

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Васильевой Александры Александровны
на тему: «Ассоциация полиморфизма генов нейромедиаторных систем с
морфофункциональными особенностями и избыточной массой тела»
по специальности 3.3.1. Анатомия и антропология

Диссертационная работа Васильевой Александры Александровны посвящена изучению variability морфофункциональных признаков в связи с полиморфизмом генов нейромедиаторных систем. Открытия в области молекулярной биологии вплотную приблизили возможность изучения генетических основ морфологической конституции человека и контроля фундаментальных физиологических процессов. Известно, что variability морфофункциональных признаков определяется как наследственными, так и средовыми факторами. Одним из важных наследственных факторов является полиморфизм генов нейромедиаторных систем, участвующих в регуляции поведения (в том числе пищевого), эмоций, памяти, обучения и других когнитивных процессов, а также взаимодействующих с различными системами организма – иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой. Из морфологических особенностей телосложения, которые изучаются в связи с полиморфизмом генов, чаще всего анализируются показатели общего ожирения, поскольку избыточный вес и ожирение способствуют повышенному риску развития многих хронических заболеваний, таких как гипертония, сахарный диабет второго типа и другие сопутствующие расстройства.

Актуальность темы исследования

Полиморфизм генов нейромедиаторных систем (дофаминовой и серотониновой) рассматривают преимущественно в связи с различными аспектами состояния психики человека, например, с расстройствами пищевого поведения, с повышенной склонностью к перееданию, приводящей к

ожирению, с развитием тревожных состояний и депрессивных расстройств. Актуальность темы обусловлена недостатком изученности ассоциаций полиморфизма генов нейромедиаторных систем с вариабельностью морфофункциональных признаков, что представляет большой интерес для разных областей науки, таких как морфология человека, генетика, медицинская антропология. Особенно актуально это исследование для прогноза развития метаболических расстройств, к которым, в частности, относится ожирение. Изучение генетических факторов ожирения может помочь в разработке индивидуальных стратегий профилактики и лечения этого распространенного заболевания.

Научная новизна диссертационного исследования

Впервые на представительном материале (более 1000 человек) с использованием широкого спектра методов математической статистики изучен комплекс морфофункциональных признаков в связи с полиморфизмом различных генов дофаминовой и серотониновой систем.

Получены статистически значимые результаты в пользу гипотезы об ассоциации избыточного жираотложения с полиморфизмом генов дофаминовой системы (*COMT*, *DAT1*, *DRD2*). Выявлены генотипы, ассоциированные с большей массой тела и повышенным жираотложением при пониженном уровне удельного обмена веществ.

Впервые показана значимая корреляционная связь полиморфизма гена серотонинового рецептора 1-го типа *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.

Результаты исследования расширяют и углубляют современные представления об ассоциации полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональными характеристиками человека.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Обоснованность и достоверность результатов работы определяется достаточным объемом материала и широким спектром методов исследований, включающих антропометрию, биоимпедансный и молекулярно-генетический анализ. Следует отметить корректность и высокую тщательность применения классических антропометрических методов исследования; использование современных методов одномерной и многомерной статистики, полностью отвечающих цели и поставленным задачам. Выводы в полной мере отражают основные теоретические и практические достижения работы. Выносимые на защиту положения обоснованы фактическим материалом, адекватной интерпретацией, и соответствуют поставленным задачам.

Научная и практическая значимость результатов и основных научных положений диссертации

В научный оборот антропологических исследований введена новая база данных для 1000 человек по 25 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*). Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в дополнении глобальной базы данных об ассоциации полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональными характеристиками человека, а также в возможном использовании полученных результатов в профилактической медицине при составлении рекомендаций на основе молекулярно-генетического анализа.

Структура диссертации и оценка содержания

Внутренняя структура диссертационной работы А.А. Васильевой базируется на продуманном плане исследования, в соответствии с которым поставлены актуальные задачи, описаны материалы и методы исследования,

последовательно изложены полученные результаты, приведено их глубокое и разностороннее обсуждение, в заключении сформулированы основные итоги и выводы. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Объем диссертации (с приложением и списком литературы) состоит из 160 страниц, включает 40 рисунков и 26 таблиц. Список литературы состоит из 217 источников, в том числе 170 – на иностранных языках.

Во *введении* обоснована актуальность темы, охарактеризована степень ее изученности, определены объект и предмет исследования, цель и задачи диссертационной работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, отмечены научная новизна и научно-практическая значимость.

В главе «Обзор литературы» подробно описываются исследования, посвященные изучению влияния полиморфизма генов нейромедиаторных систем (дофаминовой и серотониновой) на морфофункциональные особенности человека, а также изучению влияния психологических характеристик человека на формирование избыточной массы тела.

В Главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика обследованного контингента общей численностью 1009 человек в возрасте от 17 до 30 лет из двух регионов России и Приднестровья. Программа исследования включала измерение широкого спектра антропометрических показателей, в том числе компонентного состава тела, и молекулярно-генетический анализ образцов ДНК, а также психологическое тестирование. Статистическая обработка материалов была проведена с применением современных методов одномерной и многомерной статистики.

В главе «Результаты исследования» представлен подробный анализ связей полиморфизма шести рассматриваемых генов дофаминовой и серотониновой систем с морфофункциональными особенностями (параграфы 3.1 и 3.2 соответственно), а также результаты изучения комплекса связей полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональным статусом человека (параграф 3.3) и некоторыми психологическими

характеристиками (параграф 3.4). В каждом параграфе соискатель в строгой последовательности скрупулёзно представляет результаты анализа частот встречаемости генотипов и аллелей различных локусов изученных генов, а также морфофункциональные характеристики носителей этих генотипов и результаты их межгруппового сравнительного анализа.

В главе 4 (в первых трех параграфах) **обсуждаются** ассоциации полиморфизма генов дофаминовой и серотониновой систем с морфофункциональными признаками и избыточной массой тела. Автор сравнивает полученные результаты с данными других исследователей, дает аргументированное объяснение возможным причинам выявленных морфогенетических ассоциаций. В четвертом параграфе этой главы обсуждаются ассоциации избыточной массы тела с некоторыми психологическими характеристиками и полиморфизмом генов нейромедиаторных систем.

В Заключении автор подводит итоги работы, очень взвешенно оценивает полученные результаты и излагает перспективы дальнейшей разработки диссертационной темы. **Заключение и Выводы** адекватны поставленным задачам, удовлетворяют положениям, выносимым на защиту, и полностью соответствуют результатам выполненной диссертационной работы.

Полнота опубликованности основных положений и результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Тем не менее, следует высказать некоторые замечания, скорее рекомендации к работе.

1. В подразделе 3.2.1 написано, что частоты встречаемости аллелей С и G гена серотонинового рецептора первого типа *HTR1A* (локус rs6295) в обследованной выборке не соответствуют данным других

исследователей. По мнению рецензента, автору следует предложить возможные объяснения таким расхождениям.

2. При обсуждении результатов исследования в подразделе 4.1 написано, что аллель A1 локуса rs1800497 гена *DRD2* по литературным данным связан с психогенным перееданием и ожирением, а в диссертации, напротив, была показана ассоциация аллеля A2 с повышенным жиротложением и снижением обмена веществ. Каковы возможные причины таких противоречивых результатов?

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают научной значимости результатов выполненной работы.

Заключение

Диссертация Васильевой Александры Александровны «Ассоциация полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональными особенностями и избыточной массой тела» является законченным самостоятельным исследованием, обладает внутренним единством, выполнена на высоком теоретическом и методическом уровне. В диссертации содержится решение одной из актуальных междисциплинарных научных задач объективной оценки уровня связей полиморфизма генов с морфофункциональными характеристиками человека, установлены значимые ассоциации суммарного вклада полиморфизма изученных генов нейромедиаторных систем в развитие повышенного жиротложения с учетом влияния половозрастных особенностей.

Диссертация А.А. Васильевой содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для защиты. Результаты, полученные автором, аргументированы, проанализированы в сравнении с другими исследованиями отечественных и зарубежных авторов и опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации

соответствует специальности 3.3.1. Анатомия и антропология (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертация оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Васильева Александра Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.1. Анатомия и антропология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
Центра физической антропологии
Института этнологии и антропологии
имени Н.Н. Миклухо-Маклая РАН,
Спицына Наиля Хаджиевна

17 февраля 2025 г.

Контактные данные:

тел.: 7-495-938-17-44; e-mail: info@iea.ras.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
03.00.14 – Антропология

Адрес места работы:

119334, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 32А

ФГБУН Ордена Дружбы народов Институт этнологии и антропологии им.
Н.Н. Миклухо-Маклая РАН

Тел.: 7-495-938-17-44; e-mail: info@iea.ras.ru; director@iea.ras.ru

Подпись ведущего научного сотрудника Н.Х. Спицыной удостоверяю
руководитель/кадровый работник

И.О. Фамилия

дата