессов (уровня основного и удельного обмена веществ, фазового угла) ( $p < 0,05$ ); относительно бóльшая жировая масса тела ( $p = 0,429$ ). При этом у мужчин с генотипами C+ несколько выше соотношения обхватов талии и бёдер: среднее значение 0,82 против 0,80 в группе мужчин с генотипом C–; оба этих значения являются нормальными для мужчин и свидетельствуют об отсутствии повышенного риска развития заболеваний, связанных с избыточным жиротложением, однако небольшое понижение этих значений у носителей генотипа C– свидетельствует о склонности к большему накоплению жира на бёдрах. Для женщин в целом прослеживается та же тенденция, что и для мужчин. Носительницы генотипов C– обладают пониженными косвенными показателями физической активности, чем носители генотипа C+: у женщин с генотипом C– больше жировая масса тела ( $p = 0,104$ ); ниже значения фазового угла, ниже уровень обмена веществ, скелетно-мышечная и активная клеточная масса тела

( $p < 0,05$ ). Однако при этом у женщин с генотипами C/C и C/G (генотипы C+) больше величины жировых складок на трицепсе, животе и голени (табл. 18).

Таблица 18

Морфофункциональные характеристики носителей различных генотипов локуса rs6295 гена *HTR1A*

Показатели телосложения	C+ (C/C, C/G) M±m	C- (G/G) M±m	р значение
	Мужчины		
	N=137	N=249	
Индекс обхват талии/ обхват бёдер	0,82±0,00	0,80±0,00	0,003
Индекс ожирения	22,64±0,24	23,31±0,21	0,017
Фазовый угол, градусы	7,76±0,07	7,39±0,04	0,000
Жировая масса тела, кг	11,42±0,54	12,15±0,48	0,429
Активная клеточная масса, кг	36,81±0,42	34,48±0,31	0,000
Скелетно-мышечная масса, кг	33,53±0,33	31,82±0,24	0,000
Тощая масса, кг	59,93±0,58	57,54±0,48	0,004
Масса воды, кг	43,87±0,43	42,12±0,35	0,002
Основной обмен веществ, ккал	1778,88±13,40	1705,30±9,74	0,000
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	943,57±4,70	919,46±3,42	0,000
	Женщины		
	N=136	N=282	
Индекс обхват талии/ обхват бёдер	0,74±0,00	0,73±0,00	0,026
Жир. складка на трицепсе, мм	17,13±0,49	14,90±0,36	0,000
Жир. складка на животе, мм	22,66±0,80	20,32±0,49	0,015
Жир. складка на голени, мм	19,79±0,62	17,86±0,63	0,015
Фазовый угол, градусы	7,01±0,07	6,62±0,04	0,000
Жировая масса тела, кг	14,78±0,51	16,10±0,41	0,104
Активная клеточная масса, кг	24,45±0,23	23,46±0,18	0,000
Скелетно-мышечная масса, кг	20,96±0,23	20,38±0,14	0,007
Тощая масса, кг	41,99±0,33	41,43±0,27	0,048
Масса воды, кг	30,74±0,24	30,33±0,20	0,048
Основной обмен веществ, ккал	1388,31±7,29	1356,97±5,64	0,000
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	868,52±4,73	842,81±3,10	0,000

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения.

На следующем этапе поиска ассоциаций полиморфизма гена *HTR1A* с характеристиками телосложения был применён канонический дискриминантный анализ. Результаты данного анализа приведены в таблице 19 и на рисунках 28–31.

Таблица 19

Результаты канонического дискриминантного анализа комплекса морфофункциональных признаков по генотипам локуса rs6295 гена *HTR1A*

Морфо- функциональные признаки	Стандартизованные коэффициенты канонических переменных (К)			
	К1	К2	К1	К2
	Мужчины		Женщины	
Масса тела	-0,41	0,21	-0,36	0,44
Длина тела	-0,83	0,15	0,85	-0,55
Обхват бёдер	1,05	-0,92	-0,14	0,36
Жировая складка под лопаткой	-0,66	-0,28	0,43	-0,24
Жировая складка на предплечье	0,36	1,32	0,01	0,03
Жировая складка на голени	-0,41	-0,50	0,75	-0,58
Фазовый угол	-0,35	-0,35	0,11	-0,58
Удельный обмен веществ	-0,68	0,50	1,14	0,94
<b>Доля суммарной изменчивости</b>	<b>0,75</b>	<b>1,00</b>	<b>0,98</b>	<b>1,00</b>
<b>Средние значения канонических переменных для разных генотипов локуса rs6295 гена <i>HTR1A</i></b>				
<b>Генотип</b>	<b>К1</b>	<b>К2</b>	<b>К1</b>	<b>К2</b>
C/C	-0,73	-0,58	1,16	0,14
C/G	-0,49	0,31	0,39	-0,11
G/G	0,31	-0,03	-0,31	0,02

Несмотря на некоторую мозаичность результатов, полученных с помощью одномерных и многомерных методов анализа, можно выделить общие тенденции изменчивости морфофункциональных признаков в связи полиморфизмом гена *HTR1A*. Для мужской выборки были получены следующие статистические показатели: лямбда Уилкса: 0,801, F-критерий: 5,297,  $p < 0,001$ . Первая каноническая переменная описывает 75% общей изменчивости и статистически значимо разделяет носителей разных генотипов локуса rs6295 гена *HTR1A*. Для мужчин с гомозиготным генотипом G/G характерны большие значения обхвата бёдер, низкие значения длины тела и пониженные значения показателей обмена веществ: удельного обмена веществ и фазового угла, а также меньшие величины жировых складок под лопаткой и на голени (табл. 19). Индивидуальные и среднее значения для носителей генотипа G/G находятся на положительном полюсе изменчивости, что графически проиллюстрировано на рисунках 28 и 29.

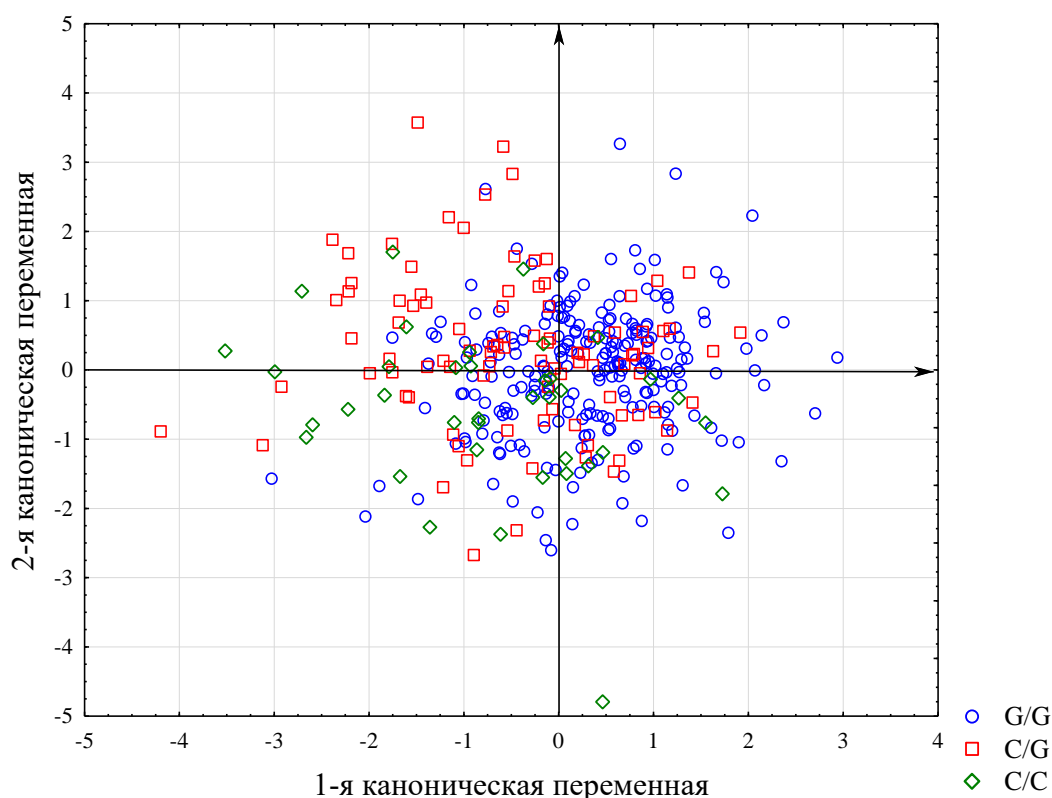


Рис. 28. Расположение индивидуальных значений канонических переменных для мужчин – носителей разных генотипов локуса rs6295 гена *HTR1A*

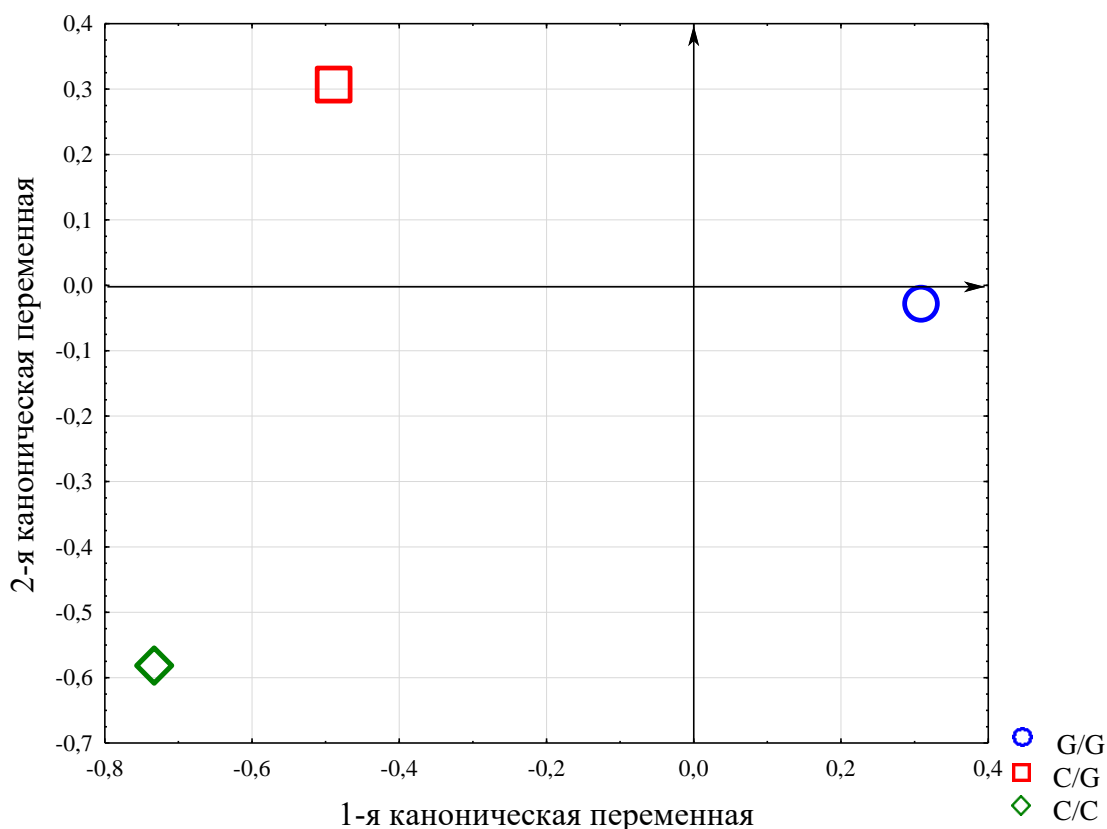


Рис. 29. Расположение средних значений канонических переменных для мужчин – носителей разных генотипов локуса rs6295 гена *HTR1A*

В группе женщин первая каноническая переменная описывает 98% общей изменчивости особенностей телосложения. Лямбда Уилкса составила 0,811, F-критерий: 5,082,  $p < 0,001$ . Первая каноническая переменная статистически значимо разделяет обладателей разных генотипов локуса rs6295 гена серотонинового рецептора 1A по комплексу морфологических и функциональных признаков, различия же по второй канонической переменной оказались незначимы. Для женщин были выявлены следующие тенденции (во многом аналогичные с мужской выборкой): гомозиготы G/G (у женщин они находятся на отрицательном полюсе изменчивости; результаты, полученные для мужской и женской выборок на рис. 28–31, являются зеркальным отражением) при относительно меньшей длине тела обладают меньшими, в сравнении с носителями генотипа C+, значениями удельного обмена веществ и фазового угла, меньшими толщинами жировых складок под лопаткой и на голени (см. табл. 19; рис. 30–31).

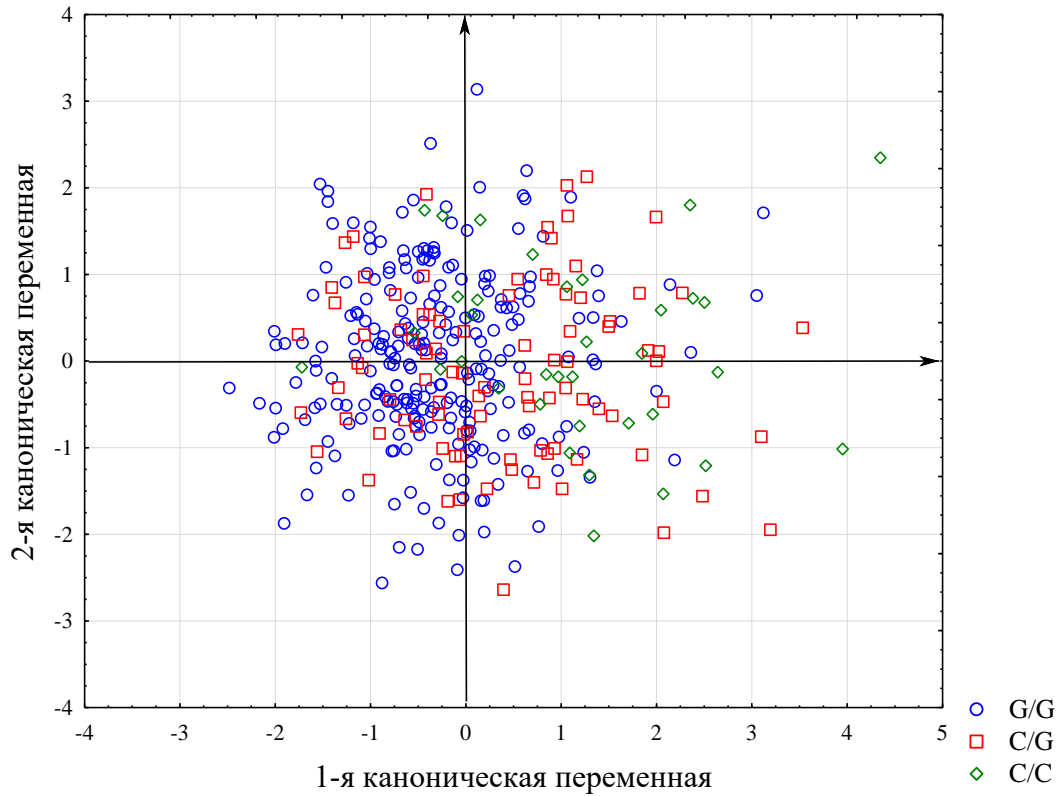


Рис. 30. Расположение индивидуальных значений канонических переменных для женщин – носителей разных генотипов локуса rs6295 гена *HTR1A*

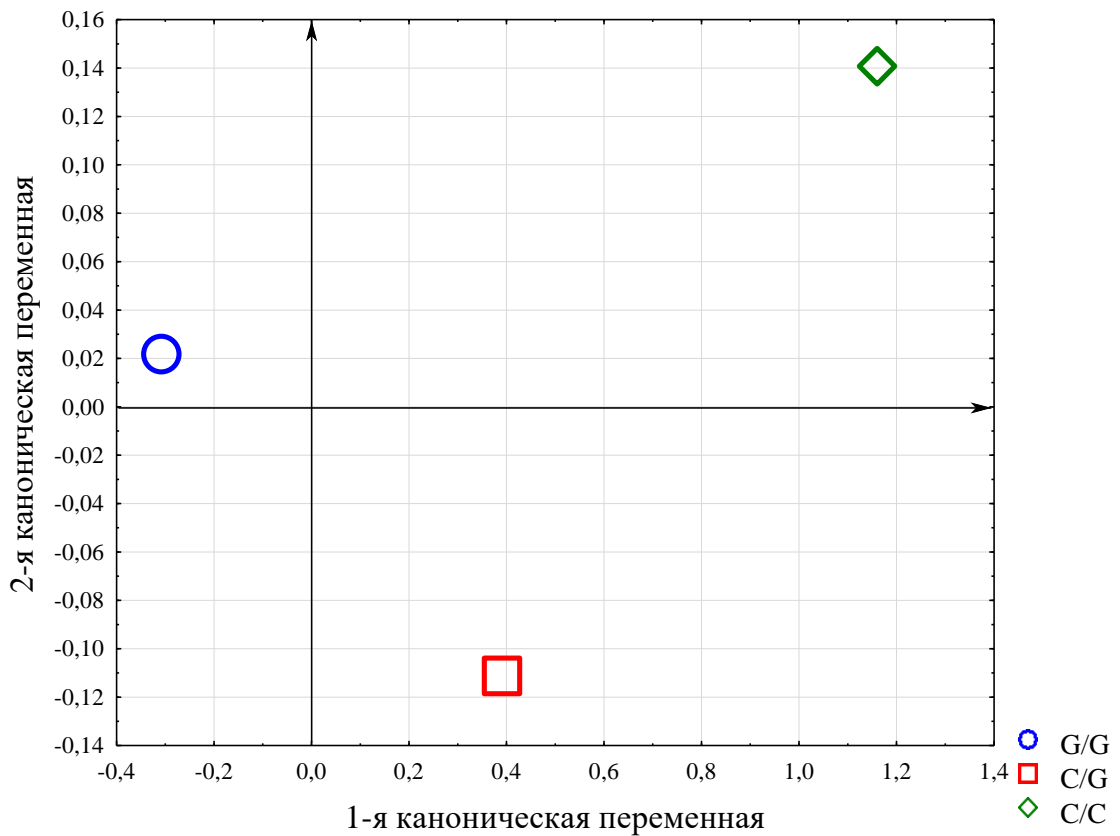


Рис. 31. Расположение средних значений канонических переменных для женщин – носителей разных генотипов локуса rs6295 гена *HTR1A*

### 3.2.2. Полиморфизм гена моноаминоксидазы А (локус MAOA-uVNTR) в связи с морфофункциональными признаками

В связи с тем, что ген *MAOA* находится на X-хромосоме, по этому маркеру были генотипированы только мужчины, так как они имеют только один аллельный вариант. Женщины имеют два аллельных варианта и в случае выявления гетерозиготных генотипов с разной экспрессионной активностью аллелей, интерпретация результатов крайне затруднена, поскольку невозможно точно определить, какая из X хромосом инактивирована. Частоты встречаемости аллелей (табл. 20) соответствуют известным данным для других европейских и российских популяций (база данных ALFRED, <http://alfred.med.yale.edu>; Avsar et al., 2017) (табл. 20).

Статистически значимых различий в особенностях развития жирового и других компонентов телосложения, а также по признакам, характеризующими уровень метаболизма, для носителей разных генотипов локуса MAOA-uVNTR найдено не было. Этот результат согласуется с данными некоторых исследователей, которые не обнаружили различий в пищевом поведении, в частности в числе случаев переядания между носителями разных генотипов по uVNTR MAOA (Avsar et al., 2017; Manco et al., 2020; Heidinger et al., 2021).

Таблица 20

Частоты встречаемости генотипов (аллелей) локуса MAOA-uVNTR у обследованных мужчин

Генотип (аллель)	N=300	Частота встречаемости
2	3	0,010
3	116	0,387
4	176	0,587
5	5	0,016



### 3.3. Изучение комплекса взаимосвязей полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональным статусом

Применение различных конституциональных морфологических схем (Хит-Картера, Дерябина) для изучения ассоциаций полиморфизма генов нейромедиаторных систем с типами телосложения не выявило значимых связей при сравнении значений долей признаков (соматотипов) у представителей разных генотипов. Выявленные тенденции в целом повторяют результаты, полученные в главах 3.1. и 3.2. при изучении взаимосвязей с морфофункциональными особенностями. Определенный интерес представляют результаты применения схемы В.Е. Дерябина, в частности, получение и анализ типологической характеристики гипо/гиперадипозности, характеризующей общее развитие жировотложения (Дерябин, 1986;1991; 1993). Был проведен факторный анализ методом главных компонент четырех жировых складок: под лопаткой, на трицепсе, животе и голени. Нагрузки на полученный фактор, который описывает общее развитие жирового компонента телосложения, представлены в таблице 21. Полученные индивидуальные значения фактора, характеризующего развитие жировотложения, были присвоены каждому индивиду.

Таблица 21

#### Результаты факторного анализа показателей жировотложения

Показатель жировотложения	Факторная нагрузка	
	Мужчины	Женщины
Жировая складка под лопаткой	0,90	0,86
Жировая складка на трицепсе	0,90	0,91
Жировая складка на животе	0,90	0,89
Жировая складка на голени	0,85	0,83
Доля суммарной изменчивости	0,79	0,76

При сравнении уровня развития жировотложения по полученному фактору у носителей разных генотипов в группе мужчин были получены

статистически значимые ассоциации. У носителей генотипов 9+ локуса гена дофаминового транспортера *DAT1* значимо выше значения фактора жиросотложения, чем у носителей генотипа 9- ( $p=0,004$ ), что подтверждает выявленные ранее тенденции (см. гл. 3.1.2) и свидетельствует об устойчивости связей генетического полиморфизма этого гена с морфологическими особенностями на конституциональном (типологическом) уровне. На рисунке 32 представлены средние значения показателя общего развития жиросотложения для мужчин с разными генотипами локуса *DAT1*-VNTR.

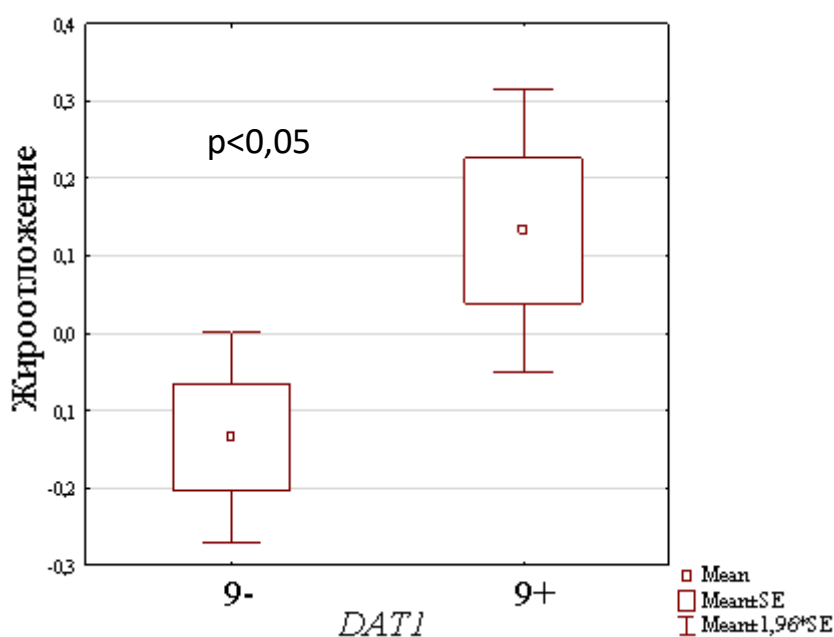


Рис. 32. Средние значения и доверительные интервалы (95%) показателя жиросотложения у мужчин с разными генотипами по локусу *DAT1*-VNTR

Одним из важных этапов исследования было проведение серии регрессионных анализов по поиску ассоциаций совокупности рассматриваемых генотипов и морфофункциональных особенностей. Результаты показали, что полиморфизм изученных шести генов нейромедиаторных систем вносит вклад в общую изменчивость морфофункционального статуса менее одного процента, что соответствует опубликованным данным других авторов, основанных на результатах масштабных исследований (Locke et al., 2015; Yengo et al., 2018).

Ниже приведены данные модели для показателя жировой массы тела в группе женщин (табл. 22). Количественная оценка этого признака получена с помощью биоимпедансного анализа. Бета-коэффициент показывает изменение жировой массы тела при наличии того или иного генотипа.

Жировая масса (кг)  $\sim$  *COMT* (rs4680) + *DAT1* (VNTR) + *DRD2* (rs1800497) + *DRD4* (exon III) + *HTR1A* (rs6295); свободный член: 16,728, ( $p < 0,001$ ).  $R^2$ -коэффициент детерминации: 0,113; скорректированный  $R^2$ -коэффициент: 0,078. F-значение: 3,143;  $p = 0,011$ . Полученный в данной модели коэффициент детерминации (0,078) свидетельствует о том, что полиморфизм четырёх генов дофаминовой системы и одного гена серотониновой системы без учета возраста и обхватов корпуса описывает 7,8% изменчивости жировой массы тела обследованных женщин.

Таблица 22

## Результаты регрессионного анализа

Переменная	Бета-коэффициент	p – уровень значимости
<b>Жировая масса (кг) <math>\sim</math> <i>COMT</i> (rs4680) + <i>DAT1</i> (VNTR) + <i>DRD2</i> (rs1800497) + <i>DRD4</i> (exon III) + <i>HTR1A</i> (rs6295)</b>		
<i>COMT</i> A+	-1,584	0,250
<i>DAT1</i> 9+	1,246	0,269
<i>DRD2</i> A1+	-2,780	0,025
<i>DRD4</i> 4+	1,174	0,528
<i>HTR1A</i> C+	-1,940	0,112
<b>Жировая масса (кг) <math>\sim</math> возраст (годы) + обхват талии (мм) + обхват бёдер (мм)</b>		
Возраст	0,086	0,164
Обхват талии	0,030	< 0,001
Обхват бёдер	0,059	< 0,001

Для сравнения модели, построенной также для женской выборки, но с другими предикторами, получились следующие коэффициенты (табл. 22):

Жировая масса (кг)  $\sim$  возраст (годы) + обхват талии (мм) + обхват бёдер (мм); свободный член: -61,247 ( $p < 0,001$ ).  $R^2$ -коэффициент детерминации: 0,818; скорректированный  $R^2$ -коэффициент: 0,817; F- значение: 782,8;  $p$ -значение < 0,001.

Полученный в данной модели коэффициент детерминации (0,817) свидетельствует о том, что такие признаки как возраст, обхваты талии и бёдер в совокупности описывают 81,7% изменчивости жировой массы тела. В то время как полиморфизм четырёх генов дофаминовой системы и одного гена серотониновой системы без учета возраста и обхватов корпуса описывает 7,8% изменчивости жировой массы тела обследованных женщин. Для мужской выборки была разработана аналогичная модель для показателя жировой массы тела, однако полученные результаты оказались статистически незначимы. Жировая масса (кг)  $\sim$  *COMT* (rs4680) + *DAT1* (VNTR) + *DRD2* (rs1800497) + *DRD4* (exon III) + *HTR1A* (rs6295); свободный член: 10,467 ( $p < 0,001$ );  $R^2$ -коэффициент детерминации: 0,0170; F-значение: 0,594;  $p = 0,705$ .

### **3.4. Комплексное изучение ассоциаций избыточной массы тела с некоторыми психологическими характеристиками и полиморфизмом генов дофаминовой и серотониновой систем**

На следующем этапе статистической обработки комплексной базы данных было проведён анализ совместной изменчивости психологических характеристик личности, полиморфизма генов нейромедиаторных систем и особенностей телосложения. В качестве психологических характеристик личности у обследованных индивидов был определён уровень агрессивности и депрессивности. Уровень общей агрессии, а также выраженность враждебности, гнева и физической агрессии были определены по сумме баллов, полученных при заполнении опросника Басса-Перри, в то время как степень выраженности симптомов депрессии определялась с помощью шкалы Бека.

В научной литературе функциональный полиморфизм генов дофаминовой и серотониновой систем традиционно изучается в связи с различными психологическими характеристиками личности. Разными авторами было показано, что уровень нейромедиаторов ассоциирован с поведенческими аспектами: предрасположенностью к агрессивному

поведению, психогенному перееданию; выявлены ассоциации уровня дофамина и серотонина в организме человека с симптомами депрессии и тревожности (Васильев, 2011; Гафаров и др., 2020; Antypa et al., 2013; Nestler, 2015; Bieliński et al., 2017; Silveira et al., 2018; Lesiewska et al., 2019).

В нашем исследовании для поиска межгрупповых различий выраженности симптомов физической агрессии, враждебности, гнева и депрессии у носителей разных генотипов генов дофаминовой и серотониновой систем, как и в случае поиска межгрупповых различий по морфофункциональным характеристикам, был применён непараметрический критерий Манна-Уитни. По полиморфным локусам генов серотониновой системы *HTR1A* и *MAOA* не было найдено различий по средним баллам, набранным при заполнении опросников носителями разных генотипов. Для двух генов дофаминовой системы были получены статистически значимые различия, которые приведены в таблице 23.

Таблица 23

Значения психологических показателей в группах с разными генотипами локусов генов дофаминовой системы

Признаки	Мужчины		р-значение
	4+ ( <i>DRD4</i> ) N=270	4 – ( <i>DRD4</i> ) N=17	
Физическая агрессия	24,24	20,88	0,025
Враждебность	19,31	15,59	0,011
Общая агрессия	60,93	52,65	0,016
	Женщины		
	A1+ ( <i>DRD2</i> ) N=133	A1 – ( <i>DRD2</i> ) N=197	
Депрессия	13,43	11,36	0,016

У мужчин – носителей генотипов 4+ локуса гена дофаминового транспортёра D4 выше значения, полученные в результате суммирования баллов по шкалам физической агрессии, враждебности и общей агрессии, по сравнению с носителями генотипа 4–. На рисунке 33 представлены средние значения и доверительные интервалы для показателей общей агрессии в

группе мужчин. Для женщин по гену *DRD4* подобных тенденций выявлено не было.

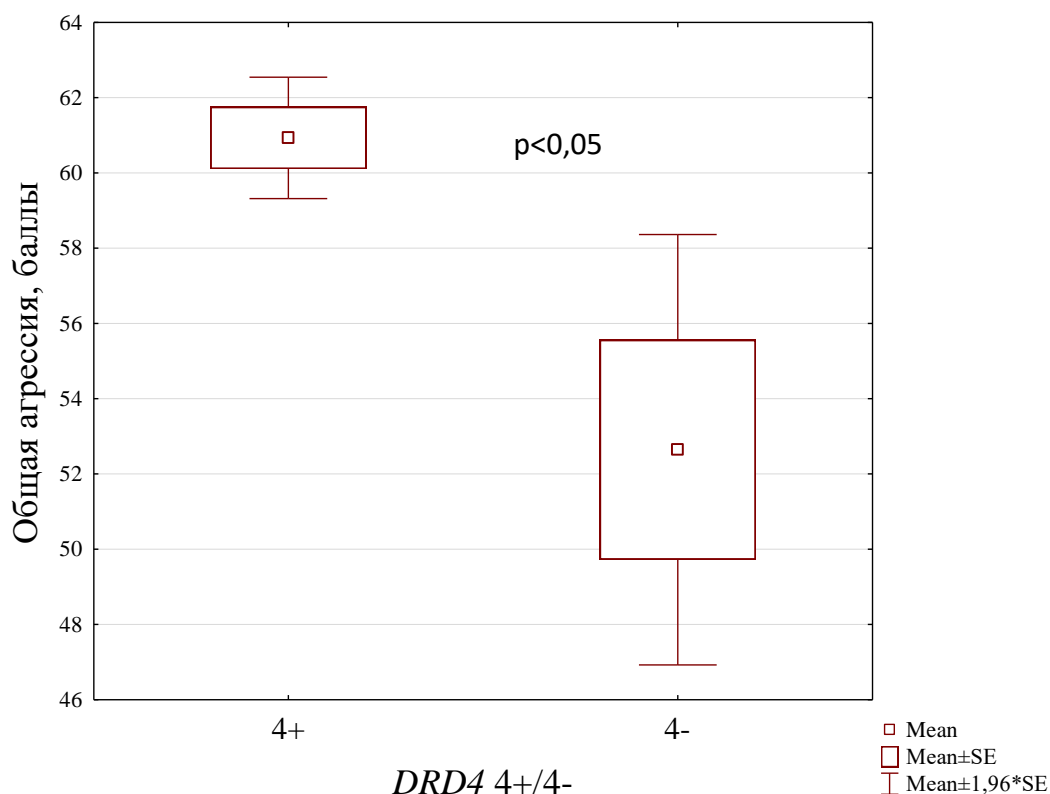


Рис. 33. Средние значения и доверительные интервалы (95%) для показателя общей агрессии у мужчин с разными генотипами локуса *DRD4* экзон III

Среди женщин, имеющих генотип A1+ (A1/A1 или A1/A2) локуса rs1800497 гена дофаминового транспортера D2, выше средний балл по шкале депрессии Бека: 13,43 балла против 11,36 баллов у носительниц генотипа A1 – (A2/A2). Оба этих значения характеризуют лёгкую депрессию (Шкала Бека, [www.psycabi.net](http://www.psycabi.net)). На рисунке 34 представлены средние значения и 95%-е доверительные интервалы для баллов, набранных по Шкале Бека женщинами с разными генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*.

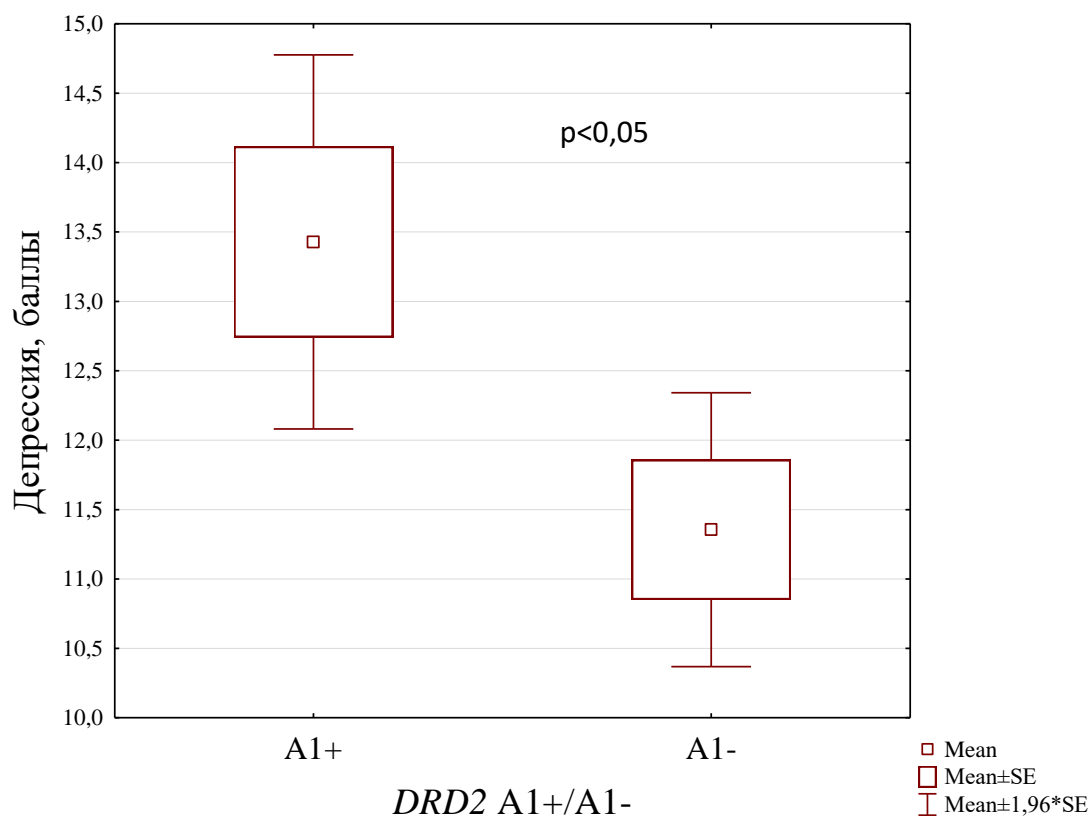


Рис. 34. Средние значения и доверительные интервалы (95%) для показателя депрессии у женщин с разными генотипами локуса rs1800497 гена *DRD2*

Для изучения возможной совместной изменчивости психологических показателей уровня агрессии и депрессии с морфофункциональными характеристиками было проведено четыре факторных анализа: по два (отдельно для выраженности симптомов депрессии и агрессии) в группах мужчин и женщин. Факторный анализ – это метод многомерного статистического анализа для изучения совместной изменчивости признаков. Результатом проведения данного анализа является переход к новым признакам – факторам. Чем больше по модулю нагрузочные коэффициенты для признака, тем больше он вносит вклад в новый признак-фактор. В качестве метода выделения факторов был использован метод главных компонент. Красным цветом в таблицах 24 и 25 выделены наибольшие по модулю значения факторных нагрузок. Результаты факторных анализов представлены в таблицах 24–25 и на рисунках 35–38.

Рассмотрим сначала изучение *совместной изменчивости морфофункциональных признаков и уровня агрессии* по опроснику Басса-Перри. Первый фактор в данном случае описывает 49% изменчивости для мужчин и 47% – для женщин. У обоих полов этот фактор является устойчивым показателем микро-макросомии: величины массы и длины тела, обхватных размеров и толщины жировых складок под лопаткой, на предплечье, на животе и голени имеют одинаковый знак (у мужчин – «+», у женщин – «-»). На одном из полюсов изменчивости находятся высокие индивиды с большой массой тела и хорошо развитым жиротложением, а на другом полюсе изменчивости – более грацильно сложенные мужчины и женщины (см. табл. 24).

Второй фактор как в мужской, так и в женской группе описывает 18% изменчивости и противопоставляет величину показателей метаболизма (фазового угла и удельного обмена веществ) длине тела: у обследованных мужчин и женщин с небольшой длиной тела выше уровень удельного обмена веществ.

Третий фактор в группе мужчин и четвертый фактор в группе женщин описывает 9% изменчивости и характеризует одни и те же особенности совместной вариации морфофункциональных показателей и уровня общей агрессии по шкале Басса-Перри (см. табл. 24). На рисунках 35–36 графически представлены результаты анализа совместной изменчивости показателей телосложения и агрессии в группах мужчин и женщин (результаты факторного анализа в мужской и женской группах представлены на рис. 35–36 как бы в зеркальном отражении с соблюдением морфологического смысла взаимосвязей и общих тенденций совместной изменчивости признаков). Видно, что по третьему фактору у мужчин (см. рис. 35) и четвертому фактору у женщин (см. рис. 36) величина уровня общей агрессии противопоставляется показателям уровня обмена веществ и габаритным размерам тела (длине и массе тела, обхватным размерам). В то же время уровень агрессии и группа жировых складок на корпусе и конечностях находятся ближе к противоположному полюсу изменчивости третьего и четвертого факторов (у



мужчин и женщин соответственно), а значит, выраженность симптомов агрессии выше у индивидов с более высоким развитием подкожного жираотложения. Таким образом, для мужчин и женщин с повышенными проявлениями общей агрессии, согласно результатам факторного анализа, характерны небольшие тотальные размеры тела (длина и масса тела) при немного повышенном развитии жираотложения и пониженных функциональных показателей обмена веществ.

Таблица 24

Результаты факторного анализа морфофункциональных характеристик и показателя общей агрессии

Морфофункциональные показатели	Ф 1	Ф 2	Ф 3	Ф 4	Ф 1	Ф 2	Ф 3	Ф 4
	Мужчины				Женщины			
Масса тела	0,91	-0,02	-0,35	-0,04	-0,92	-0,10	0,09	0,28
Длина тела	0,32	-0,60	-0,63	-0,05	-0,27	-0,70	0,19	0,48
Обхват талии	0,92	0,08	-0,12	-0,03	-0,88	0,14	0,09	0,15
Обхват бёдер	0,87	-0,06	-0,26	-0,06	-0,88	-0,05	0,05	0,23
Жировая складка под лопаткой	0,86	0,11	0,29	0,68	-0,83	0,24	-0,04	-0,19
Жировая складка на предплечье	0,83	0,02	0,28	0,06	-0,76	0,27	-0,04	-0,16
Жировая складка на животе	0,84	0,10	0,27	0,05	-0,79	0,24	-0,06	-0,21
Жировая складка на голени	0,81	0,07	0,21	0,04	-0,73	0,16	-0,11	-0,18
Фазовый угол	0,12	0,86	-0,38	-0,01	0,12	0,75	0,13	0,57
Удельный обмен веществ	-0,18	0,92	-0,16	0,00	0,46	0,81	-0,04	0,15
Общая агрессия по шкале Басса-Перри	0,05	0,04	0,13	-0,99	0,10	0,11	0,95	-0,27
<b>Доля суммарной изменчивости</b>	<b>0,49</b>	<b>0,18</b>	<b>0,09</b>	<b>0,09</b>	<b>0,47</b>	<b>0,18</b>	<b>0,09</b>	<b>0,09</b>

Примечание. Ф – фактор. Красным цветом выделены наиболее значимые по модулю нагрузки.

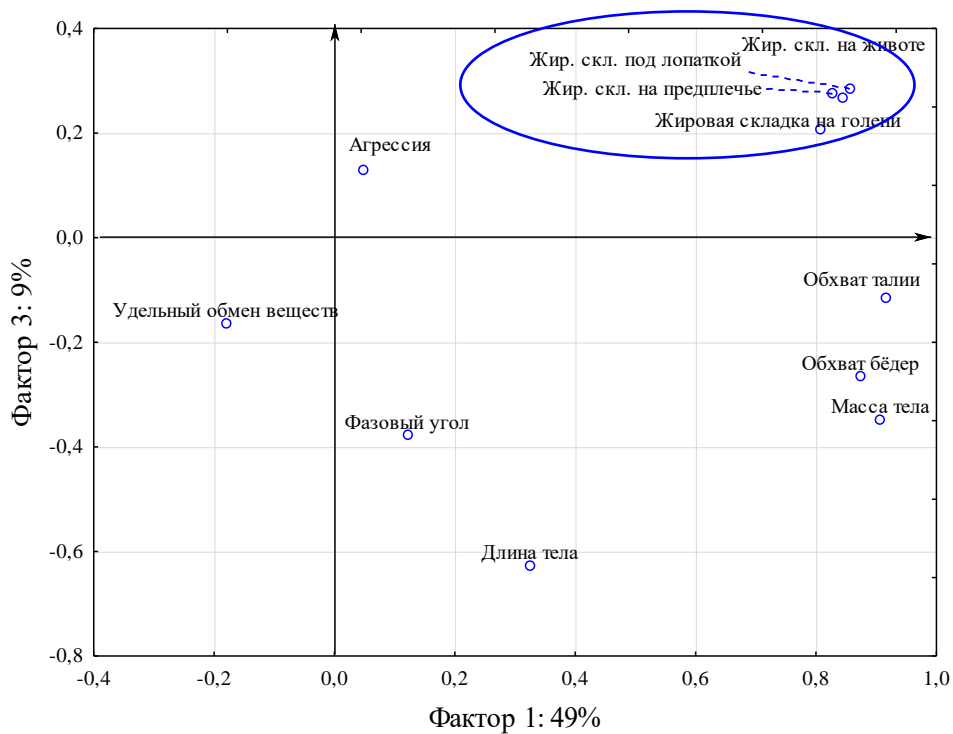


Рис. 35. Результаты факторного анализа показателей телосложения и уровня общей агрессии в группе мужчин

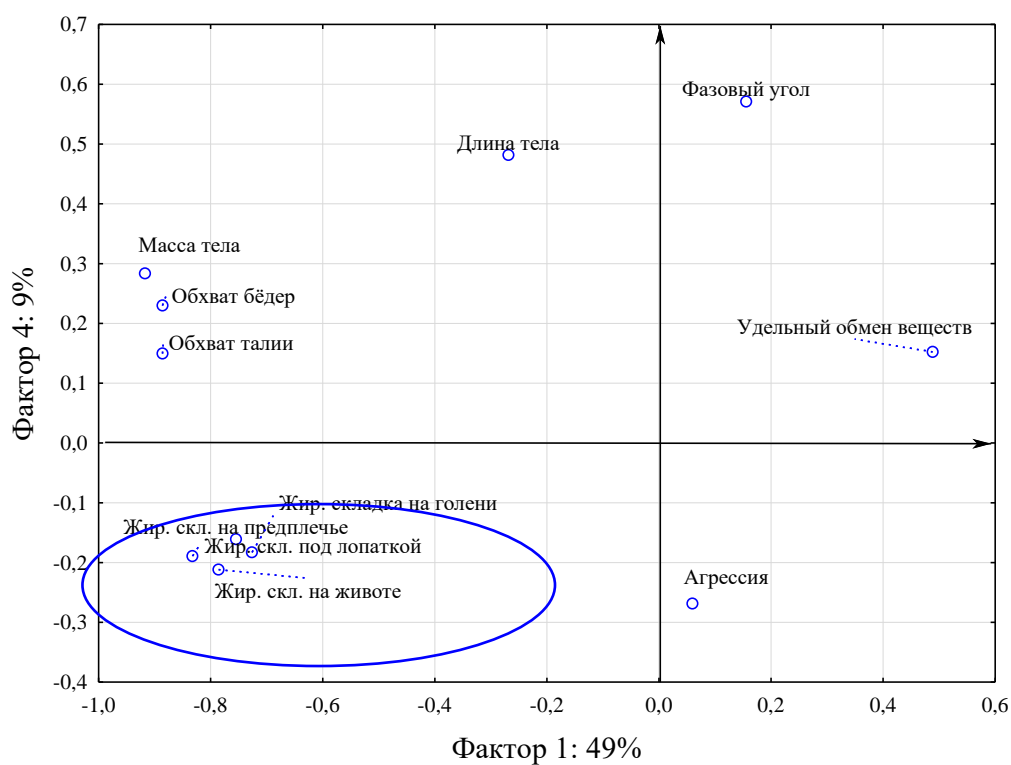


Рис. 36. Результаты факторного анализа показателей телосложения и уровня общей агрессии в группе женщин

При анализе *совместной изменчивости показателей телосложения и уровня депрессии* получились следующие результаты. Первый фактор описывает 49% в мужской выборке и 47% в группе женщин. И так же, как и в первых двух факторных анализах, фактор 1 характеризует общие размеры тела участников исследования. Второй фактор описывает 18,0% (и у мужчин, и у женщин) и характеризует изменчивость длины тела, которой противопоставляется величина показателей обмена веществ: уровень обмена веществ и фазового угла больше у индивидов с относительно невысоким ростом по сравнению с высокорослыми мужчинами и женщинами. Результаты факторного анализа представлены в таблице 25.

Таблица 25

Результаты факторного анализа морфофункциональных характеристик и показателя депрессии

Морфофункциональные показатели	Ф 1	Ф 2	Ф 3	Ф 4	Ф 1	Ф 2	Ф 3	Ф 4
	Мужчины				Женщины			
Масса тела	0,91	-0,01	-0,32	0,15	-0,92	0,09	-0,05	-0,29
Длина тела	0,33	-0,60	-0,57	0,27	-0,27	0,71	-0,06	-0,51
Обхват талии	0,92	0,08	-0,11	0,05	-0,88	-0,15	-0,09	-0,15
Обхват бёдер	0,87	-0,06	-0,23	0,14	-0,88	0,04	-0,05	-0,23
Жировая складка под лопаткой	0,86	0,11	0,27	-0,11	-0,83	-0,24	0,04	0,19
Жировая складка на предплечье	0,83	0,02	0,25	-0,14	-0,75	-0,27	0,12	0,14
Жировая складка на животе	0,84	0,10	0,25	-0,12	-0,79	-0,21	0,07	0,21
Жировая складка на голени	0,81	0,07	0,17	-0,14	-0,73	-0,13	0,01	0,21
Фазовый угол	0,12	0,85	-0,34	0,16	0,12	-0,77	-0,13	-0,57
Удельный обмен веществ	-0,18	0,92	-0,12	0,11	0,47	-0,83	-0,04	-0,13
Депрессия по шкале Бека	0,03	-0,03	0,48	0,87	0,05	0,00	0,98	-0,19
<b>Доля суммарной изменчивости</b>	<b>0,49</b>	<b>0,18</b>	<b>0,10</b>	<b>0,09</b>	<b>0,47</b>	<b>0,18</b>	<b>0,09</b>	<b>0,08</b>

Примечание. Ф – фактор. Красным цветом выделены наиболее значимые по модулю нагрузки.

На рисунке 37 представлены результаты факторного анализа морфофункциональных признаков и показателя депрессии у мужчин. В группе мужчин третий фактор описывает 10% совместной изменчивости уровня

депрессивности по шкале Бека и морфофункциональных признаков. Индивиды с наличием симптомов депрессии имеют хорошо развитое жиросложение (положительные нагрузки третьего фактора у этих признаков) и относительно небольшие общие габариты тела (отрицательные нагрузки на длину и массу тела, обхваты талии и бёдер), а также невысокий уровень метаболизма (пониженные значения фазового угла и удельного обмена веществ).

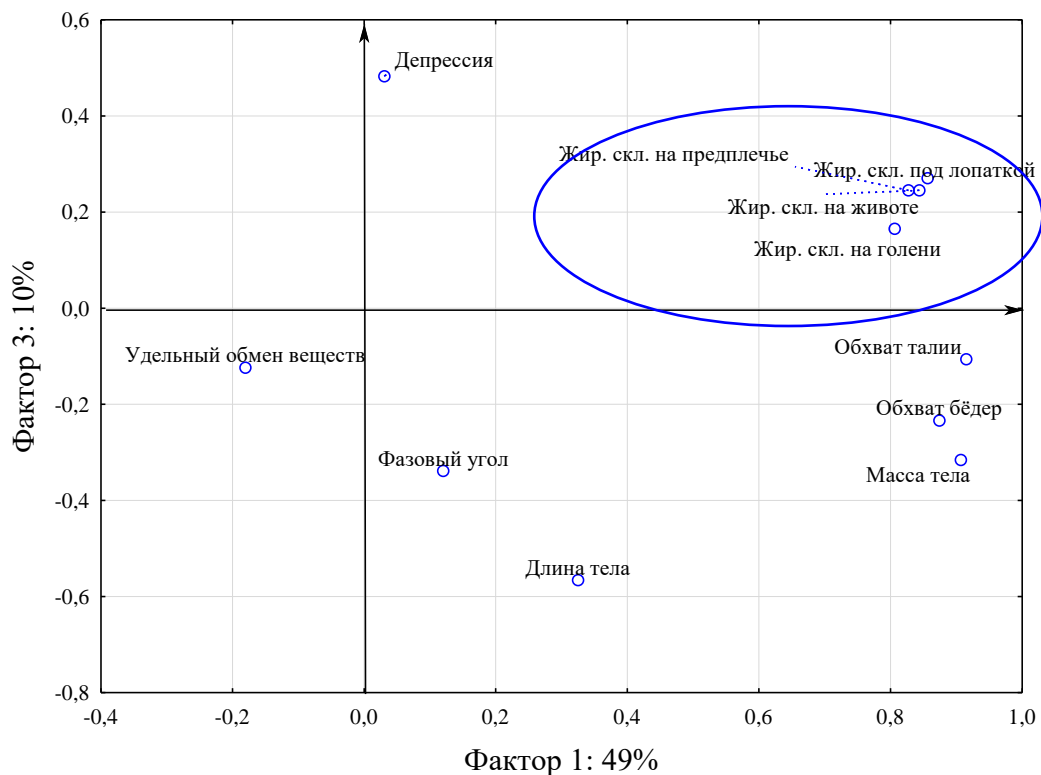


Рис. 37. Результаты факторного анализа показателей телосложения и уровня депрессивности в группе мужчин

Нагрузки показателя депрессии на первый и второй факторы в группе женщин минимальны. Максимальная величина нагрузки этого показателя приходится на третий фактор, который описывает 9% изменчивости (табл. 25). По четвёртому фактору для женщин наблюдаются иные, чем для мужчин, тенденции совместной изменчивости морфофункциональных признаков и показателя выраженности симптомов депрессии. Депрессивность больше выражена у высокорослых женщин с большой массой тела и большими обхватами талии и бёдер. При этом у них относительно меньше толщина

жировых складок под лопаткой, на предплечье, животе и голени) и высокий уровень метаболизма: повышенные значения фазового угла и удельного обмена веществ (см. табл. 25).

Четвертый фактор у обоих полов описывает 9% и 8% изменчивости у мужчин и женщин соответственно (см. табл. 25) и противопоставляет выраженность симптомов депрессии развитию подкожного жиросотложения. На рисунке 38 на примере женской группы представлено взаимное расположение признаков в поле первого и четвертого факторов.

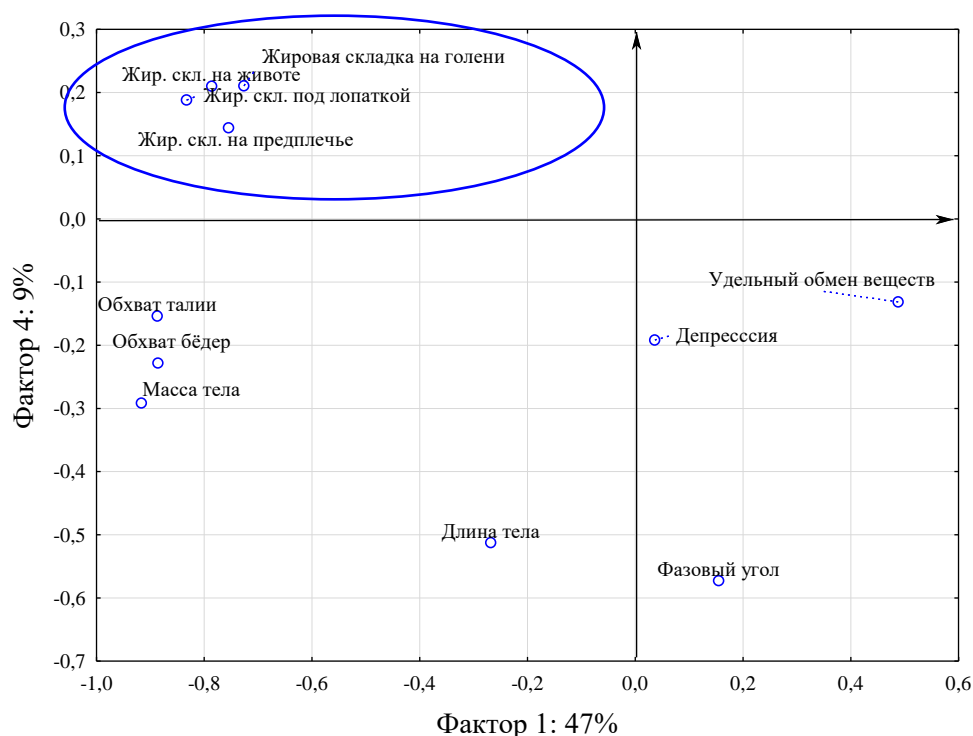


Рис. 38. Результаты факторного анализа показателей телосложения и уровня депрессивности в группе женщин

Дополнительно были рассчитаны средние значения баллов, набранных при прохождении психологических опросников, для групп индивидов с разным ИМТ, а также проведено межгрупповое сравнение этих значений с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Средние значения признаков и уровень значимости различий приведены в таблице 26.

Значения психологических показателей в группах мужчин и женщин с разным индексом массы тела

Психологические характеристики	Недостаточная масса тела ИМТ <18,5 кг/м <sup>2</sup>	Нормальная масса тела 18,5 кг/м <sup>2</sup> ≤ ИМТ < 25кг/м <sup>2</sup>	Избыточная масса тела и ожирение ИМТ ≥ 25кг/м <sup>2</sup>	р-значение
	Мужчины			
	N=35	N=321	N=90	
Физическая агрессия	23,69±1,23	23,84±0,35	24,48±0,70	0,771
Враждебность	18,69±1,07	18,36±0,33	18,97±0,67	0,912
Гнев	18,09±0,74	16,57±0,32	17,65±0,62	0,076
Общая агрессия	60,46±1,88	58,77±0,76	61,10±1,59	0,401
Депрессия	10,86±1,23	8,10±0,38	9,05±0,73	0,019
	Женщины			
	N=79	N=364	N=49	
Физическая агрессия	18,85±0,67	19,31±0,34	19,02±1,00	0,757
Враждебность	20,34±0,73	20,22±0,34	20,20±0,89	0,918
Гнев	20,49±0,71	20,36±0,32	20,63±0,88	0,970
Общая агрессия	59,68±1,62	59,88±0,73	59,86±2,35	0,885
Депрессия	11,60±0,77	12,13±0,41	12,69±0,91	0,376

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего арифметического значения.

При попарном сравнении баллов у мужчин, принадлежащим к разным группам по ИМТ, было выявлено, что значимо различаются мужчины с дефицитом массы тела и нормальной массой тела по среднему числу баллов, набранных по шкале депрессии Бека ( $p=0,034$ ). У мужчин с дефицитом массы тела выраженность симптомов депрессии выше, чем у мужчин с нормальными значениями ИМТ.

Также были получены интересные результаты, свидетельствующие о половых различиях в распределении психологических характеристик. Женщины в среднем набрали 12,02 балла по шкале Бека, в то время как мужчины – 8,47 балла ( $p < 0,001$ ). Также женщины в среднем получили 20,40 балла по шкале гнева и 20,25 балла по шкале враждебности по тесту Басса-Перри, что значимо больше, чем у мужчин (16,96 и 18,57 баллов соответственно),  $p < 0,001$ . Уровень общей агрессии у мужчин и женщин не

отличался: 59,52 и 59,81 баллов соответственно. Полученные результаты в виде графиков средних значений и доверительных интервалов представлены на рисунке 39.

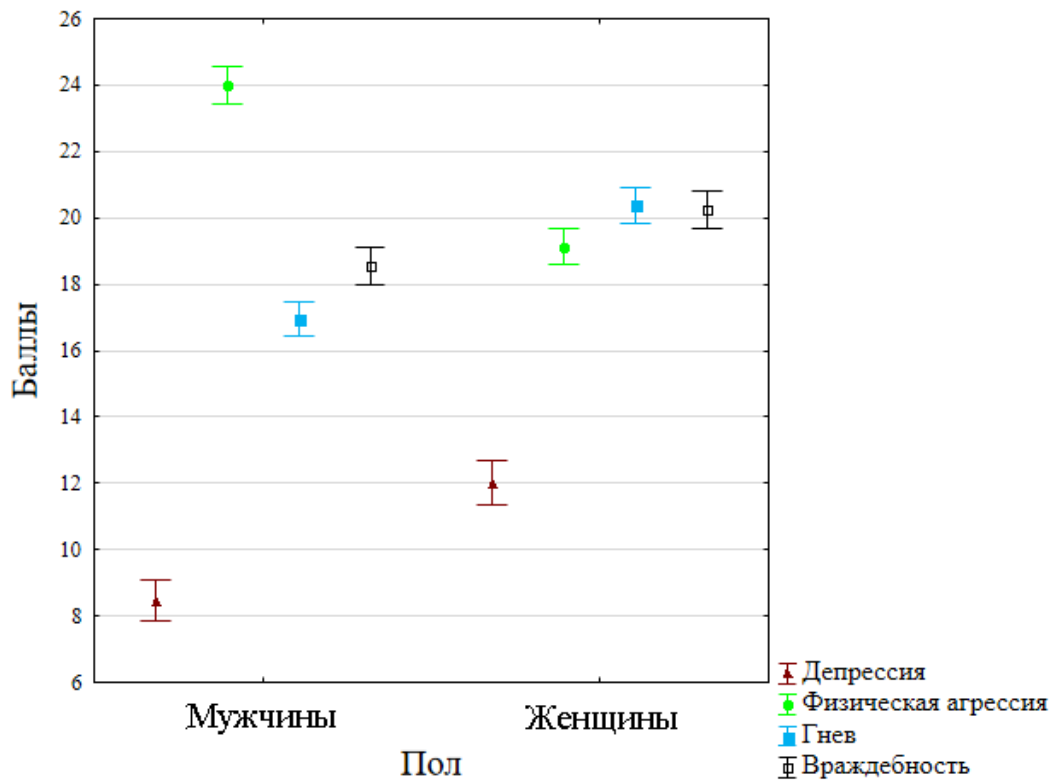


Рис. 39. Средние значения и доверительные интервалы (95%) для значений психологических характеристик у мужчин и женщин

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1. Обсуждение ассоциаций полиморфизма генов дофаминовой системы (*COMT*, *DAT1*, *DRD2*, *DRD4*) с морфофункциональными признаками и избыточной массой тела

Общеизвестно, что ожирение может развиваться вследствие воздействия разных факторов, в том числе биологических. Существуют две гипотезы, объясняющие возможные причинно-следственные механизмы связей полиморфизма генов дофаминовой системы и особенностей телосложения. Одна концепция предполагает, что более высокая доступность дофамина приводит к возрастающей потребности к вознаграждению и более сильной мотивации употреблять различные препараты, вызывающие зависимость (O'Doherty et al., 2003; Kelley, 2004; Cota et al., 2006), и вкусную пищу, которая может привести к перееданию и ожирению (Davis et al., 2007). Другая гипотеза гласит, что низкие уровни дофамина в мозге человека могут компенсироваться чрезмерным потреблением пищи для достижения удовольствия (Avsar et al., 2017) или употреблением алкоголя и наркотиков (Noble et al., 1993; Delis et al., 2013).

Обнаруженная ассоциация с экстремитальным типом жиротложения у женщин с генотипом A/G локуса rs4680 гена фермента катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (пониженное жиротложение на корпусе и повышенное на конечностях) косвенно согласуется с данными других авторов о связи генотипа A/G с избыточной массой тела в сравнении с гомозиготами по А аллелю (Солнцева и др. 2016; Galvão et al., 2012; Bieliński et al., 2017). В настоящей работе проанализированы антропогенетические данные для молодых мужчин и женщин в возрасте 17–30 лет. В работе учёных из Беларуси была изучена группа, состоящая из 191 индивида в возрасте 13–17 лет, с разными формами ожирения: морбидной и алиментарной, а также 80 детей с нормальным ИМТ (12–16 лет). Было показано, что у детей с морбидным ожирением, которое связано с нарушением гормональной регуляции, чаще



встречаются генотипы A/G и A/A, чем в группе сверстников с алиментарной формой заболевания. К тому же у детей с такими генотипами чаще встречается депрессия. Также у детей с ожирением (любой из двух форм) и генотипом A/G обнаружен более высокий уровень дофамина, дофаминорезистентность, и, весьма вероятно, такие дети набрали лишнюю массу тела из-за необходимости большего потребления пищи для достижения удовольствия, чем дети с нормальной чувствительностью к изменению уровню дофамина в организме (Солнцева и др. 2016). Возможно, что в нашей группе женщин с генотипом A/G, демонстрирующих повышенное жиросложение на конечностях, одной из причин формирования таких особенностей телосложения также является повышенный уровень дофамина в мозге. Для подтверждения такого предположения необходимы дополнительные исследования.

Для носителей генотипа G/G в настоящей работе показана связь с более низкими значениями уровня удельного обмена веществ, скелетно-мышечной массы при более высоких значениях общей массы тела. Эта закономерность также подтверждается другими исследователями. В польской выборке из 360 мужчин и женщин (39–69 лет) аллель G хоть и статистически незначимо, но чаще встречался у индивидов с ожирением (Bieliński et al., 2017). У носителей G аллеля и генотипа G/G выше частота встречаемости сахарного диабета второго типа и повышенных значений индекса массы тела (Kring et al., 2009). Тяга у детей с наличием аллеля G к более калорийной пище может проявляться и в более раннем возрасте. Такие результаты получили учёные из Бразилии, обследовав свыше трёхсот бразильских детей в возрасте 3-4 лет (Galvão et al., 2012). Аллель G к тому же ассоциирован с более высокой ферментативной активностью катехол-О-метилтрансферазы и более низким уровнем дофамина, лучшей стрессоустойчивостью.

В связи с тем, что схожие ассоциации получены в разных этнических и возрастных группах, можно говорить об устойчивости и закономерности полученных тенденций. Несмотря на очевидный вклад экзогенных факторов (условия проживания, уровень дохода человека, физическая активность,

влияние средств массовой информации) в развитие такого болезненного состояния как ожирение, можно говорить и о генетической предрасположенности. Таким образом, предположительно аллель G однонуклеотидного полиморфизма (rs4680) гена *COMT* связан с потреблением пищи с высоким содержанием жиров и углеводов в гедонических целях в связи с увеличением активности дофаминовой системы и со снижением уровня дофамина в мозге, что ведёт к развитию избыточной массы тела.

Полученные ассоциации в нашей работе для генотипа 9/9 локуса **DAT1-VNTR дофаминового транспортёра первого типа** в результате применения одномерных и многомерных статистических методов согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей, полученными в мужских и женских группах (Heinz et al., 2000; Sikora et al., 2013; Bieliński et al., 2017). В настоящей диссертационной работе была показана более высокая частота встречаемости аллеля 9 в группе мужчин и женщин с избыточной массой тела по ИМТ, чем в группах с нормальной и недостаточной массой тела. Для женщин с генотипом 9+ характерны значимо более высокие показатели индекса массы тела, жировой массы тела, и показателя общего жиротложения по конституциональной схеме В.Е. Дерябина, а также более высокие значения обхвата бёдер, тощей массы и массы воды в организме, чем у женщин с генотипом, не имеющем аллеля с девятью повторами. Аналогичный результат был показан именно на выборке женщин в работе Sikora et al.: гомозиготность по аллелю с девятью повторами связана с более высоким ИМТ в группе 506 женщин (Sikora et al., 2013).

Однако некоторые учёные не нашли ассоциации вариантов полиморфного локуса DAT1-VNTR с ИМТ, ожирением и различиями в пищевых предпочтениях. В одной из работ данный полиморфизм изучался в группе 234 пациентов с ожирением и в контрольной группе из 148 человек с нормальным ИМТ. Согласно результатам данной работы, какой-либо связи полиморфизма локуса DAT1 с высокими значениями массы тела не было найдено (Uzun et al., 2015). Другая группа учёных обследовала более 20 000

мужчин и женщин. Для определения пищевых предпочтений и наличия симптомов депрессии они использовали специальные опросники, и по результатам работы пришли к выводу, что у женщин с генотипом 10/10 наблюдается склонность к значительному потреблению сладких продуктов (Agurs-Collins, Fueemeler, 2011).

Противоречивость данных литературных источников подчёркивает актуальность этой темы исследования. Выявленные в настоящей диссертационной работе тенденции не являются случайными. В нашем исследовании эти тенденции характерны для молодых женщин, в других исследованиях эти тенденции установлены для более старших возрастных групп мужчин и женщин (в возрасте до 69 лет), что свидетельствует об устойчивости и закономерности полученных результатов (Sikora et al., 2013; Bieliński et al., 2017). Аллельный вариант с 9 повторами, как правило, связывают с более низкой концентрацией дофаминового транспортера первого типа, и как следствие, с изменением активности дофаминовой системы, хотя этот вопрос остаётся дискуссионным (Heinz et al., 2000; Costa et al., 2011). Тем не менее, можно предположить, что наличие данного аллельного варианта опосредовано, оказывает влияние на пищевые привычки и склонность к набору избыточной массы тела.

Как показано в нашей работе, молодые мужчины и женщины с генотипом A2/A2 (генотип A1–) локуса rs1800497 **гена дофаминового рецептора второго типа DRD2** имеют выше значения общей массы тела, жировой массы тела и ниже значения показателей обмена веществ по сравнению с носителями генотипа A1+ (A1/A1, A1/A2). К тому же среди 28 женщин со значениями ИМТ, превышающими 25 кг/м<sup>2</sup>, больше 2/3 (77,8%) имеют именно генотип A2/A2. Литературные данные, напротив, сообщают о связи аллеля A1 с избыточной массой тела и психогенным перееданием как во взрослых, так и детских выборках (Stice et al., 2008; Obregón et al., 2017; Obregón et al., 2022). Причём считается, что именно индивидам с избыточной массой тела, имеющих генотипы A1+, сложнее избавиться от лишнего веса по

сравнению с людьми, не имеющими аллель A1 (Winkler et al., 2012). В одной из работ было показано, что мужчины – носители аллеля A1, демонстрирующие высокий уровень симптомов депрессии, потребляют значительно больше высококалорийных несладких продуктов (таких как мясо, жареная рыба и курица, пицца, хот-доги, цельное молоко), чем обладатели генотипа A2/A2 (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011). Некоторые учёные не выявили каких-либо связей между рассматриваемым полиморфизмом и ожирением (Palmeira et al., 2019).

У носителей аллеля A2 выше уровень связывания дофамина с рецептором D2 в полосатом теле по сравнению с носителями A1 аллеля (Savitz et al., 2013). Однако точно не установлено, оказывает ли заметное влияние Taq1A полиморфизм гена *DRD2* на доступность дофамина для рецептора (Smith et al., 2017). К тому же известно, что социально-экономический статус индивида может корректировать влияние полиморфизма через доступность полезной пищи (Portella et al., 2020). Тем не менее, полученные в настоящей работе ассоциации генотипа A2/A2 свидетельствуют в пользу гипотезы высокого уровня употребления калорийной пищи людьми с высокоактивной дофаминовой системой (Davis et al., 2007).

В настоящей работе не было найдено ассоциации между VNTR полиморфизмом в третьем экзоне гена **дофаминового рецептора D4 (локус DRD4 exon III)** и избыточной массой тела. Носительницы генотипа 4- (женщины, не имеющие аллеля с четырьмя повторами) несколько более крупнослжены, у них выше значения длины и массы тела, а также обхват бёдер, чем у носительниц генотипа 4+. Однако эта тенденция, по-видимому, неустойчива, так как не подтвердилась многомерными методами статистического анализа.

Полученные в нашем исследовании результаты подтверждаются некоторыми работами, авторы которых не нашли ассоциаций рассматриваемого полиморфизма с высоким ИМТ (Hinney et al., 1999; Uzun et al., 2015). Аллель с семью повторами по данным предыдущих исследований

кодирует дофаминовый рецептор D4 со сниженной чувствительностью к дофамину (Asghari et al., 1995). Именно этот аллель часто связывают с изменениями в пищевом поведении: существуют данные о том, что дети – носители аллеля с семью повторами – более склонны к потреблению калорийной пищи (а именно отдают предпочтение сладостям, а не овощам и цельнозерновым продуктам), чем носители других аллелей, что не всегда влияет на их ИМТ (Silveira et al., 2014; Silveira et al., 2018; Paquet et al., 2021). Хотя, возможно, с возрастом эта закономерность может меняться: в группе молодых мужчин, страдающих депрессией, именно носители хотя бы одного аллеля 7 потребляют менее калорийную пищу, чем те, кто не имеет такого аллеля (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011). Также есть интересные данные о том, что подростков с высоким социально-экономическим статусом аллель с семью повторами (низкий уровень экспрессии гена *DRD4*) защищает от стресса и набора избыточной массы тела (Portella et al., 2020). Такие противоречивые данные требуют дальнейшего изучения влияния VNTR полиморфизма дофаминового рецептора D4 на формирование пищевых предпочтений и склонность к избыточному жиросложению вместе с детальным изучением социально-экономического статуса индивидов. Желательно проведение лонгитудных (продольных) исследований, чтобы посмотреть, меняется ли влияние полиморфизма на пищевое поведение с течением времени; узнать, какие внешние изменения в жизни индивида (например, уровень дохода, социального благополучия, удовлетворённость своей внешностью и личной жизнью, уровень физической активности, наличие семьи и друзей, условия проживания и т.д.) могут компенсировать влияние генотипа, или, напротив, усиливать его.

#### **4.2. Обсуждение ассоциаций полиморфизма генов серотониновой системы (*HTR1A* и *MAOA*) с морфофункциональными особенностями**

**Анализ связей полиморфизма гена серотонинового рецептора первого типа А – *HTR1A* (локус rs6295) с морфофункциональными**

**признаками.** Мужчины и женщины – носители генотипа C+ (то есть генотипов C/C и C/G) локуса rs6295 гена серотонинового рецептора 1-го типа *HTR1A* имеют выше значения фазового угла, более высокий уровень обмена веществ, относительно высокие показатели скелетно-мышечной и активной клеточной массы, однако у женщин при этом больше величины жировых складок на трицепсе и животе. Для мужчин с гомозиготным генотипом G/G характерны большие значения обхвата бёдер, меньшие значения удельного обмена веществ и фазового угла. Для женщин тенденции такие же: у них гомозиготы G/G при относительно большей массе тела обладают меньшими, в сравнении с носителями генотипа C+, значениями фазового угла, удельного обмена веществ, а также у женщин с генотипом G/G меньше толщины жировых складок под лопаткой, на предплечье и голени.

Данных о связи рассматриваемого полиморфизма rs6295 гена *HTR1A* с особенностями телосложения как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе нами не найдено. В одной из работ китайских авторов не было выявлено ассоциаций между полиморфизмом rs6295 и диабетом второго типа, ожирением, депрессией (Simayi, Guan, 2022). Также известно, что ни одна из пяти различных однонуклеотидных замен гена *HTR1A* не связана с быстрым началом ожирения с гипоталамической дисфункцией, гиповентиляцией и вегетативной дисрегуляцией (синдромом ROHHAD) (Rand et al., 2011).

Данный полиморфизм часто изучают в связи с психологическими характеристиками личности. Так, в ряде молекулярно-генетических работ обнаружена связь аллеля G с депрессией (в том числе тяжёлыми формами), суицидальными наклонностями и импульсивностью (Lemonde et al., 2003; Huang et al., 2004; Kraus et al., 2007; Benko et al., 2010; Gatt et al., 2015). Тем интереснее полученные в настоящем исследовании оригинальные результаты. Наличие аллеля G по сравнению с аллелем C увеличивает транскрипцию гена, следовательно, и содержание рецептора 1A в организме (Lemonde et al., 2003). По всей вероятности, высокое содержание рецептора оказывает влияние на увеличение доступности серотонина в мозге и, возможно, обуславливает

снижение уровня обмена веществ в организме. Однако сведений о таком механизме регуляции недостаточно.

**Обсуждение ассоциаций полиморфизма гена фермента моноаминоксидазы MAOA с морфофункциональными признаками.** Для VNTR полиморфизма гена моноаминоксидазы, фермента, который участвует в метаболизме серотонина, в настоящем исследовании не было выявлено межгрупповых различий по морфофункциональным признакам для носителей разных генотипов, что согласуется с выводами некоторых исследователей. Так, например, при обследовании детей, взрослых мужчин и женщин в разных странах (в Турции, Португалии и Канаде) было показано, что данный полиморфизм никак не связан с предрасположенностью к набору избыточной массы тела или к наличию негативных пищевых привычек (Avsar et al., 2017; Manco et al., 2020; Heidinger et al., 2021). Молодые люди, имеющие выраженные депрессивные симптомы и аллели 2, 3 и 5 MAOA, больше потребляют высококалорийных несладких продуктов по сравнению с носителями аллелей с тремя с половиной и четырьмя повторами (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011). Некоторые учёные, напротив, находят такие ассоциации. В частности, для мальчиков и взрослых мужчин с числом повторов 3 или больше показаны более высокие значения доли жировой массы в организме, также указывается на их склонность к потреблению продуктов, содержащих большое количество жиров и углеводов (Galvão et al., 2012; Dias et al., 2016). У мальчиков с нарушенным пищевым поведением (чрезмерным потреблением высокоуглеводной и жирной пищи) отмечено число повторов больше трёх, а для девочек подобной закономерности не выявлено (Galvão et al., 2012). Показана более частая встречаемость генотипа 3/3 локуса MAOA-uVNTR у девочек с морбидным ожирением в сравнении с алиментарной формой заболевания и нормальной массой тела (Солнцева и др. 2016). Взрослые же мужчины с числом повторов меньшим или равном трём, по мнению некоторых авторов, обладают склонностью к алкогольной зависимости (Bendre et al., 2018).

Данные о возможной связи развития избыточной массы тела и полиморфизма гена *MAOA* немногочисленны. Вариабельность этого гена часто изучается в связи с психологическими особенностями: агрессивным поведением (Huang et al., 2004; Kim-Cohen et al., 2006; Byrd, Manuck, 2014), враждебностью (Гафаров и др., 2020), депрессией (Schulze et al., 2000; Yu et al., 2005; Brummett et al., 2007; Dannlowski et al., 2009; Doornbos et al., 2009; Melas et al., 2013), стрессом и антисоциальным поведением (Buckholtz, Meyer-Lindenberg, 2008; Nugent et al., 2011), эмоциональным выгоранием (Plieger et al., 2019). Выводы этих работ часто противоречивы: учёные находят связь с отклонениями в эмоциональном состоянии то с длинными, то с короткими аллелями. Тем не менее, в будущем, возможно, на основе применения широкого спектра оценок психических особенностей личности, в том числе оценки пищевого поведения, удастся выявить более устойчивые закономерности.

#### **4.3. Обсуждение комплекса связей полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональным статусом**

Изучение генетических основ морфологических особенностей телосложения – очень популярная и актуальная тема в антропологических работах. В области спортивной антропологии основной целью поиска ассоциаций морфофункциональных характеристик индивида с генетическим полиморфизмом является спортивный отбор. Этот отбор направлен на выявление спортсменов, которые при прочих равных условиях будут обладать лучшей выносливостью, быстрым восстановлением после тяжёлых физических нагрузок, лучшей гибкостью и/или другими важными характеристиками за счёт наследственной предрасположенности. В смежных областях (например, в нутрициологии) подобные исследования популярны с целью возможной профилактики ожирения (путём корректировки пищевого рациона на основе индивидуальных рекомендаций).



В настоящее время продолжается дискуссия о величине вклада генетического фактора в детерминацию морфологических и функциональных характеристик человека. Исследование, проведённое на тысячах пар моно- и дизиготных близнецов продемонстрировало, что вариабельность ИМТ в группах мужчин и женщин разных возрастов на 61–80% объясняется генетической предрасположенностью, в то время как факторы среды не вносят такого значительного вклада в формирование соотношения длины и массы тела (Nan et al., 2012). В нашем исследовании были выявлены статистически значимые ассоциации полиморфизма генов *COMT*, *DAT1*, *DRD2* и *HTR1A* с некоторыми морфологическими и функциональными характеристиками: массой тела, показателями жировотложения и метаболизма. Но в то же время нами было показано, что совокупный вклад в детерминацию морфофункциональных признаков, в частности в величину жировой массы тела, невелик ( $R^2=0,078$ ). Полученные результаты согласуются с данными других авторов. В масштабных исследованиях по изучению полногеномных ассоциаций (GWAS) было изучено более тысячи полиморфных локусов, предположительно ассоциированных с массой тела и другими морфофункциональными признаками. Показано, что 97 локусов объясняют около 2,7% изменчивости общей массы тела, в то время как, предположительно, вариабельность всего генома объясняет около 20% такой изменчивости (Locke et al., 2015).

Сложность изучения влияния генетического полиморфизма на какой-либо признак объясняется огромным числом генов и их функциональной вариабельностью, эпистатическими взаимодействиями, при которых один ген может влиять на экспрессию другого, а также разным подходом исследователей к обработке и интерпретации данных. Например, при изучении полиморфизма варьирующих тандемных повторов учёные часто делят аллели на длинные и короткие, разделяя их по числу этих повторов. Однако не всегда указывается, как именно было выбрано пороговое значение числа повторов, которое и послужило критерием для выделения коротких и длинных аллелей.

Недостаточно изучено влияние метилирования на некоторые гены, что тоже является перспективным направлением. Например, ранее было показано, что метилирование ДНК экзона I и интрона I промоторной области гена *MAOA* в сочетании с воздействием экзогенных факторов оказывает влияние на развитие некоторых психических расстройств: тревожного и депрессивного расстройств, посттравматического стрессового расстройства и др. (Ziegler, Domschke, 2018).

При сочетании генотипа 10/10 локуса *DAT1-VNTR* и генотипа A/A локуса rs4680 гена *COMT* индивиды демонстрируют более направленную нейронную активность в корковой сети рабочей памяти (показатель определялся с помощью магнитно-резонансной томографии), в то время как у пациентов, являющихся носителями одновременно генотипа 9/9 локуса *DAT1-VNTR* и генотипа G/G локуса rs4680 гена *COMT*, наблюдается минимальная направленная активность нейронов (Bertolino et al., 2006). В ещё одной работе, направленной на изучение аддитивных взаимодействий генотипов разных генов нейромедиаторных систем, было показано, что сочетание генотипов A2/A2 локуса *DRD2*, Del/Del локуса *DRD2-141C*, 7- локуса *DRD4*, 9/9 локуса *DAT1* и G/G локуса *COMT* у четырёхлетних девочек из Канады с диагностированной задержкой внутриутробного развития ассоциировано с высоким уровнем потребления сахара (Silveira et al., 2018). Таких работ, изучающих совместное влияние разных генов на один признак, не так много в общем массиве антропогенетических работ, однако они очень актуальны и перспективны.

Ещё одной причиной получения противоречивых данных может являться возрастная изменчивость. Хотя генотип человека, очевидно, с возрастом не меняется, может меняться активность белков, которые кодируют те или иные гены. По некоторым данным, например, активность фермента катехол-О-метилтрансферазы, которую кодирует ген *COMT*, может снижаться с возрастом (Guldborg et al., 1975). Возможно, возрастной фактор тоже может

оказывать влияние на тесноту связей генетического полиморфизма с морфофункциональными особенностями.

#### **4.4. Обсуждение ассоциаций избыточной массы тела с некоторыми психологическими характеристиками и полиморфизмом генов дофаминовой и серотониновой систем**

Каждый человек обладает определённым фенотипом: совокупностью признаков, имеющих внешнее проявление. Сюда относятся и особенности телосложения, и психологические характеристики личности. Существует распространённое мнение, что эти признаки связаны между собой, а также могут детерминироваться одними и теми же генами, в частности генами нейромедиаторных систем (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011; Ariza et al., 2012; Winkler et al., 2012; Obregón et al., 2017; Bieliński et al., 2017; Obregón et al., 2022).

Изучение возможных ассоциаций между конституцией человека и психологическими характеристиками личности ведутся очень продолжительное время (Андреев, 1926). Цель таких исследований – охарактеризовать по типу телосложения человека предрасположенность человека к тому или иному психологическому расстройству или, наоборот, по совокупности психологических характеристик личности спрогнозировать возможные изменения в пищевом поведении и, как следствие, возможные изменения некоторых аспектов телосложения. Поиск ассоциаций между морфологической конституцией и психологическими особенностями личности осложняется множественными причинно-следственными связями этих параметров. В исследованиях на данную тему желательно учитывать как можно большее число эндогенных и экзогенных факторов, которые могут повлиять на формирование устойчивых ассоциаций между морфофункциональными и психологическими признаками: генетическая вариабельность, экологические условия среды, уровень экономического благополучия участников обследования и т.д. Несмотря на сложность

организации таких исследований, учёные их проводят и получают интересные результаты о совместной изменчивости признаков.

Существуют данные, свидетельствующие о наличии положительной связи депрессии и тревожности с ожирением (Dixon et al., 2003; Bruffaerts et al., 2008; Holton et al., 2019). Другие учёные по результатам проведённых исследований высказывают мнение, что в зависимости от комплекса психофизиологических характеристик разные люди могут как набирать вес, так и интенсивно сбрасывать его в условиях стресса и при депрессивном расстройстве (Nach et al., 2006; Сергеев и др., 2013).

В нашем диссертационном исследовании тоже были получены разнонаправленные ассоциации, что подтверждает сложность взаимосвязи личностных и морфофункциональных характеристик. По результатам проведённого статистического анализа данных в нашей работе было выявлено, что степень выраженности симптомов депрессии в совокупности с некоторыми особенностями телосложения описывают 10% совместной изменчивости характеристик мужчин и 9% – у женщин. Тенденции для разных полов были выявлены разные. У мужчин с наличием симптомов депрессии больше толщина жировых складок под лопаткой, на предплечье, на животе и голени и ниже уровень метаболизма (определён по показателям удельного обмена веществ и фазового угла), такие мужчины в целом более грацильны – у них меньше длина и масса тела, чем у мужчин с отсутствием симптомов депрессии. Данные об отрицательной корреляции высокой массой тела с выраженностью психологических расстройств согласуются с мнением других учёных (Ho et al., 2008). Ранее российскими исследователями был получен интересный вывод: при лечении ожирения у молодых мужчин в возрасте 16–25 лет было показано снижение выраженности симптомов депрессии (Тельнова и др., 2012). Для женщин, имеющих симптомы депрессии, характерно пониженное развитие жиротложения при высоких показателях обмена веществ и большей длине и массе тела, чем у женщин, не имеющих выраженной депрессии. Полученные нами результаты в группе женщин

косвенно согласуются с некоторыми ранее опубликованными данными: известно, что у одних людей развивается повышенный аппетит во время депрессии, а у других, наоборот снижается интерес к пище (Сергеев и др., 2013).

Научных работ, посвящённых изучению связей агрессии с морфофункциональными признаками не так много; намного чаще исследователей интересует связь депрессии и особенностей жиротложения. При исследовании нами совместной изменчивости особенностей телосложения и уровня агрессии у мужчин и женщин были получены устойчивые для обоих полов ассоциации. У индивидов с более выраженными симптомами агрессии хорошо развито жиротложение при относительно невысоких значениях общей массы тела и длины тела и пониженном уровне метаболизма. То есть более грацильные по габаритным размерам тела индивиды, но с повышенным жиротложением агрессивнее, чем более высокорослые мужчины и женщины. Полученные нами результаты частично согласуются с выводами других исследователей: ранее было показано, что агрессивное поведение у детей связано с более высокими значениями ИМТ и жировой массы (Derks et al., 2019). В нашем исследовании подтверждена положительная связь уровня агрессии только с повышенным жиротложением, но не с массой тела. Полученные результаты могут иметь практическое значение, например, для прогнозирования поведения при стрессовых ситуациях, в психологии профессиональной деятельности или в семейной психологии

Для того, чтобы обнаружить более устойчивые ассоциации показателей телосложения и личностных характеристик, требуется проведение исследования на выборке более старшего возраста, так как они дольше подвержены воздействию стресса и вероятность того, что это отразится на их телосложении, выше. Изучение подобных ассоциаций требует длительного наблюдения за испытуемыми, которое позволило бы оценить их пищевое

поведение в течение довольно длительного периода времени и воздействие разных видов стресса в повседневной жизни.

Ещё одним этапом статистической обработки данных стал поиск ассоциаций между величиной показателей депрессии и агрессии и аллельными вариантами шести генов нейромедиаторных систем, поскольку вариабельность этих генов в основном изучается именно в связи с психологическими и поведенческими характеристиками. В научной литературе довольно большое количество данных об ассоциации полиморфизма рассматриваемых генов с депрессией и агрессивным поведением.

У мужчин, имеющих генотип 4+ локуса *DRD4* экзон III (дофаминового транспортёра D4) в среднем выше баллы, набранные по шкалам физической агрессии, враждебности и общей агрессии по сравнению с носителями генотипа 4-. По остальным пяти рассмотренным локусам статистически значимых ассоциаций выявлено не было. Ранее (другими исследователями) VNTR-полиморфизм гена *DRD4* рассматривался в связи с шизофренией, поиском новизны, развитием синдрома дефицита внимания, наличием алкогольной зависимости, расстройством пищевого поведения, деменцией и особенностями поведения приёмных матерей (Seeman et al., 1993; Ebstein et al., 1996; Swanson et al., 1998; Hutchison et al., 2002; Levitan et al., 2004; Ozturk et al., 2018; Butler et al., 2019). Полученные нами ассоциации аллеля с четырьмя повторами гена *DRD4* с агрессией, в том числе с физической агрессией и враждебностью, вносят определенный вклад в описание роли VNTR полиморфизма в третьем экзоне гена *DRD4* в детерминации психологических характеристик личности.

В настоящей работе не было обнаружено значимых межгрупповых различий у мужчин и женщин с разными генотипами локуса rs4680 гена *COMT* по степени выраженности симптомов агрессии и депрессии, что согласуется с некоторыми известными данными (Ormeier et al., 2010). Однако другие команды учёных находят связи: наличие генотипа A+ ассоциировано с

уязвимостью к стрессу и тревожностью, наличием депрессии (Enoch et al., 2003; Antypa et al., 2013; Nestler, 2015; Bieliński et al., 2017), а у носителей генотипа G/G меньше подверженность грусти и развитию депрессии (Felten et al., 2011). Хотя эти выводы неоднозначны, так как некоторые отечественные и зарубежные исследователи в своих работах выявили ассоциации между генотипом G/G и депрессией, суицидальным поведением и агрессией (Гайсина и др., 2008; Massat et al., 2005). Ген дофаминового транспортёра *DAT1* вовлечён в детерминацию эмоциональной обработки данных и связанных с ней патологий (Greenwood et al., 2002; De Luca et al., 2006; Mehler-Wex et al., 2006; Samochowiec et al., 2006; Haeffel et al., 2008; Karama et al., 2008; Garcia-Garcia et al., 2010; Felten et al., 2011). Наличие аллеля с девятью повторами полиморфного локуса *DAT1* довольно часто связывают с наличием депрессии, причём пациенты с такими генотипами тяжелее поддаются лечению от депрессии медикаментозными препаратами (Kirchheiner et al., 2007; Гафаров и др., 2012; Bieliński et al., 2017). Кроме того, некоторые работы сообщают о связи аллеля 9 с агрессивным и асоциальным поведением (Qadeer et al., 2017). В нашей работе не было выявлено ассоциаций вариабельности гена *DAT1* с выраженностью симптомов агрессии и депрессии.

По некоторым данным аллель A1 гена дофаминового рецептора второго типа DRD2 связан с развитием тревожности и депрессии у дошкольников, а у взрослых с – синдромом гиперактивности и дефицита внимания (СДВГ), различными зависимостями, асоциальными расстройствами и расстройствами пищевого поведения (Ponce et al., 2009; Hayden et al., 2010). По разным данным с агрессивным поведением могут быть связаны генотип A2/A2 (Гайсина и др., 2004; Qadeer et al., 2017) или аллель A1 (Chen et al., 2007), однако в нашем исследовании только у женщин была показана лишь небольшая разница для носителей разных генотипов в баллах, набранных по шкале депрессии Бека, что согласуется с данными других авторов (Sukhodolskaya et al., 2018).

Индивиды, обладающие сниженной активностью фермента моноаминоксидазы MAOA – носители аллелей 2,3, 5 больше подвержены

агрессивному поведению, особенно при сопутствующем влиянии условий среды (Huang et al., 2004; Kim-Cohen et al., 2006; Byrd, Manuck, 2014). Отечественными учёными было показано, что наличие аллелей с двумя, тремя или пятью повторами (имеющих низкую скорость экспрессии) ассоциировано с развитием враждебности в выборке мужчин 45–64 лет (Гафаров и др., 2020). Результаты работ, направленных на поиск связей полиморфизма гена *MAOA* с психологическими особенностями, до сих пор оказываются противоречивыми: некоторые исследования показывают, что наличие аллелей 3,5 и 4 может быть связано с более высоким уровнем депрессии (Schulze et al., 2000; Yu et al., 2005), в то время как в других работах, напротив, эти два аллеля ассоциированы с низким риском развития депрессии (Brummett et al., 2007; Doornbos et al., 2009).

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий по уровню агрессии или депрессии у носителей аллелей с разным уровнем экспрессии гена *MAOA*. Нами не было выявлено значимых межгрупповых различий по баллам, набранным в психологических опросниках, у носителей разных генотипов локуса rs6295 гена серотонинового рецептора *HTR1A*, хотя широко распространено мнение о том, что наличие аллеля G связано с депрессией и суицидальным поведением (Huang et al., 2004; Kraus et al., 2007; Benko et al., 2010; Kishi et al., 2013; Lebe et al., 2013; Gatt et al., 2015). Однако есть и работы, указывающее на связь гомозиготного генотипа C/C с наличием депрессии (Galvão-de Almeida et al., 2014).

Интересны полученные данные тандемом учёных Agurs-Collins Т., Fuemmeler В.Ф., которые обследовали более двадцати тысяч индивидов в продольном исследовании. Для определения пищевых предпочтений и наличия симптомов депрессии они использовали специальные опросники. В своей работе исследователи пришли к выводу, что одновременное наличие у женщин генотипа 10/10 и симптомов депрессии склоняет их к высокому потреблению сладостей. Наличие симптомов депрессии в сочетании с другими генотипами (9/9 и 9/10) не давало такого эффекта. В той же работе Agurs-



Collins T., Fuemmeler B.F. было показано, что мужчины – носители аллеля A1 локуса rs1800497 гена *DRD2* и/или аллелей 3,5 и 4 uVNTR локуса гена *MAOA*, демонстрирующие высокий уровень симптомов депрессии, потребляют значительно больше высококалорийных несладких продуктов (таких как мясо, жареная рыба и курица, пицца, хот-доги, цельное молоко), чем обладатели генотипа A2/A2 (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011). Это пример успешных результатов комплексного исследования связей особенностей пищевого поведения с генотипами разных генов нейромедиаторных систем.

Таким образом, отсутствие межгрупповых различий по наличию симптомов депрессии и агрессии по большинству рассмотренных нами генов нейромедиаторных систем, по всей вероятности связано с тем, что участниками нашего обследования были условно здоровые индивиды с отсутствием диагностированной депрессии или других психических расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе выполнен поиск ассоциаций полиморфизма шести генов нейромедиаторных систем с морфофункциональными характеристиками и избыточной массой тела. Были рассмотрены следующие локусы дофаминовой системы: COMT (rs4680), DAT1 (VNTR), DRD2 (rs1800497) и DRD4 (exon III VNTR) и серотониновой системы: HTR1A (rs6295), MAOA (u-VNTR). В заключение на основе полученных результатов была построена схема взаимосвязей между различными комплексами признаков, рассмотренных в работе. Схема представлена на рисунке 40.

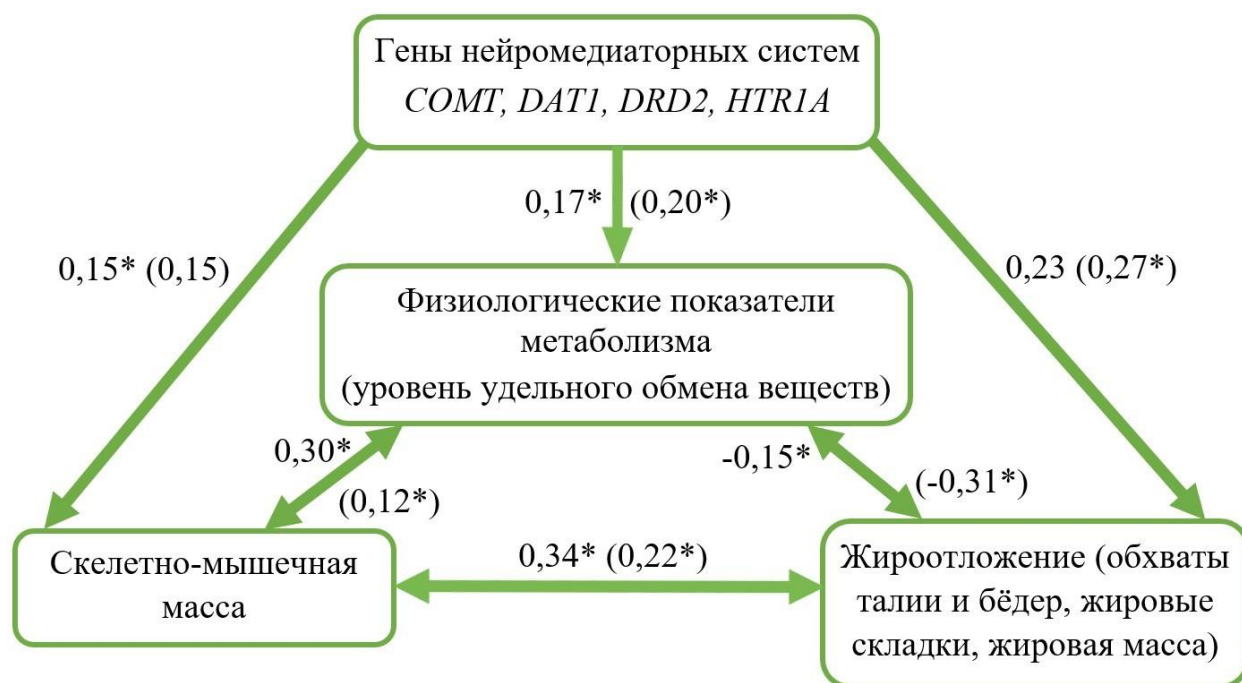


Рис. 40. Схема взаимосвязей различных систем признаков с полиморфизмом генов нейромедиаторных систем

Примечание: указаны коэффициенты корреляции Спирмена и канонические корреляции между различными комплексами признаков в мужской выборке (в скобках – в женской выборке); \* обозначены статистически значимые связи ( $p < 0,05$ ).

На рисунке 40 указаны коэффициенты корреляции Спирмена и канонические корреляции между различными комплексами признаков для мужской выборки (в скобках – для женской выборки). К среднему уровню межсистемных связей приближаются корреляции между скелетно-мышечной

массой, жиротложением и функциональными (физиологическими) показателями: статистически значимые коэффициенты корреляции в этом случае достигают величины 0,2–0,3.

Наиболее значимым итогом проведенного исследования являются полученные, статистически доказанные и биологически обоснованные корреляционные связи полиморфизма генов дофаминовой и серотониновой систем с морфофункциональными показателями и психологическими характеристиками личности (уровень установленных связей 0,15–0,27). Невысокие коэффициенты корреляции объясняются сложностью и многокомпонентностью физиологических процессов, а также существенным средовым воздействием на формирование морфофункциональных и психологических особенностей помимо генетической основы этих характеристик. Наличие статистически достоверных, но весьма незначительных по величине межсистемных конституциональных связей является очередным доказательством общеизвестной концепции о том, что относительная автономность систем обуславливает интегрированность организма в целом (Шмальгаузен, 1938), а также подтверждает наличие одновременно морфологической (фенотипической) интеграции и модульности организации, т.е. наличие относительно независимых групп признаков, объединённых внутренней корреляцией в целостную структуру (Поздняков, 2019; Yadav et al., 2016; Haber, Dworkin, 2017).

Сложность изучения вклада какого-либо геномного полиморфизма в развитие морфологических или функциональных признаков заключается в том, что большинство характеристик человеческого организма имеют полигенную основу. Кроме того, на такой лабильный признак как жиротложение сильно влияют факторы среды (питание, физическая активность, психофизиологические особенности). Провести комплексное междисциплинарное исследование на большой (по численности обследованных) выборке, которое включало бы молекулярно-генетический анализ широко спектра генов и оценку влияния многих факторов среды, очень

проблематично как с финансовой точки зрения, так и со стороны физической организации такого широкомасштабного исследования. Тем не менее современные учёные продолжают изучение ассоциаций морфофункциональных признаков с вариабельностью разных генов. Выполненное нами исследование является небольшим вкладом в комплексное изучение генетических основ морфологической конституции человека.

По итогам работы был выявлен ряд межсистемных взаимосвязей (генетического полиморфизма и морфофункционального статуса). На представительном антропогенетическом материале (715 человек) показаны устойчивые ассоциации между морфофункциональными показателями и полиморфизмом гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*, rs4680): для носителей генотипа G/G локуса rs4680 гена *COMT* характерна более высокая масса тела при пониженных значениях скелетно-мышечной массы и снижении уровня обмена веществ. В ходе анализа данных установлено, что в группе женщин – носительниц аллеля с девятью повторами локуса дофаминового транспортёра *DAT1* значимо более высокие показатели индекса массы тела и жировой массы тела, чем у женщин, не имеющих такого аллеля. Носители генотипа A2/A2 гена дофаминового рецептора второго типа *DRD2* имеют большую общую (в случае мужчин) и жировую массу тела (в случае женщин), а также пониженные значения показателей обмена веществ по сравнению с носителями других генотипов.

Особый интерес представляют ранее не описанные в научной литературе выявленные статистически значимые связи полиморфизма гена серотонинового рецептора 1-го типа *HTR1A* (rs6295) с морфофункциональными особенностями. Индивиды с генотипом G/G при большей массе тела обладают меньшими (по сравнению с носителями генотипов C/C и C/G) значениями показателей уровня метаболических процессов (фазового угла и удельного обмена веществ).

В работе подтверждается одна из гипотез о связи высокого уровня употребления калорийной пищи и набора жировой массы тела людьми с

высокоактивной дофаминовой системой (аллель G локуса rs4680 гена *COMT* и аллель A2 локуса rs1800497 гена *DRD2* против аллеля 9 локуса *DAT1-VNTR*). Полученные результаты вносят вклад в фундаментальное научное изучение генетических основ морфологической конституции человека, а также могут быть рекомендованы для практического использования. Например, генотипирование по некоторым локусам может рассматриваться как дополнительный способ оценки повышенного риска развития избыточной массы тела и предожирения. Полученные данные об антропогенетических ассоциациях могут учитываться при составлении индивидуальных рекомендаций по правильному питанию, ведению здорового образа жизни и режиму физических нагрузок с учётом результатов соматотипирования и молекулярно-генетического анализа.

Выявленные в работе ассоциации уровня депрессии и агрессии с особенностями ожирения также могут быть использованы специалистами в области антропологии и психотерапии, поскольку причины желания индивидов снизить или набрать массу тела могут быть обусловлены его психологическим состоянием. Полученные результаты комплексного исследования могут дополнить учебные курсы по программам подготовки антропологов, психологов, медиков и генетиков.

Перспективы дальнейшей разработки диссертационной темы заключаются в продолжении комплексных антропогенетических исследований с расширением спектра изучаемых генетических маркеров, морфофункциональных признаков и различных индексов, описывающих особенности телосложения. Рекомендуется проведение подобных работ в разных возрастных группах населения. В данной работе не были рассмотрены возможные эпигенетические взаимодействия генов, изучение которых весьма сложно, актуально и представляет большой интерес для современных учёных. Следует добавить опросники о социально-экономическом статусе и условиях проживания респондентов: о доступности зон отдыха для прогулок, образе

жизни, занятиях спортом; также следует добавить анкеты, выявляющие особенности питания и фиксирующие наличие вредных привычек.

При продолжении изучения ассоциаций полиморфизма генов дофаминовой и серотониновой систем с поведенческими и морфологическими характеристиками желательно измерение при обследовании индивидуального уровня дофамина и серотонина в связи с противоречивостью известных данных о влиянии функционального полиморфизма генов на уровень этих нейромедиаторов в организме.

Продольные исследования, при которых учёные проводят измерения показателей у одних и тех же людей в разные периоды времени (с разницей в несколько месяцев или лет, в зависимости от цели работы), а также привлечение экспериментальных данных по измерению индивидуального уровня дофамина и серотонина у обследованного контингента в разных возрастных группах позволит изучить механизмы влияния функционально значимого полиморфизма генов нейромедиаторных систем на формирование морфологических и физиологических особенностей в процессе онтогенеза.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что полиморфизм изученных генов дофаминовой системы (*COMT*, *DAT1*, *DRD2*) ассоциирован с избыточной массой тела и развитием повышенного жирового отложения. Устойчивых связей между полиморфизмом гена *DRD4* и морфофункциональными особенностями не выявлено.
2. Выявлены значимые ассоциации между морфофункциональными показателями и полиморфизмом локуса rs4680 гена *COMT*: для носителей генотипа G/G характерна более высокая масса тела при пониженных значениях скелетно-мышечной массы и снижении интенсивности метаболических процессов по сравнению с носителями генотипов A/A и A/G.
3. Предложенная регрессионная модель объективно доказывает влияние полиморфизма локуса rs4680 гена *COMT* на изменение уровня удельного обмена веществ при достижении избыточной массы тела.
4. Установлено, что в группе женщин – носительниц аллеля с девятью повторами локуса *DAT1-VNTR* (генотип 9+) значимо более высокие показатели индекса массы тела и жировой массы тела, чем у женщин, не имеющих такого аллеля. У респондентов с избыточной массой тела (у обоих полов) больше частота встречаемости генотипа 9+.
5. В группе женщин с избыточной массой тела значимо выше частота встречаемости генотипа A2/A2 локуса rs1800497 гена *DRD2*. У обоих полов носители генотипа A2/A2 имеют более высокие показатели массы тела, а также пониженные значения уровня обмена веществ по сравнению с носителями генотипов A1/A1 и A1/A2.
6. Впервые показана значимая корреляция полиморфизма локуса rs6295 гена *HTR1A* с морфофункциональными особенностями: индивиды с генотипом G/G при большей массе тела обладают меньшими (по сравнению с носителями генотипов C/C и C/G) значениями показателей уровня метаболических процессов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андреев М.П. Взаимоотношения психического склада и телосложения. Клинико-антропологическое исследование // Работы психиатрической клиники Казанского государственного университета. – 1926. – Вып. 1. – С. 72–108.
2. Антонова К.В., Танащян М.М., Раскуражев А.А., Спрышков Н.Е., Панина А.А., Лагода О.В., Аметов А.С., Трошина Е.А. Ожирение и нервная система // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, №1. – С. 68–78.
3. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Николаев Д.В., Щелькалина С.П. // Функциональная диагностика. Национальное руководство / под общ. ред. Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – Гл. 7. – С. 486–488.
4. Бунак В.В. Антропометрия. М.: Учпедгиз, 1941. – 368 с.
5. Бутовская П.Р., Лазебный О.Е., Фехретдинова Д.И., Васильев В.А., Просикова Е.А., Лысенко В.В., Удина И.Г., Бутовская М.Л. Выявление ассоциации полиморфизма четырех генов серотониновой системы (5-HTTL, 5-HT1A, 5-HT2A и MAOA) с чертами личности у спортсменов силовых видов спорта // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2015. – Т. 33, № 4. – С. 9–15.
6. Васильев В.А. Молекулярная психогенетика: исследования девиантного агрессивного поведения человека // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 9. – С. 1157–1168.
7. Васильева А.А. Полиморфизм локуса rs6295 гена серотонинового рецептора 1A ассоциирован с морфофункциональными особенностями // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 23: Антропология. – 2024. – № 3. – С. 158–165.
8. Васильева А.А., Васильев В.А., Негашева М.А. Изучение вариабельности генов нейромедиаторных систем у студентов с



- симптомами депрессии // Актуальные вопросы антропологии. – Т. 14. – Беларуская навука Минск, 2019. – С. 242–253.
9. Васильева А.А., Васильев В.А., Негашева М.А. Полиморфизм генов дофаминового транспортера и дофаминового рецептора D2 ассоциирован с особенностями телосложения // Вестник антропологии. – 2020. – Т. 52, № 4. – С. 232–248.
10. Васильева А.А., Васильев В.А., Окушко Р.В., Негашева М.А. Ассоциации полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) с морфофункциональными показателями у студентов России и Приднестровья // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021. – Т. 39, № 1. – С. 42–49.
11. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: <http://www.who.int/ru/> (дата обращения: 01.08.24).
12. Гайсина Д.А., Халилова З.Л., Хуснутдинова Э.К. Генетические факторы риска суицидального поведения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 87–91.
13. Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В. Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск) (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ “MONICA psychosocial”) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 2. – С. 35–39.
14. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Ассоциация полиморфизма гена MAOA-uVNTR с враждебностью в открытой популяции мужчин 45-64 лет в России/Сибири (международные программы: ВОЗ «MONICA-psychosocial», «НАРИЕЕ») // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2020. – № 1. – С. 39–44.

15. Гмошинский И.В., Апрятин С.А., Шипелин В.А., Никитюк Д.Б. Нейромедиаторы и нейропептиды — биомаркеры метаболических нарушений при ожирении // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – № 4. – С. 258–269.
16. Голимбет В.Е., Каледа В.Г. Анализ сцепления локусов Таq 1А и Таq 1В с шизофренией у больных и их сиблингов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2002. – Т. 102, № 4. – С. 43–44.
17. Дерябин В.Е. Построение морфологической типологии у мужчин методом главных компонент // Вопросы антропологии. – 1986. – Вып. 79. – С. 3–20.
18. Дерябин В.Е. Использование компонентного анализа для оценки физического развития мужчин // Биологические науки. – 1991. – № 7(331). – С. 70–78.
19. Дерябин В.Е. Морфологическая типология телосложения женщин, основанная на изменчивости антропометрических признаков // Вопросы антропологии. – 1993. – Вып. 87. – С. 32–52.
20. Дерябин В.Е. Биометрическая обработка антропологических данных с применением компьютерных программ. М.: ВИНТИ, 2004, – 203 с.
21. Дерябин В.Е., Пурунджан А.Л. Географические особенности строения тела населения СССР. М.: Издательство Москва, 1990, – 191 с.
22. Дзгоева Ф.Х., Екушева Е.В., Демидова В.В. Когнитивные расстройства у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена (дисгликемией) // Проблемы Эндокринологии. – 2024. – Т. 70. – №. 4. – С. 75–83.
23. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Ретестовая надежность шкалы депрессии А. Бека // Всероссийская научно-практическая междисциплинарная конференция с международным участием «Реабилитация и профилактика-2015» (в медицине и психологии), 14–16 октября 2015 г. Сборник тезисов. – 2015. – С. 76.

24. Ениколопов С.Н., Цибульский Н.П. Психометрический анализ русскоязычной версии Опросника диагностики агрессии А. Басса и М. Перри // Психологический журнал. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 115–124.
25. Кибитов А.О., Курылев А.А., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Иващенко Д.В., Сулимов Г.Ю., Андреев Б.В. Сочетание полиморфизмов генов дофаминового рецептора типа 2 (DRD2–141C INS/DEL) и протеинкиназы РКК2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) снижает генетический риск развития параноидной шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 63–72.
26. Кибитов А.О., Чупрова Н.А., Трусова А.В., Соловьева М.Г., Меркулова Т.В., Жиганова М.С., Николишин А.Е., Гречаный С.В., Баранок Н.В., Рыбакова К.В., Илюк Р.Д., Позин П.А., Солдаткин В.А., Яковлева А.Н., Егоров А.Ю., Шмуклер А.Б., Крупицкий Е.М. Эффекты взаимодействия генетических полиморфизмов и неблагоприятного детского опыта в формировании риска развития интернет-зависимости // Вопросы наркологии. — 2021. – № 12. – С. 31–60.
27. Кокорин М.В. Психофизиологические особенности пикноморфных и астеноморфных женщин // Научный альманах кафедры антропологии. – 2005. – Вып. 3. – С. 249–263.
28. Кущенко В.В., Машкина Е.В., Солдаткин В.А., Булейко А.А. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов COMT и MAOA с риском развития шизофрении // Молекулярная диагностика 2017. – 2017. – Т. 2. – С. 60–61.
29. Левин О.С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона // Нервные болезни. – 2006. – № 2. – С. 2–8.
30. Мастицкий С.Э., Шитиков В.К. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. ДМК-Пресс, 2015. – 496 с.
31. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. – 1996. – URL: <http://mkb-10.com> (дата обращения: 01.08.24).

- 32.Негашева М.А. Основы антропометрии. Экон-Информ Москва, 2017. – 216 с.
- 33.Негашева М.А., Зимина С.Н., Синева И.М., Юдина А.М. Особенности морфофункциональной адаптации студенческой молодежи, проживающей в разных городах России // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 23: Антропология. – 2018. – № 3. – С. 41–54.
- 34.Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. – 392 с.
- 35.Орлов А.И. Непараметрические критерии согласия Колмогорова, Смирнова, омега-квадрат и ошибки при их применении // Научный журнал КубГАУ. – 2014. – № 97. – С. 1–29.
- 36.Поздняков А.А. Теория корреляционной системы как основа эпигенетической теории эволюции // Русский орнитологический журнал. – 2019. – Т. 28. – № 1816. – С. 4051–4077.
- 37.Пономарева Л.Ю., Беспалов Ю.И., Стекольников Н.М., Сейсебаева Г.Т., Черченко Н.Н., Павленко Л.А., Муминова М.А. К вопросу о соматизированной депрессии // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 77–79.
- 38.Пороговое значение ИМТ в соответствии со стандартами ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/mn\\_survey\\_19-cut-off-for-bmi-according-to-who-standards/#id=32083](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/mn_survey_19-cut-off-for-bmi-according-to-who-standards/#id=32083) (дата обращения: 01.08.24).
- 39.Сергеев В.Н., Михайлов В.И., Лебедев В.Б., Шестопапов А.Е., Щербова З.В., Одинец А.Г., Тарасова Л.В., Тулупов А.М. Основные механизмы и роль метаболического и клеточного питания при депрессивных состояниях // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013. – № 5. – С. 21–35.
- 40.Сидоров А.В. Физиология межклеточной коммуникации. Минск: БГУ, 2008, – 215 с.

41. Синева И.М., Зими́на С.Н., Пермякова Е.Ю., Хафизова А.А., Юдина А.М., Негашева М.А. Морфологические индикаторы физической активности современной студенческой молодежи // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 23: Антропология. – 2020. – №. 1. – С. 5-15.
42. Солнцева А.В., Загребяева О.Ю., Аксенова Е.А., Шатарнова Т.М., Емельянцева Т.А., Дашкевич Е.И. Полиморфизм генов COMT, MAOA, 5-HTTLPR локуса SLC6A4 при морбидных вариантах детского ожирения // Медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 112–115.
43. Суходольская Е.М., Васильев В.А., Шибалев Д.В., Щербакова О.И., Куликов А.М., Лазебный О.Е., Дронова Д.А., Бутовская М.Л., Рысков А.П. Полиморфизм 3-некодирующей области гена переносчика дофамина у мужчин из африканских популяций хадза и датога // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 295–299.
44. Тельнова М.Э., Кочетков Я.А., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Перепелкина О.С. Оценка взаимосвязи гормонально-метаболических нарушений и показателей тревоги и депрессии у молодых мужчин с ожирением, находящихся на различных видах терапии // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 1. – С. 35–41.
45. Шкала (тест-опросник) депрессии Бека (Электронный ресурс). – URL: <https://psycabi.net/testy/592-shkala-test-oprosnik-depressii-beka-kognitivnaya-terapiya-beka-ili-kak-vyjti-iz-depressii> (дата обращения: 17.08.2022).
46. Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. Изд-во Академии наук СССР, 1938. – 144 с.
47. Якупова В.А. Роль психологических и физиологических условий материнства в развитии послеродовой депрессии // Российский психологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 8–23.
48. Agurs-Collins T., Fuemmeler B.F. Dopamine polymorphisms and depressive symptoms predict foods intake. Results from a nationally representative sample // Appetite. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 339–48.

49. Albert P.R., Lembo P., Storrington J.M., Charest A., Saucier C. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor: signaling, desensitization, and gene transcription // *Neuropsychopharmacology*. – 1996. – Vol. 14, № 1. – P. 19–25.
50. ALFRED. Database [Electronic resource]. – 1999. – URL: <http://alfred.med.yale.edu> (дата обращения: 22.04.23).
51. Alsio J., Olszewski P.K., Norback A.H., Norbäck A.H., Gunnarsson Z.E.A., Levine A.S., Pickering C., Schiöth H.B. Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon longterm exposure to palatable food and differs depending on diet-induced obesity phenotype in rats // *Neuroscience*. – 2010. – Vol. 171, № 3. – P. 779–787.
52. Antypa N., Drago A., Serretti A. The role of COMT gene variants in depression: bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2013. – Vol. 37, № 8. – P. 1597–1610.
53. Annerbrink K., Westberg L., Nilsson S., Rosmond R., Holm G., Eriksson E. Catechol O-methyltransferase val158-met polymorphism is associated with abdominal obesity and blood pressure in men // *Metabolism*. – 2008. – Vol. 57, № 5. – P. 708–711.
54. Ariza M., Garolera M., Jurado M.A., Garcia-Garcia I., Hernan I., Sánchez-Garre C., Vernet-Vernet M., Sender-Palacios M.J., Marques-Iturria I., Pueyo R., Segura B., Narberhaus A. Dopamine Genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and Executive Function: Their Interaction with Obesity // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e41482.
55. Asghari V., Sanyal S., Buchwaldt S., Paterson A., Jovanovic V., Van Tol H. H. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants // *J Neurochem*. – 1995. – Vol. 65, № 3. – P. 1157–1165.
56. Avsar O., Kuskucu A., Sancak S., Genc E. Are dopaminergic genotypes risk factors for eating behavior and obesity in adults? // *Neurosci lett*. – 2017. – Vol. 654. – P. 28–32.

57. Banlaki Z., Elek Z., Nanasi T., Szekely A., Nemoda Z., Sasvari-Szekely M., Ronai Z. Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predisposal factor for aggressive traits // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0117792.
58. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression // *Archives of general psychiatry*. – 1961. – Vol. 4, № 6. – P. 561–571.
59. Bendre M., Comasco E., Checknita D., Tiihonen J., Hodgins S., Nilsson K. W. Associations Between MAOA-uVNTR Genotype, Maltreatment, MAOA Methylation, and Alcohol Consumption in Young Adult Males // *Alcoholism: clinical and experimental research*. – 2018. – Vol. 42, № 3. – P. 508–519.
60. Benko A., Lazary J., Molnar E., Gonda X., Tothfalusi L., Pap D., Mirnics Z., Kurimay T., Chase D., Juhasz G., Anderson I.M., Deakin J.F.W. Significant association between the C (–1019) G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2010. – Vol. 153, № 2. – P. 592–599.
61. Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A., Sumner A.E., Reynolds J.C., Sebring N.G., Xiang A.H., Watanabe R.M. A better index of body adiposity // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011 – Vol. 19, № 5. – P. 1083-9.
62. Bertolino A., Blasi G., Latorre V., Rubino V., Rampino A., Sinibaldi L., Caforio G., Petruzzella V., Pizzuti A., Scarabino T., Nardini M., Weinberger D.R., Dallapiccola B. Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26, № 15. – P. 3918–3922.
63. Bieliński M., Jaracz M., Lesiewska N., Tomaszewska M., Sikora M., Junik R., Kamińska A., Tretyn A., Borkowska A. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2221–2229.

64. Bosia M., Buonocore M., Bechi M., Stere L.M., Silvestri M.P., Inguscio E., Spangaro M., Cocchi F., Bianchi L., Guglielmino C., Cavallaro R. Schizophrenia, cannabis use and Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Modeling the interplay on cognition // *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 92. – P. 363–368.
65. Botticelli L., Micioni Di Bonaventura E., Del Bello F., Giorgioni G., Piergentili A., Romano A., Quaglia W., Cifani C., Micioni Di Bonaventura M.V. Underlying susceptibility to eating disorders and drug abuse: genetic and pharmacological aspects of dopamine D4 receptors // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 2288.
66. Bray G.A. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis // *J. Nutr.* – 1991. – Vol. 121, № 8. – P. 1146–1162.
67. Bruffaerts R., Demyttenaere K., Vilagut G., Martinez M., Bonnewyn A., De Graaf R., Haro J.M., Bernert S., Angermeyer M.C., Brugha T., Roick C., Alonso J. The relation between body mass index, mental health, and functional disability: a European population perspective // *Can. J. Psychiatry*. – 2008 – Vol. 3, № 10. – P. 679–688.
68. Brummett B.H., Krystal A.D., Siegler I.C., Kuhn C., Surwit R.S., Züchner S., Ashley-Koch A., Barefoot J.C., Williams R.B. Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality // *Psychosom. Med.* – 2007. – Vol. 69, № 5. – P. 396.
69. Buckholtz J.W., Meyer-Lindenberg A. MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression // *Trends Neurosci.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 120–129.
70. Burke L.K., Heisler L.K. 5-Hydroxytryptamine medications for the treatment of obesity // *J Neuroendocrinol.* – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 389-398.
71. Buss A.H., Perry M. The aggression questionnaire // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1992. – Vol. 63, № 3. – P. 452–459.



72. Butovskaya M.L., Vasilyev V.A., Lazebny O.E., Suchodolskaya E.M., Shibalev D.V., Kulikov A.M., Karelin D.V., Burkova V.N., Mabulla A., Ryskov A.P. Aggression and polymorphisms in AR, DAT1, DRD2, and COMT genes in Datoga pastoralists of Tanzania // *Sci. Rep.* – 2013. – Vol. 3. – P. 3148.
73. Butovskaya M.L., Lazebny O.E., Vasilyev V.A., Dronova D.A., Karelin D.V., Mabulla A.Z., Shibalev D.V., Shackelford T. K., Fink B., Ryskov A. P. Androgen receptor gene polymorphism, aggression, and reproduction in Tanzanian foragers and pastoralists // *PloS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0136208.
74. Butler P.M., Chiong W., Perry D.C., Miller Z.A., Gennatas E.D., Brown J.A., Pasquini L., Karydas A., Dokuru D., Coppola G., Sturm V.E., Boxer A.L., Gorno-Tempini M.L., Rosen H.J., Kramer J.H., Miller B.L., Seeley W.W. Dopamine receptor D4 (DRD4) polymorphisms with reduced functional potency intensify atrophy in syndrome-specific sites of frontotemporal dementia // *NeuroImage. Clinical.* – 2019. – Vol. 23, – P. 101822.
75. Byrd A.L., Manuck S.B. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction // *Biol. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75, № 1. – P. 9–17.
76. Caldú X., Ottino-González J., Sánchez-Garre C., Hernan I., Tor E., Sender-Palacios M.J., Dreher J.C., Garolera M., Jurado M.Á. Effect of the catechol-O-methyltransferase Val 158Met polymorphism on theory of mind in obesity // *Eur. Eat. Disord. Rev.* – 2019. – Vol. 27, № 4. – P. 401–409.
77. Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H., Taylor A., Arseneault L., Williams B., Braithwaite A., Poulton R., Craig I.W. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57, № 10. – P. 1117–1127.

78. Cassano P., Fava M. Depression and public health: an overview // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – Vol. 53, № 4. – P. 849–857.
79. Chen T., Blum K., Mathews D., Fisher L., Schnautz N., Braverman E.R., Schoolfield J., Downs B.W., Blum S.H., Mengucci J., Meshkin B., Arcuri V., Bajaj A., Waite R.L., Comings D.E. Preliminary association of both the dopamine D2 receptor (DRD2) [Taq1 A1 Allele] and the dopamine transporter (DAT1) [480 bp Allele] genes with pathological aggressive behavior, a clinical subtype of Reward Deficiency Syndrome (RDS) in adolescents // *Gene Ther. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 11. – P. 93–112.
80. Cicchetti D., Rogosch F.A., Sturge-Apple M.L. Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds // *Dev. Psychopathol.* – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 1161–1180.
81. Costa A., Riedel M., Müller U., Möller H.J., Ettinger U. Relationship between SLC6A3 genotype and striatal dopamine transporter availability: A meta-analysis of human single photon emission computed tomography studies // *Synapse.* – 2011. – Vol. 65, № 10. – P. 998–1005.
82. Cota D., Tschöp M.H., Horvath T.L., Levine A.S. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? // *Brain. Res. Rev.* – 2006. – Vol. 51, Issue 1. – P. 85–107.
83. Dannlowski U., Ohrmann P., Konrad C., Domschke K., Bauer J., Kugel H., Hohoff C., Schöning S., Kersting A., Baune B.T., Mortensen L.S., Arolt V., Zwitterlood P., Deckert J., Heindel W., Suslow T. Reduced amygdala–prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 11–22.
84. David S.P., Strong D.R., Munafò MR., Brown R. A., Lloyd-Richardson E.E., Wileyto P.E., Evins A.E., Shields P.G., Lerman C., Niaura R. Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A

- polymorphism: analysis of pooled data from two clinical trials // *Nicotine Tob. Res.* – 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 1251c1257.
85. Davis C., Patte K., Levitan R., Reid C., Tweed S., Curtis C. From motivation to behaviour: a model of reward sensitivity, overeating, and food preferences in the risk profile for obesity. *Appetite.* – 2007. – Vol. 48, Issue 1. – P. 12–19.
86. Davis C., Levitan R.D., Yilmaz Z., Kaplan A.S., Carter J.C., Kennedy J.L. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 38, Issue 2. – P. 328–335.
87. De Luca V., Zai G., Tharmalingam S., de Bartolomeis A., Wong G., Kennedy J.L. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behavior in schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 268–271.
88. Deckert J., Catalano M., Sygailo Y.V., Bosi M., Okladnova O., Di Bella D., Nöthen M.M., Maffei P., Franke P., Fritze J., Maier W., Propping P., Beckmann H., Bellodi L., Lesch K.P. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder // *Hum. Mol. Gen.* – 1999. – Vol. 8, № 4. – P. 621–624.
89. Delis F., Thanos P.K., Rombola C., Rosko L., Grandy D., Wang G.J., Volkow N.D. Chronic mild stress increases alcohol intake in mice with low dopamine D2 receptor levels // *Behav. Neurosci.* – 2013. – Vol. 127, № 1. – P. 95–105.
90. Derks I.P.M., Bolhuis K., Yalcin Z., Gaillard R., Hillegers M.H.J., Larsson H., Lundström S., Lichtenstein P., van Beijsterveldt C.E.M., Bartels M., Boomsma D.I., Tiemeier H., Jansen P.W. Testing Bidirectional Associations Between Childhood Aggression and BMI: Results from Three Cohorts // *Obesity.* – 2019. – Vol. 27, Issue 5. – P. 822–829.
91. Dias H., Muc M., Padez C., Manco L. Association of polymorphisms in 5-HTT (SLC6A4) and MAOA genes with measures of obesity in young adults

- of Portuguese origin // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2016. – Vol. 122, № 1. – P. 8–13.
92. Ding Y.C., Chi H.C., Grady D.L., Morishima A., Kidd J.R., Kidd K.K., Flodman P., Spence M.A., Schuck S., Swanson J.M., Zhang Y.P., Moyzis R.K. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99, № 1. – P. 309–314.
93. Dixon J.B., Dixon M.E., O'Brien P.E. Depression in association with severe obesity: changes with weight loss // *Arch. Inter. Med.* – 2003. – Vol. 163, № 17. – P. 2058–2065.
94. Doehring A., Hentig N., Graff J., Salamat S., Schmidt M., Geisslinger G., Harder S., Lotsch J. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2009. – Vol. 19. – P. 407–414.
95. Doornbos B., Dijck-Brouwer D.J., Kema I.P., Tanke M.A., van Goor S.A., Muskiet F.A., Korf J. The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 33, № 7. – P. 1250–1254.
96. Ebstein R.P., Novick O., Umansky R., Priel B., Osher Y., Blaine D., Bennett E.R., Nemanov L., Katz M., Belmaker R.H. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 12. – P. 78–80.
97. Enoch M.A., Xu K., Ferro E., Harris C.R., Goldman D. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism // *Psychiatr. Genet.* – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 33–41.
98. Eubanks J.H., Djabali M., Selleri L., Grandy D.K., Civelli O., McElligott D.L., Evans G.A. Structure and linkage of the D2 dopamine

- receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23 // *Genomics*. – 1992. – Vol. 14, № 4. – P. 1010–1018.
99. Felten A., Montag C., Markett S., Walter N.T., Reuter M. Genetically determined dopamine availability predicts disposition for depression // *Brain Behav.* – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 109–118.
100. Fuke S., Suo S., Takahashi N., Koike H., Sasagawa N., Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression // *The pharmacogenomics journal*. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 152–156.
101. Galvão A.C., Krüger R.C., Campagnolo P.D., Mattevi V.S., Vitolo M.R., Almeida S. Association of MAOA and COMT gene polymorphisms with palatable food intake in children // *J. Nutr. Biochem.* – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 272–277.
102. Galvão-de Almeida A., Quarantini L.C., Tartaglioni A.G., Lyra A.C., Parise C.L., Paraná R., de Oliveira I.R., Miranda-Scippa A., Guindalini C. Serotonin-1A receptor CC genotype is associated with persistent depression related to interferon-alpha in hepatitis C patients // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 36. – № 3. – P. 255–260.
103. Garcia-Garcia M., Clemente I., Domínguez-Borràs J., Escera C. Dopamine transporter regulates the enhancement of novelty processing by a negative emotional context // *Neuropsychologia*. – 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 1483–1488.
104. Garimella R.V. A simple introduction to moving least squares and local regression estimation. – Los Alamos National Laboratory (LANL), Los Alamos, NM (United States). – 2017. – №. LA-UR-17-24975.
105. Gatt J.M., Burton K.L., Williams L.M., Schofield P.R. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of metaanalysis studies. // *J. Psychiatr. Res.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1–13.
106. Giros B., Caron M.G. Molecular characterization of the dopamine transporter // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1993. – Vol. 14, № 2. – P. 43–49.

107. Gomes-Santos E., Salvatori R., Ferrão T.O., Oliveira C.R., Diniz R.D., Santana J.A., Pereira F.A., Barbosa R.A., Souza A.H., Melo E.V., Epitácio-Pereira C.C., Oliveira-Santos A.A., Oliveira I.A., Machado J.A, Santana-Júnior F.J., Barreto-Filho J.A., Aguiar-Oliveira M.H. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital lifetime isolated GH deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 9. – P. 3285–3289.
108. Greenwood T.A., Alexander M., Keck P.E., McElroy S., Sadovnick A.D., Remick R.A., Shaw S.H., Kelsoe J.R. Segmental linkage disequilibrium within the dopamine transporter gene // *Mol. psychiatry.* – 2002. – Vol. 7, № 2. – P. 165–173.
109. Guldberg H.C., Marsden C.A. Catechol-O-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role // *Pharmacol. Rev.* – 1975. – Vol. 27. – P. 135–206.
110. Haber A., Dworkin I. Disintegrating the fly: A mutational perspective on phenotypic integration and covariation // *Evolution.* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 66-80.
111. Hach I., Ruhl U.E., Klotsche J., Klose M., Jacobi F. Associations between waist circumference and depressive disorders // *J. Affect. Disord.* – 2006. – Vol. 92, № 2–3. – P. 305–308.
112. Haeffel G.J., Getchell M., Kuposov R.A., Yrigollen C.M., De Young C.G., Klinteberg B.A., Orelan L., Ruchkin V.V., Grigorenko E.L. Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: evidence for a gene-environment interaction in a sample of juvenile detainees // *Psychol. Sci.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 62–69.
113. Hayden E.P., Klein D.N., Dougherty L.R., Olin T.M., Lupton R.S., Dyson M.W., Bufferd S.J., Durbin C.E., Sheikh H.I., Singh S.M. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: associations and evidence for gene–environment correlation and

- gene–environment interaction // *Psychiatr. Genet.* – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 304–310.
114. Heinz A., Goldman D., Jones D.W., Palmour R., Hommer D., Gorey J.G., Lee K.S., Linnoila M., Weinberger D.R. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – Vol. 22, № 2. – P. 133–139.
115. Heidinger B.A., Cameron J.D., Vaillancourt R., De Lisio M., Ngu M., Tasca G.A., Chyurlia L., Doucet É., Doucette S., Maria Obregón Rivas A., Goldfield G. S. No association between dopaminergic polymorphisms and response to treatment of binge-eating disorder // *Gene.* – 2021. – Vol. 781. – P. 145538.
116. Heshmati M., Russo S.J. Anhedonia and the brain reward circuitry in depression // *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 146–153.
117. Hinney A., Schneider J., Ziegler A., Lehmkuhl G., Poustka F., Schmidt M. H., Mayer H., Siegfried W., Remschmidt H., Hebebrand J. No evidence for involvement of polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene in anorexia nervosa, underweight, and obesity // *Am. J. Med. Genet.* 1999. – Vol. 88, № 6. – P. 594–597.
118. Ho R.C., Niti M., Kua E.H., Ng T.P. Body mass index, waist circumference, waist–hip ratio and depressive symptoms in Chinese elderly: a population-based study // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 401–408.
119. Holton S., Fisher J., Nguyen H., Brown W.J., Tran T. Pre-pregnancy body mass index and the risk of antenatal depression and anxiety // *Women and Birth.* – 2019.
120. Huang Y.Y., Battistuzzi C., Oquendo M.A., Harkavy-Friedman J., Greenhill L., Zalsman G., Brodsky B., Arango V., Brent D.A., Mann J.J. Human 5-HT1A receptor C(1019)G polymorphism and psychopathology // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 441–451.
121. Huang Y.Y., Cate S.P., Battistuzzi C., Oquendo M.A., Brent D., Mann J.J. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase

- a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 29, № 8. – P. 1498–1505.
122. Hutchison K.E., McGeary J., Smolen A., Bryan A., Swift R.M. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption // *Health Psychol*. 2002. – Vol. 21, № 2. – P. 139–146.
123. Jacobsen L.K., Staley J.K., Zoghbi S.S., Seibyl J.P., Kosten T.R., Innis R.B., Gelernter J. Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: a preliminary report // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, № 10. – P. 1700–1703.
124. Jebb S.A., Prentice A.M. Is obesity an eating disorder? // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 1995. – Vol. 54. – P. 21–728.
125. Jocham G., Klein T.A., Neumann J., von Cramon D.Y., Reuter M., Ullsperger M. Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity // *J. Neurosci*. – 2009. – Vol. 29, № 12. – P. 3695–3704.
126. Johnson P.M., Kenny P.J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats // *Nat. Neurosci*. – 2010. – Vol. 13, № 5. – P. 635–641.
127. Karama S., Grizenko N., Sonuga-Barke E., Doyle A., Biederman J., Mbekou V., Polotskaia A., Ter-Stepanian M., De Guzman R., Bellingham J., Joob R., Sengupta S. Dopamine transporter 3'UTR VNTR genotype is a marker of performance on executive function tasks in children with ADHD // *BMC Psychiatry*. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 45.
128. Kelley A.E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning // *Neurosci. Biobehav. Rev*. – 2004. – Vol. 27, Issue 8. – P. 765–76.
129. Kendler K.S., Myers J. The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality // *Psychol. Med*. – 2010. – Vol. 40, № 5. – P. 801–806.



130. Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., Merikangas K.R., Rush A.J., Walters E.E., Wang P.S. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, № 23. – P. 3095–3105.
131. Kirchheiner J., Nickchen K., Sasse J., Bauer M., Roots I., Brockmüller J. A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment // *Pharmacogenomics J*. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 48–55.
132. Kishi T., Yoshimura R., Fukuo Y., Okochi T., Matsunaga S., Umene-Nakano W., Nakamura J., Serretti A., Correll C.U., Kane J.M., Iwata N. The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. – 2013. – Vol. 263, № 2. – P. 105–118.
133. Kraus M.R., Al-Taie O., Schäfer A., Pfersdorff M., Lesch K.P., Scheurlen M. Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 4. – P. 1279–1286.
134. Krause J., Dresel S.H., Krause K.H., La Fougère C., Zill P., Ackenheil M. Striatal dopamine transporter availability and DAT-1 gene in adults with ADHD: no higher DAT availability in patients with homozygosity for the 10-repeat allele // *World J. Biol. Psychiatry* – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 152–157.
135. Kring S.I., Werge T., Holst C., Toubro S., Astrup A., Hansen T., Pedersen O., Sørensen T.I. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 8. – P. e6696.
136. Lawford B.R., Young R., Noble E.P., Kann B., Ritchie T. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder // *Eur. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 180–185.

137. Lebe M., Hasenbring M.I., Schmieder K., Jetschke K., Harders A., Eppelen J.T., Hoffjan S., Kötting J. Association of serotonin-1A and-2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery // *Pain*. – 2013. – Vol. 154, № 3. – P. 377–384.
138. Lee A.K., Mojtahed-Jaberi M., Kyriakou T., Astarloa E.A., Arno M., Marshall N.J., Brain S.D., O'Dell S.D. Effect of high-fat feeding on expression of genes controlling availability of dopamine in mouse hypothalamus // *Nutrition*. – 2010. – Vol. 26, № 4. – P.411– 422.
139. Lee C.M., Huxley R.R., Wildman R.P., Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis // *J. Clin. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 61, № 7. – P. 646–53.
140. Lemonde S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P.D., Bown C.D., Sequeira A., Kushwaha N., Morris S.J., Basak A., Ou X.M., Albert P.R. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23, № 25. – P. 8788–8799.
141. Lesiewska N., Borkowska A., Junik R., Kamińska A., Pulkowska-Ulfig J., Tretyn A., Bieliński M. The Association Between Affective Temperament Traits and Dopamine Genes in Obese Population // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 8. P. 1847.
142. Levitan R.D., Masellis M., Lam R.W., Muglia P., Basile V.S., Jain U., Kaplan A.S., Tharmalingam S., Kennedy S.H., Kennedy J.L. Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder // *Neuropsychopharmacol. O. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 329, № 1. – P. 179–186.
143. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., Powell C., Vedantam S., Buchkovich M.L., Yang J., Croteau-Chonka D.C.,

- Esko T., Fall T., Ferreira T., Gustafsson S., Kutalik Z., Luan J., Mägi R., Randall J.C., Winkler T.W., Wood A.R., Workalemahu T., Faul J.D., Smith J.A., Zhao J.H., Zhao W., Chen J., Fehrmann R., Hedman Å.K., Karjalainen J., Schmidt E.M. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // *Nature*. – 2015. – № 518 (7538). – P. 197–206.
144. Manco L., Machado-Rodrigues A.M., Padez C. Association study of common functional genetic polymorphisms in SLC6A4 (5-HTT) and MAOA genes with obesity in Portuguese children // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2020. – P. 1–6.
145. Markkula N., Härkänen T., Nieminen T., Pena S., Mattila A.K., Koskinen S., Saarni S.I., Suvisaari J. Prognosis of depressive disorders in the general population—results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study // *J. Affect. Disord.* – 2016. – Vol. 190. – P. 687–696.
146. Martinez D., Gelernter J., Abi-Dargham A., van Dyck C.H., Kegeles L., Innis R.B., Laruelle M. The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 24, № 5. – P. 553–560.
147. Massat I., Souery D., Del-Favero J., Nothen M., Blackwood D., Muir W., Kaneva R., Serretti A., Lorenzi C., Rietschel M., Milanova V., Papadimitriou G. N., Dikeos D., Van Broekhoven C., Mendlewicz J. Association between COMT (Val 158 Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study // *Mol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10, № 6. – P. 598–605.
148. Mehler-Wex C., Riederer P., Gerlach M. Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: implications for the pathophysiology of Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder // *Neurotox. Res.* – 2006. – Vol. 10, № 3–4. – P. 167–179.
149. Melas P.A., Wei Y., Wong C.C., Sjöholm L.K., Åberg E., Mill J., Schalling M., Forsell Y., Lavebratt C. Genetic and epigenetic associations of

- MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 16, № 7. – P. 1513–1528.
150. Mill J., Asherson P., Browes C., D'Souza U., Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114, № 8. – P. 975–979.
151. Mohammad-Zadeh L.F., Moses L., Gwaltney-Brant S.M. Serotonin: a review // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* – 2008. Vol. 31, Issue 3. – P. 187-199.
152. Muc M., Padez C., Manco L. Influence of physical activity on the association between the FTO variant rs9939609 and adiposity in young adults // *Am. J. Hum. Biol.* – 2015. – Vol. 27, № 5. – P. 734–738.
153. Murray R.D., Wieringa G., Lawrance J.A., Adams J.E., Shalet S.M. Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk profile and increased carotid intima-medial thickness // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2010. – Vol. 73, № 4. – P. 508–515.
154. Nan C., Guo B., Warner C., Fowler T., Barrett T., Boomsma D., Nelson T., Whitfield K., Beunen G., Thomis M., Maes H.H., Derom C., Ordoñana J., Deeks J., Zeegers M. Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood // *Eur. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 247–253.
155. Negasheva M., Vasileva A., Godina E. The study of gene polymorphisms of the neurotransmitter systems (HTR1A and SLC6A3) and morphofunctional characteristics in students with depression symptoms // *Rocznik Lubuski.* – 2018. – Vol. 44, № 2a. – P. 43–55.
156. Nestler E.J. Role of the brain's reward circuitry in depression: transcriptional mechanisms // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2015. – Vol. 124. – P. 151–170.
157. Noble E.P., Blum K., Khalsa M.E., Ritchie T., Montgomery A., Wood R.C., Fitch R.J., Ozkaragoz T., Sheridan P.J., Anglin M.D., Paredes A.,

- Treiman L.J., Sparkes R.S. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence // *Drug Alcohol Depend.* – 1993. – Vol. 33, № 3. – P. 271–85.
158. Nugent N.R., Tyrka A.R., Carpenter L.L., Price L.H. Gene–environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2011. – Vol. 214, № 1. – P. 175–196.
159. Nymberg C., Banaschewski T., Bokde A.L., Büchel C., Conrod P., Flor H., Frouin V., Garavan H., Gowland P., Heinz A., Ittermann B., Mann K., Martinot J.L., Nees F., Paus T., Pausova Z., Rietschel M., Robbins T.W., Smolka M.N., Ströhle A., Schumann G., Klingberg T. DRD2/ANKK1 polymorphism modulates the effect of ventral striatal activation on working memory performance // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, № 10. – P. 2357–2365.
160. Oak J.N., Oldenhof J., Van Tol H.H. The dopamine D(4) receptor: One decade of research // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 405, Issues 1–3. – P. 303–327.
161. O'Brien P.D., Hinder L.M., Callaghan B.C., Feldman E.L. Neurological consequences of obesity // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol.16, № 6. – P. 465–477.
162. Obregón A.M., Valladares M., Goldfield G. Association of the dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism and eating behavior in Chilean children // *Nutrition*. – 2017. – Vol. 35. – P. 139–145.
163. Obregón A.M., Oyarce K., García-Robles M.A., Valladares M., Pettinelli P., Goldfield G.S. Association of the dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism with food addiction, food reinforcement, and eating behavior in Chilean adults // *Eat. Weight Disord.* – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 215–224.
164. O'Doherty J., Winston J., Critchley H., Perrett D., Burt D.M., Dolan R.J. Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness // *Neuropsychologia*. – 2003. – Vol. 41, Issue 2. – P. 147–55.

165. Opmeer E.M., Kortekaas R., Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling // *Prog. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 92, № 2. – P. 112–133.
166. Ozelius L., Hsu Y.P.P., Bruns G., Powell J.F., Chen S., Weyler W., Utterback M., Zucker D., Haines J., Trofatter J.A., Conneally P.M. Human monoamine oxidase gene (MAOA): chromosome position (Xp21-p11) and DNA polymorphism // *Genomics.* – 1988. – Vol. 3, № 1. – P. 53–58.
167. Ozturk Y., Barone V., Barone L. Examining the Impact of Maternal Individual Features on Children's Behavioral Problems in Adoptive Families: The Role of Maternal Temperament and Neurobiological Markers. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 196.
168. Palmeira L., Cunha M., Padez C., Alvarez M., Pinto-Gouveia J., Manco L. Association study of variants in genes FTO, SLC6A4, DRD2, BDNF and GHRL with binge eating disorder (BED) in Portuguese women // *Psychiatry Res.* – 2019. – Vol. 273. – P. 309–311.
169. Paquet C., Portella A.K., Moore S., Ma Y., Dagher A., Meaney M.J., Kennedy J.L., Levitan R.D., Silveira P.P., Dube L. Dopamine D4 receptor gene polymorphism (DRD4 VNTR) moderates real-world behavioural response to the food retail environment in children // *BMC public health.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–9.
170. Plieger T., Melchers M., Felten A., Lieser T., Meermann R., Reuter M. Moderator Effects of Life Stress on the Association between MAOA-uVNTR, Depression, and Burnout // *Neuropsychobiology.* – 2019. – P. 1–9.
171. Ponce G., Pérez-González R., Aragüés M., Palomo T., Rodríguez-Jiménez R., Jiménez-Arriero M.A., Hoenicka J. The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders // *Neurotox. Res.* – 2009. – Vol. 16., № 1. – P. 50–59.
172. Portella A.K., Papantoni A., Paquet C., Moore S., Rosch K.S., Mostofsky S., Lee R.S., Smith K.R., Levitan R., Silveira P.P., Carnell S., Dube L. Predicted DRD4 prefrontal gene expression moderates snack intake

- and stress perception in response to the environment in adolescents // *PloS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234601.
173. Qadeer M.I., Amar A., Mann J.J., Hasnain S. Polymorphisms in dopaminergic system genes; association with criminal behavior and self-reported aggression in violent prison inmates from Pakistan // *PloS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0173571.
174. Qiu A., Tuan T.A., Ong M.L., Li Y., Chen H., Rifkin-Graboi A., Broekman B.F., Kwek K., Saw S.M., Chong Y.S., Gluckman P.D., Fortier M.V., Holbrook J.D., Meaney M.J. COMT haplotypes modulate associations of antenatal maternal anxiety and neonatal cortical morphology // *Am. J. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172, № 2. – P. 163–172.
175. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. – 2013.
176. Rafikova E.I., Ryskov A.P., Vasilyev V.A. Genetics of depressive disorders: candidate genes and genome-wide association studies // *Russian Journal of Genetics*. – 2020. – Vol. 56. – P. 903-915.
177. Rand C.M., Patwari P.P., Rodikova E.A., Zhou L., Berry-Kravis E.M., Wilson R.J., Bech-Hansen T., Weese-Mayer D.E. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes // *Pediatr. Res*. – 2011. – Vol. 70, № 4. – P. 375–378.
178. Rutherford H.J., Wallace N.S., Laurent H.K., Mayes L.C. Emotion regulation in parenthood // *Developmental Review*. – 2015. – Vol. 36. – P. 1–14.
179. Sabol S.Z., Hu S., Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet*. – 1998. – Vol. 103, № 3. – P. 273–279.
180. Samochowiec J., Kucharska-Mazur J., Grzywacz A., Jabłoński M., Rommelspacher H., Samochowiec A., Sznabowicz M., Horodnicki J., Sagan L., Pełka-Wysiecka J. // *Neurosci. Lett*. – 2006. – Vol. 410, № 1. – P. 1–5.
181. Savitz J., Hodgkinson C.A., Martin-Soelch C., Shen P.H., Szczepanik J., Nugent A.C., Herscovitch P., Grace A.A., Goldman D., Drevets W.C.

- DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol.16, № 9. – P. 2095–2101.
182. Schulze T.G., Müller D.J., Krauss H., Scherk H., Ohlraun S., Syagailo Y.V., Windemuth C., Neidt H., Grässle M., Papassotiropoulos A., Heun R., Nöthen M.M., Maier W., Lesch K.P., Rietschel M. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 96, № 6. – P. 801–803.
183. Seeman P., Guan H.C., Van Tol H.H. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia // *Nature.* – 1993. – Vol. 365. – P. 441–445.
184. Shabbir F., Patel A., Mattison C., Bose S., Krishnamohan R., Sweeney E., Sandhu S., Nel W., Rais A., Sandhu R., Ngu N., Sharma S. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression // *Neurochem Int.* – 2013. – Vol. 62, № 3. – P. 324–329.
185. Sikora M., Gese A., Czepicki R., Gąsior M., Tretyn A., Chojnowski J., Bieliński M., Jaracz M., Kamińska A., Junik R., Borkowska A. Correlations between polymorphisms in genes coding elements of dopaminergic pathways and body mass index in overweight and obese women // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – Vol. 64, № 2. – P. 101–107.
186. Silveira P.P., Pokhvisneva I., Gaudreau H., Atkinson L., Fleming A.S., Sokolowski M.B., Steiner M., Kennedy J.L., Dubé L., Levitan R.D., Meaney M.J., MAVAN research team. Fetal growth interacts with multilocus genetic score reflecting dopamine signaling capacity to predict spontaneous sugar intake in children // *Appetite.* – 2018. – Vol. 120, P. 596–601.
187. Silveira P.P., Portella A.K., Kennedy J.L., Gaudreau H., Davis C., Steiner M., Soares C.N., Matthews S.G., Sokolowski M.B., Dubé L., Loucks E.B., Hamilton J., Meaney M.J., Levitan R.D., MAVAN Study Team. Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene



- (DRD4) and spontaneous food intake in pre-school children // *Appetite*. – 2014. – Vol. 73, P. 15–22.
188. Simayi D., Guan Y. HTR1A Gene Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus Comorbid with Major Depressive Disorder in a Chinese Population // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2022. – Vol. 15. – P. 1597–1604.
189. Smith C.T., Dang L.C., Buckholtz J.W., Tetreault A.M., Cowan R.L., Kessler R.M., Zald D.H. The impact of common dopamine D2 receptor gene polymorphisms on D2/3 receptor availability: C957T as a key determinant in putamen and ventral striatum // *Transl. psychiatry*. – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. e1091.
190. Smucny J., Cornier M.A., Eichman L.C., Thomas E.A., Bechtell J.L., Tregellas J.R. Brain structure predicts risk for obesity // *Appetite*. – 2012. – Vol. 59, № 3. – P. 859–65.
191. Stein D.J., Newman T.K., Savitz J., Ramesar R. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants // *CNS spectrums*. – 2006. – Vol. 11, № 10. – P. 745–748.
192. Stelzel C., Basten U., Montag C., Reuter M., Fiebach C.J. Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density // *J. Neurosci*. – 2010. – Vol. 30, № 42. – P. 14205–14212.
193. Stice E., Spoor S., Bohon C., Small D.M. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele // *Science*. – 2008. – Vol. 322, № 5900. – P. 449–452.
194. Sudmant P.H., Rausch T., Gardner E.J., Handsaker R.E., Abyzov A., Huddleston J., Zhang Y., Ye K., Jun G., Hsi-Yang Fritz M., Konkel M.K., Malhotra A., Stütz A.M., Shi X., Casale F.P., Chen J., Hormozdiari F., Dayama G., Chen K., Malig M., Chaisson M.J.P., Walter K., Meiers S., Kashin S., The 1000 Genomes Project et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes // *Nature*. 2015. – Vol. 526 (7571). – P. 75–81.

195. Sukhodolskaya E.M., Fehretdinova D.I., Shibalev D.V., Lazebny O.E., Mabulla A.Z.P., Butovskaya M.L., Ryskov A.P., Vasilyev V.A. Polymorphisms of dopamine receptor genes DRD2 and DRD4 in African populations of Hadza and Datoga differing in the level of culturally permitted aggression // *Ann. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 82, № 6. – P. 407–414.
196. Swanson J.M., Sunohara G.A., Kennedy J.L., Regino R., Fineberg E., Wigal T., Lerner M., Williams L., LaHoste G.J., Wigal S. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A family-based approach // *Mol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 3. – P. 38–41.
197. Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D., McPherson K., Finegood D.T., Moodie M.L., Gortmaker S.L. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments // *The Lancet.* – 2011. – Vol. 378, № 9793. – P. 804–814.
198. Thaler L., Groleau P., Badawi G., Sycz L., Zeramdini N., Too A., Israel M., Joobar R., Bruce K.R., Steiger H. Epistatic interactions implicating dopaminergic genes in bulimia nervosa (BN): relationships to eating-and personality-related psychopathology // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 120–128.
199. Tietjen G.L., Moore R.H. Some Grubbs-type statistics for the detection of several, outliers // *Technometrics.* – 1972. – Vol. 14, № 3. – P. 583–597.
200. Tjeertes E., Hoeks S., van Vugt J.L.A., Stolker R.J., Hoofwijk A. The new body mass index formula; not validated as a predictor of outcome in a large cohort study of patients undergoing general surgery // *Clin Nutr ESPEN.* – 2017. – Vol. 22. – P. 24–27.
201. Triska P., Chekanov N., Stepanov V., Khusnutdinova E.K., Kumar G.P.A., Akhmetova V. et al. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe // *BMC Genet.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 110.

202. Uzun M., Saglar E., Kucukyildirim S., Erdem B., Unlu H., Mergen H. Association of VNTR polymorphisms in DRD4, 5-HTT and DAT1 genes with obesity // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 121, № 2. – P. 75–79.
203. Van Dyck C.H., Malison R.T., Jacobsen L.K., Seibyl J.P., Staley J.K., Laruelle M., Baldwin R.M., Innis R.B., Gelernter J. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 745–751.
204. Van Nuland A.J., Helmich R.C., Dirks M.F., Zach H., Toni I., Cools R., den Ouden H.E.M. Effects of dopamine on reinforcement learning in Parkinson's disease depend on motor phenotype // *Brain.* – 2020. – Vol. 143, Issue 11, – P. 3422–3434.
205. Van Tol H.H., Wu C.M., Guan H.C., Ohara K., Bunzow J.R., Civelli O., Kennedy J., Seeman P., Niznik H.B., Jovanovic V. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population // *Nature.* – 1992. – Vol. 358. – P. 149–152.
206. Vandenberg D.J., Persico A.M., Hawkins A.L., Griffin C.A., Li X., Jabs E.W., Uhl G.R. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15. 3 and displays a VNTR // *Genomics.* – 1992. – Vol. 14, № 4. – P. 1104–1106.
207. VanNess S.H., Owens M.J., Kilts C.D. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density // *BMC genetics.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 55.
208. Wang Y.C., Zou Y.B., Xiao J., Pan C.D., Jiang S.D., Zheng Z.J., Yan Z.R., Tang K.Y., Tan L.M., Tang M.S. COMT Val158Met polymorphism and Parkinson's disease risk: a pooled analysis in different populations // *Neurol. Res.* – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 1–7.
209. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis.* Springer-Verlag New York, 2016. – 260 pp.
210. Winkler J.K., Woehning A., Schultz J.H., Brune M., Beaton N., Challa T.D., Minkova S., Roeder E., Nawroth P.P., Friederich H.C., Wolfrum C., Rudofsky G. TaqIA polymorphism in dopamine D2 receptor

- gene complicates weight maintenance in younger obese patients // *Nutrition*. – 2012. – Vol. 28, № 10. – P. 996–1001.
211. Wise R.A., Jordan C.J. Dopamine, behavior, and addiction // *J. Biomed. Sci.* – 2021. – Vol. 28. – P. 1–9.
212. Yadav A., Dhole K., Sinha H. Differential Regulation of Cryptic Genetic Variation Shapes the Genetic Interactome Underlying Complex Traits // *Genome Biol. Evol.* – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. 3559–3573.
213. Yao J., Pan Y.Q., Ding M., Pang H., Wang B.J. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and Schizophrenia: a meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2015. – Vol. 168, № 1. – P. 1–13.
214. Yengo L., Sidorenko J., Kemper K. E., Zheng Z., Wood A.R., Weedon M.N., Frayling T.M., Hirschhorn J., Yang J., Visscher P.M.; GIANT Consortium. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry // *Hum. Mol. Genet.* – 2018. – Vol. 27, № 20. – P. 3641–3649.
215. Yu Y.W.Y., Yang C.W., Wu H.C., Tsai S.J., Hong C.J., Chen M.C., Chen T.J. Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and personality traits in Chinese young females // *Neuropsychobiology*. – 2005. – Vol. 52, № 3. – P. 118–121.
216. Zhang C., Zhang J., Fan J., Cheng W., Du Y., Yu S., Fang Y. Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: new data and meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2014. – Vol. 165, № 7. – P. 564–571.
217. Ziegler C., Domschke K. Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorders // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2018. – Vol. 125, № 11. – P. 1581–1588.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1.П

Средние значения морфофункциональных показателей мужчин и женщин  
г. Самары

Морфофункциональные признаки	<b>M±m Мужчины N=97</b>	<b>M±m Женщины N=128</b>
Масса тела, кг	68,60±1,17	57,34±0,84
Длина тела, см	176,24±0,71	163,73±0,47
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,18±0,34	21,38±0,30
Обхват талии, см	77,04±0,77	69,40±0,58
Обхват бёдер, см	94,10±0,70	94,94±0,62
Жир. складка под лопаткой, мм	12,28±0,81	14,61±0,68
Жир. складка на трицепсе, мм	10,35±0,71	16,51±0,61
Жир. складка на предплечье, мм	5,85±0,43	7,01±0,37
Жир. складка на животе, мм	18,24±1,12	23,64±0,84
Жир. складка на голени, мм	13,66±0,82	21,35±0,64
Фазовый угол, градусы	7,52±0,08	6,46±0,04
Жировая масса, кг	12,42±0,69	16,65±0,59
Активная клеточная масса, кг	34,21±0,46	22,76±0,21
Скелетно-мышечная масса, кг	31,22±0,36	19,85±0,18
Тощая масса, кг	56,60±0,67	40,69±0,34
Масса воды, кг	41,43±0,49	29,79±0,25
Основной обмен веществ, ккал	1696,59±14,65	1334,87±6,69
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	917,57±5,52	830,94±4,00

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения.

Таблица 2.П

Средние значения морфофункциональных показателей мужчин и женщин  
г. Саранска

Морфофункциональные признаки	<b>M±m</b> Мужчины N=105	<b>M±m</b> Женщины N=126
Масса тела, кг	75,04±1,22	55,80±0,66
Длина тела, см	178,29±0,57	163,88±0,50
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,60±0,36	20,78±0,24
Обхват талии, см	79,97±0,76	68,68±0,47
Обхват бёдер, см	95,98±0,70	92,51±5,12
Жир. складка под лопаткой, мм	14,16±0,72	13,63±0,50
Жир. складка на трицепсе, мм	12,76±0,60	17,58±0,50
Жир. складка на предплечье, мм	8,07±0,36	8,89±0,31
Жир. складка на животе, мм	25,54±1,36	27,10±0,80
Жир. складка на голени, мм	14,79±0,66	20,73±0,56
Фазовый угол, градусы	8,11±0,06	7,18±0,06
Жировая масса, кг	11,48±0,68	12,78±0,46
Активная клеточная масса, кг	39,90±0,49	25,49±0,22
Скелетно-мышечная масса, кг	35,82±0,36	21,98±0,20
Тощая масса, кг	63,54±0,71	43,18±0,32
Масса воды, кг	46,51±0,52	31,61±0,24
Основной обмен веществ, ккал	1874,78±15,58	1421,10±7,10
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	970,54±5,17	892,44±4,62

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего арифметического значения.

Таблица 3.П

Средние значения морфофункциональных показателей мужчин и женщин  
сёл Мордовии

Морфофункциональные признаки	<b>M±m</b> Мужчины N=90	<b>M±m</b> Женщины N=69
Масса тела, кг	68,12±1,17	55,53±0,97
Длина тела, см	1751,02±0,70	162,82±0,75
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,19±0,35	20,91±0,31
Обхват талии, см	76,96±0,82	70,19±0,74
Обхват бёдер, см	95,47±0,71	94,51±0,75
Жир. складка под лопаткой, мм	10,26±0,64	13,85±0,65
Жир. складка на трицепсе, мм	10,30±0,74	16,59±0,68
Жир. складка на предплечье, мм	4,56±0,22	6,23±0,29
Жир. складка на животе, мм	11,22±0,80	17,59±1,01
Жир. складка на голени, мм	12,30±0,56	17,53±0,68
Фазовый угол, градусы	7,65±0,09	7,03±0,10
Жировая масса, кг	11,22±0,72	14,58±0,66
Активная клеточная масса, кг	34,65±0,46	23,94±0,26
Скелетно-мышечная масса, кг	31,59±0,33	20,47±0,23
Тощая масса, кг	56,89±0,63	41,13±0,41
Масса воды, кг	41,64±0,46	30,10±0,30
Основной обмен веществ, ккал	1710,86±14,58	1372,07±8,28
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	935,46±5,42	868,39±6,00

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего арифметического значения.

Таблица 4.П

Средние значения морфофункциональных показателей мужчин и женщин  
г. Тирасполя

<b>Морфофункциональные признаки</b>	<b>M±m Мужчины N=187</b>	<b>M±m Женщины N=207</b>
Масса тела, кг	71,39±1,01	57,71±0,77
Длина тела, см	176,89±0,51	163,85±0,41
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,74±0,27	21,45±0,26
Обхват талии, см	78,29±0,63	69,44±0,56
Обхват бёдер, см	98,23±0,56	95,89±0,54
Жир. складка под лопаткой, мм	10,64±0,35	12,75±0,36
Жир. складка на трицепсе, мм	9,39±0,28	13,63±0,31
Жир. складка на предплечье, мм	6,19±0,18	7,70±0,19
Жир. складка на животе, мм	15,03±0,66	18,76±0,52
Жир. складка на голени, мм	11,84±0,36	15,98±0,36
Фазовый угол, градусы	7,59±0,04	6,70±0,05
Жировая масса, кг	11,95±0,33	16,20±0,51
Активная клеточная масса, кг	35,71±0,24	23,95±0,23
Скелетно-мышечная масса, кг	32,73±0,18	20,76±0,18
Тощая масса, кг	58,80±0,34	42,03±0,34
Масса воды, кг	43,04±0,25	30,77±0,25
Основной обмен веществ, ккал	1744,20±7,51	1372,56±7,22
Удельный обмен веществ, ккал/м <sup>2</sup>	933,65±2,61	848,62±3,79

Примечание. В таблице приведены значения признаков в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения.