

На правах рукописи

Васильева Александра Александровна

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

3.3.1 – «Анатомия и антропология»

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Москва, 2025

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте
и Музее антропологии имени Д.Н. Анучина МГУ имени М.В.Ломоносова

- Научные руководители:** **Негашева Марина Анатольевна**,
доктор биологических наук, профессор
Васильев Василий Александрович,
кандидат биологических наук
- Официальные оппоненты:** **Абрамова Тамара Федоровна**,
доктор биологических наук,
ФГБУ «Федеральный научный центр физической
культуры и спорта», лаборатория проблем комплексного
сопровождения спортивной подготовки, начальник
лаборатории
Спицына Наиля Хаджиевна, доктор биологических
наук, ФГБУН «Ордена Дружбы народов Институт
этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая»
РАН, Центр физической антропологии, ведущий научный
сотрудник
Балинова Наталья Валерьевна, кандидат
биологических наук, ФГБУН «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
лаборатория наследственных нарушений иммунитета,
старший научный сотрудник

Защита диссертации состоится «26» февраля 2025 г. в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.031.1 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, строение 1, НИИ и Музей антропологии МГУ, ауд. 258.

E-mail: irina-khomyakova@yandex.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3326>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук

И.А. Хомякова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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). 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 систем. 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. Ожирение способствует повышенному риску развития

хронических заболеваний, таких как гипертония, сахарный диабет второго типа, сердечно-сосудистые заболевания, рак эндометрия и молочной железы и др. (Swinburn et al., 2011). Ожирение является полигенным заболеванием, на развитие которого оказывают влияние как внешние факторы, так и наследственная предрасположенность. Многими авторами показано, что полиморфизм генов нейромедиаторных систем ассоциирован с рядом расстройств пищевого поведения, такими как компульсивное переедание, булимия и др.; одним из таких расстройств является ожирение (Jebb et al., 1995; Avsar et al., 2017). Актуальность работы обусловлена недостаточной изученностью ассоциаций полиморфизма генов нейромедиаторных систем с развитием повышенного жираотложения и избыточной массы тела.

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 систем.

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 жировоголожения с учетом влияния половозрастных особенностей.

Получены новые данные – статистически значимые результаты в пользу гипотезы об ассоциации избыточного жировоголожения 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 жировымложением 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 другими 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.

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. Личный вклад в каждую публикацию отражен в списке публикаций на стр. 24 автореферата.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В главе представлен обзор научных работ, посвящённых изучению ассоциаций полиморфизма генов нейромедиаторных систем с морфофункциональными особенностями и характеристиками, связанными с избыточной массой тела у взрослых мужчин и женщин. Кратко описана проблема избыточной массы тела и ожирения в современном мире. Представлены

современные данные, полученные отечественными и зарубежными учёными, об ассоциации морфофункциональных признаков и особенностей пищевого поведения с генетическим полиморфизмом генов дофамина и серотониновой систем. По итогам обзора литературы делается вывод об актуальности и востребованности антропологических исследований, посвящённых поиску генетических основ развития избыточной массы тела.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы четырёх комплексных антропологических экспедиций (г. Самара, г. Саранск, г. Тирасполь, сёла Zubovo-Полянского района Республики Мордовии), проведенных в 2015–2018 гг. под руководством профессора кафедры антропологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, д.б.н. М.А. Негашевой. Общая численность обследованных мужчин и женщин в возрасте от 17 до 30 лет, морфофункциональные данные которых анализируются в настоящем исследовании, 1009 человек. В таблице 1 приведены численности групп с указанием сведений о непосредственном участии автора в сборе антропологических материалов.

Таблица 1

Характеристика численности обследованного контингента

Данные	Мужчины	Женщины	Всего
Антропометрические материалы (длина и масса тела, обхваты талии и бёдер, 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)
Комплексные данные: антропометрические материалы, биоимпедансометрия, генотипирование	386 (161)	418 (180)	804 (341)

Примечание: в скобках указано количество индивидов, обследованных лично автором

По национальной принадлежности 51,09% участников обследования – русские, украинцы и белорусы; значительную долю участников обследования составили мордва (21,29%) и молдаване (17,32%). В связи с этим, перед объединением материалов в общие мужские и женские выборки была проведена

многоступенчатая статистическая проверка данных на однородность морфофункциональных показателей (средних арифметических величин и средних квадратических отклонений) в разных группах обследованных. Статистический анализ показал, что по большинству рассматриваемых показателей телосложения и функциональных признаков представители разных национальностей (русские, украинцы, белорусы, мордва и молдаване) 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. Согласно международной базе данных о частотах распределения генотипов разных локусов генов, 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>). Совокупность проведённых проверок позволила объединить антропогенетические данные молодых мужчин и женщин из разных регионов в две общие выборки: мужскую и женскую. Все материалы комплексного обследования, анализируемые в работе, собраны с соблюдением правил биоэтики и подписанием информированных согласий.

Антропометрическая программа. 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 животе, на задней поверхности плеча (на трицепсе), на предплечье и голени. 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, Щелькалина, 2022).

Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК. Материалом для генетического анализа послужили образцы буккального эпителия, собранные у участников обследования с помощью стерильных одноразовых зондов. Выделение ДНК и молекулярно-генетический анализ большинства 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). Анализ полиморфного локуса DRD4 был проведён автором там же под руководством к.б.н. Д.В. Шибалёва. Часть образцов была генотипирована в ООО «Литех» (г. Москва). В таблице 2 приведено распределение численности (общие и отдельные по каждому локусу данные) генотипированных образцов, а также

место проведения молекулярно-генетического анализа и авторский вклад. 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. Анализ полиморфных вариантов выбранных локусов осуществляли методом локуспецифичной полимеразной цепной реакции с помощью набора реагентов GenePak® PCR MacterMix Core (ООО «Лаборатория Изоген») согласно протоколу производителя. 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 LE2 (для локусов DAT1-VNTR и DRD2 rs1800497) с прокрашиванием бромистым этидием. После проведения электрофореза флуоресценция бромистого этидия в ультрафиолете документировалась при помощи прибора «BioDocAnalyze».

Таблица 2

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

Психологическое тестирование. Наличие симптомов депрессии у респондентов выявлено посредством шкалы депрессии Бека (Beck et al., 1961). Самооценка агрессии проведена с помощью адаптированного опросника Басса-Перри, русскоязычная версия которого прошла апробацию в отечественных исследованиях (Buss, Perry, 1992; Ениколопов, Цибульский, 2007).

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). Проведена проверка на нормальность распределения признаков с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и при помощи графического метода – построения гистограмм;

применён критерий Граббса для проверки на наличие выбросов, а также тест Левена на равенство дисперсий (англ. Levene's test) (Орлов, 2014; Tietjen, Moore, 1972). 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.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 гене *COMT* в 158-м кодоне обнаружен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (108A/G или Val158Met, rs4680). Замена аллеля G (дикий тип) на A меняет аминокислоту валин на метионин, которая приводит к снижению активности фермента в 3–4 раза (Massat et al., 2005). Генотипы были сгруппированы по уровню экспрессионной активности, генотипы A/A и A/G объединены в группу A+, а генотип G/G – в группу A-. 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 и женщин с генотипом A- относительно ниже значения скелетно-мышечной массы и более низкие показатели уровня метаболизма (фазового угла и удельного обмена веществ), чем у носителей генотипов A+. Для комплексного изучения особенностей межгрупповой изменчивости морфофункциональных признаков у носителей разных генотипов был применен канонический дискриминантный анализ. Первая каноническая переменная описывает 73,0% суммарной изменчивости для мужчин, 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, $p < 0,05$). На рисунке 1 графически представлены результаты канонического дискриминантного анализа для мужской выборки. На отрицательном полюсе изменчивости первой канонической переменной находятся мужчины с генотипом G/G, для которых характерны следующие особенности телосложения: 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. Аналогичные результаты были получены для женской выборки.

Таким образом, с помощью одномерных и многомерных методов статистического анализа для носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT* был выявлен устойчивый комплекс морфофункциональных особенностей. 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*.

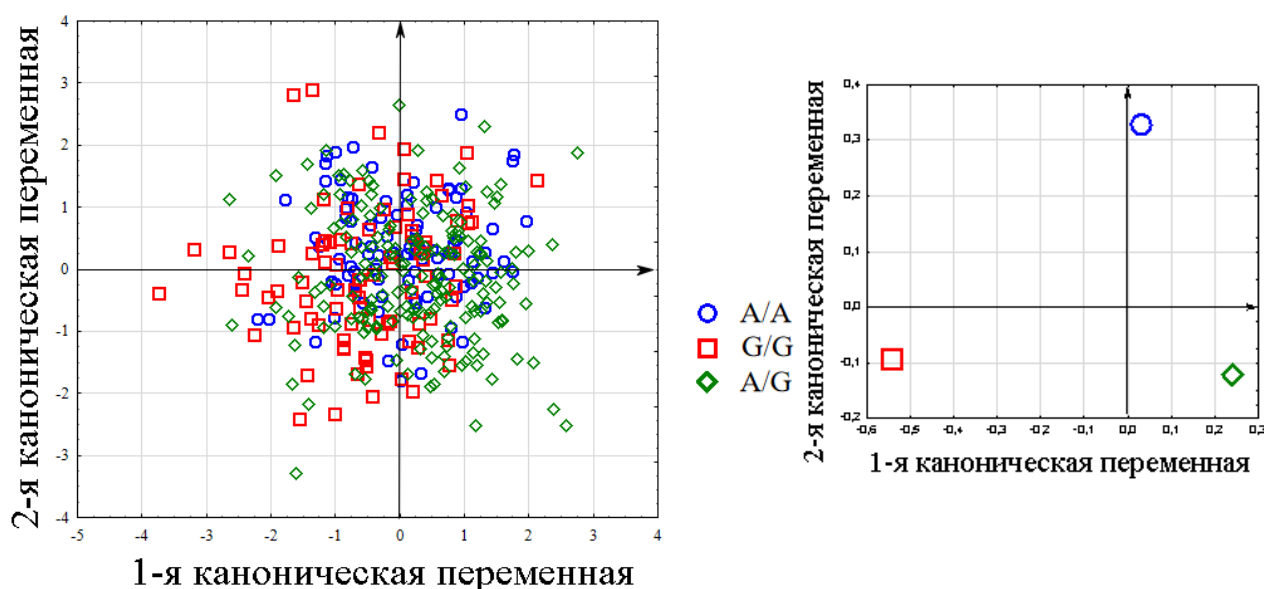


Рис. 1. Расположение индивидуальных (слева) и средних групповых (справа) значений канонических переменных для мужчин – носителей разных генотипов локуса rs4680 гена *COMT*

На следующем этапе исследования для изучения динамики уровня удельного обмена веществ в зависимости от изменений индекса массы тела (ИМТ) был проведен регрессионный анализ (линейная регрессия методом наименьших квадратов) в среде программирования R при помощи системного пакета stats. Для женской выборки было получено следующее уравнение линейной регрессии: Удельный обмен веществ = $923,62 - 3,18 \cdot \text{ИМТ}$. F-критерий: 10,47; скорректированный коэффициент детерминации R^2 : 0,023, p-значение: 0,0013. На рисунке 2 представлена регрессионная модель взаимосвязи ИМТ и удельного обмена веществ в группах женщин с разными генотипами

локуса rs4680 гена *COMT*: у носителей генотипа G/G (A-) наблюдается значительное снижение уровня удельного обмена при достижении избыточной массы тела (статус «предожирение»), в то время как у носителей генотипов A/A и A/G 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.

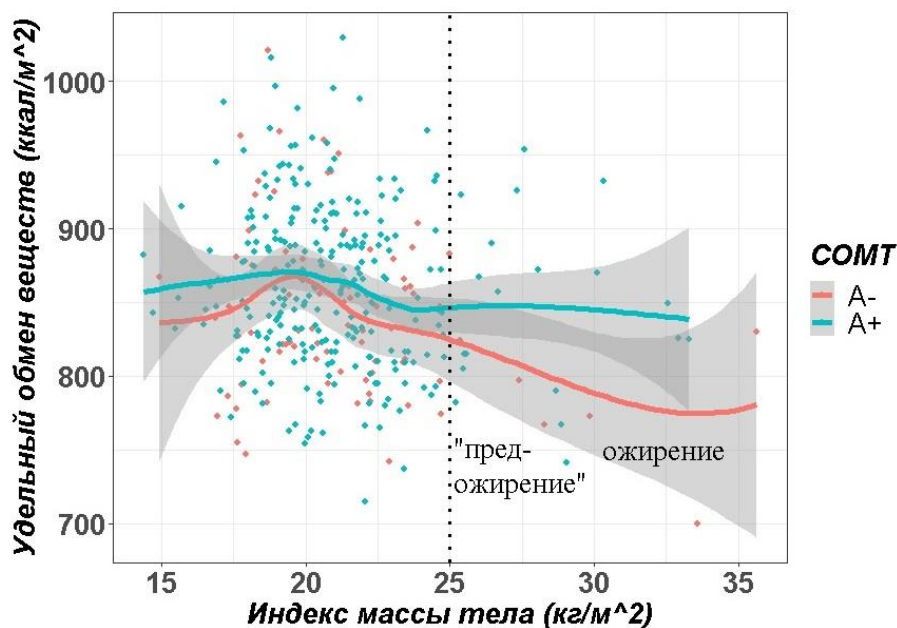


Рис. 2. Регрессионная модель взаимосвязи индекса массы тела и удельного обмена веществ в группах женщин с разными генотипами локуса rs4680 гена *COMT*

3.1.2. Полиморфизм гена дофаминового транспортёра (локус **DAT1-VNTR**) в связи с морфофункциональными признаками. В гене *SLC6A3* обнаружен VNTR-полиморфизм (варьирующее число tandemных повторов) в 3'-некодирующей области (3'UTR) с числом повторов от 3 до 11 (Vandenberg et al., 1992). В исследуемой выборке были выявлены варианты локуса DAT1-VNTR от семи до одиннадцати повторов, каждый из которых состоит из 40 пар нуклеотидов. Наиболее распространёнными оказались аллели с 10 (75,6%) и 9 (23,6%) повторами, как и в других европейских популяциях (Суходольская и др., 2014). Генотипы были сгруппированы по уровню экспрессионной активности, т.е. по наличию/отсутствию аллеля с 9 повторами (генотипы 9+ и 9-), присутствие которого, как правило, связывают со снижением концентрации переносчика дофамина и увеличением уровня дофамина в синаптической щели (Heinz et al., 2000; Fuke et al., 2001; Mill et al., 2002; VanNess et al., 2005).

У обследованных с избыточной массой тела и ожирением значительно чаще ($p < 0,05$) были выявлены генотипы 9/9 (у мужчин) и 9/10 (у женщин; рис. 3), что согласуется с результатами других исследователей (Гафаров и др., 2012; Bieliński et al., 2017).

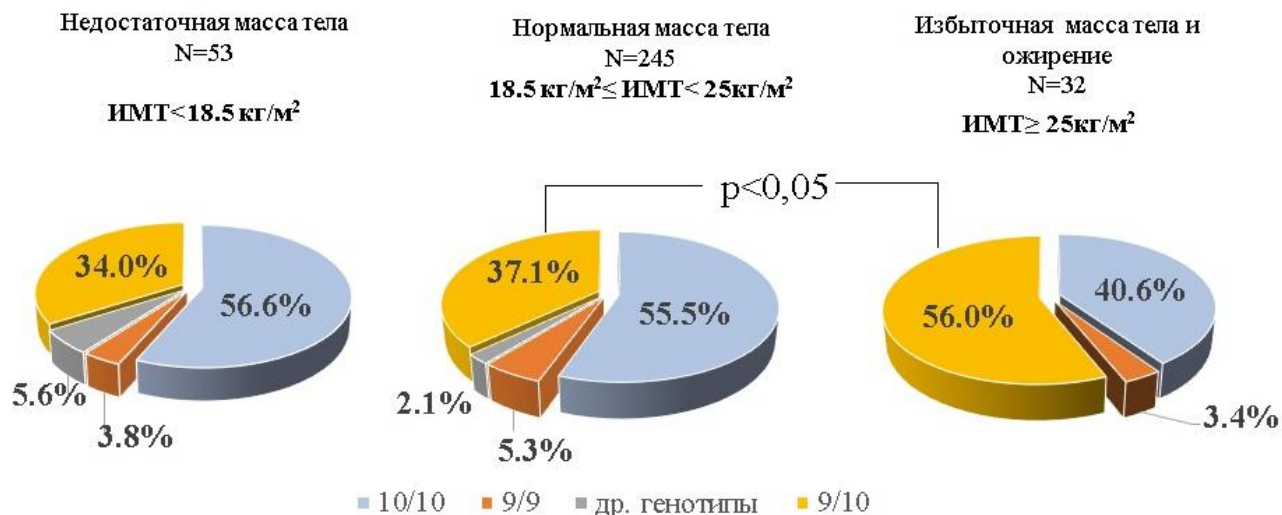


Рис. 3. Частоты встречаемости генотипов локуса DAT1-VNTR в подгруппах с разным индексом массы тела (ИМТ) у женщин

Сравнительный анализ морфологических признаков показал, что у мужчин с генотипами 9+ статистически значимо ($p < 0,05$) выше средние значения жировых складок на трицепсе, животе и на голени, чем у носителей генотипов 9-. У женщин с генотипами 9+ были выявлены более высокие значения ($p < 0,05$) индекса массы тела, общей и жировой массы тела, обхвата бёдер и массы воды в организме (рис. 4).

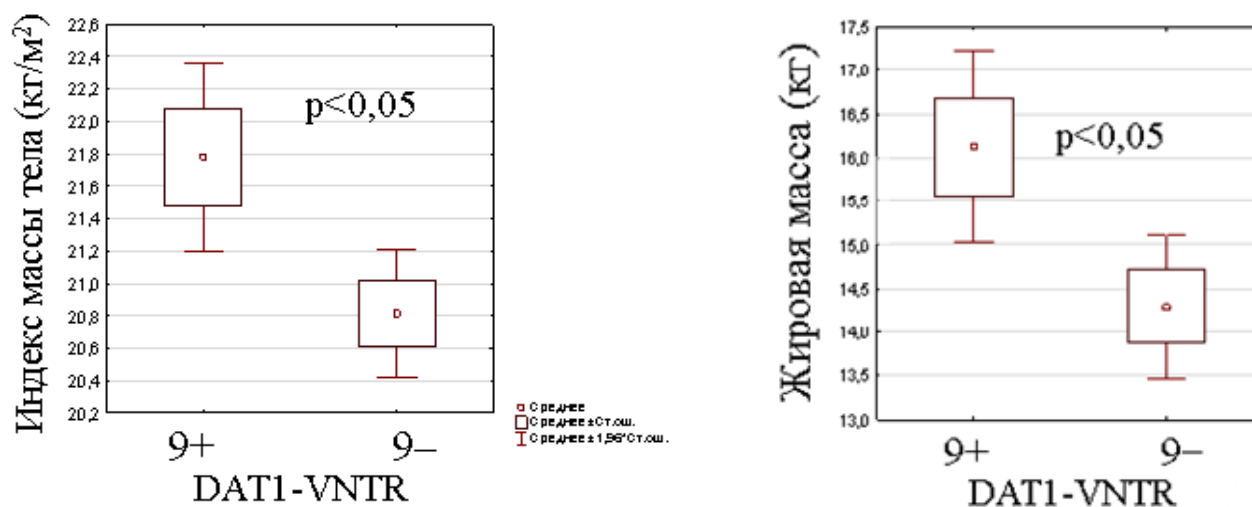


Рис. 4. Средние значения и доверительные интервалы (95%) морфологических показателей в группах женщин с различными генотипами локуса DAT1-VNTR

3.1.3. Полиморфизм гена дофаминового рецептора второго типа (локус *DRD2* rs1800497) в связи с морфофункциональными признаками. В гене *DRD2* был выявлен SNP-полиморфизм (rs1800497) Taq1A (замена нуклеотидов C/T). Было показано, что у носителей аллеля A1 (T) уровень связывания дофамина с рецептором D2 был ниже по сравнению с носителями аллеля A2 (Savitz et al., 2013).

В изученной выборке было выявлено неравномерное распределение частот аллелей A1 и A2 (0,232 и 0,768 соответственно). Такое распределение частот генотипов и аллелей согласуется с данными, полученными для русских и европейских популяций, в которых также чаще встречается аллель A2 (база данных ALFRED). Для статистического анализа генотипы были сгруппированы по уровню экспрессионной активности: A1+ (A1/A1 и A1/A2) и A1– (A2/A2). При разбиении выборки на подгруппы согласно значениям индекса массы тела было выявлено, что среди женщин со значениями ИМТ, превышающими 25 кг/м², значимо выше частота 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 генотипов локуса rs1800497 гена *DRD2* в подгруппах женщин с разным индексом массы тела (ИМТ) представлены на рисунке 5.

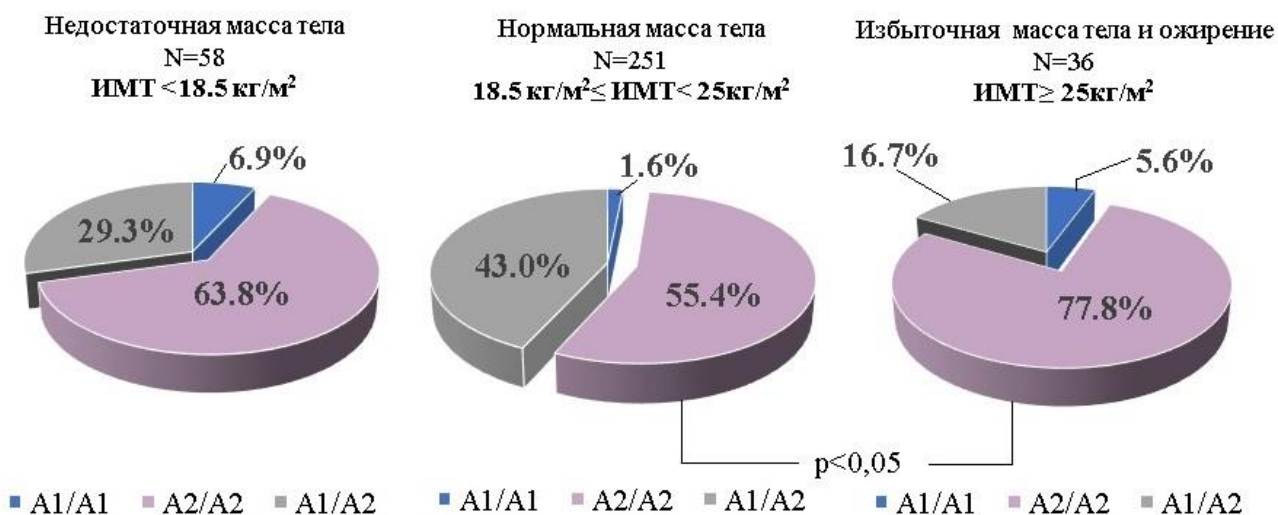


Рис. 5. Частоты встречаемости генотипов локуса rs1800497 гена *DRD2* в подгруппах с разным индексом массы тела (ИМТ) у женщин

С помощью одномерных и многомерных методов статистического анализа было показано, что для мужчин и женщин с генотипом A1– характерны относительно низкие значения показателей уровня метаболизма (фазового угла и показателя обмена веществ) по сравнению с носителями генотипов A1+. У женщин с генотипом A1– в изученной выборке ещё и более высокие значения

индекса ожирения и жировой массы тела по сравнению с носителями генотипа A1+, а у мужчин с генотипом A1– ниже значения скелетно-мышечной массы тела. Выявленные тенденции свидетельствуют о наличии устойчивых ассоциаций, характерных для обоих полов: носители генотипа A1– (A2/A2) имеют более высокие показатели массы тела (связанные с повышенным жиросложением), а также пониженные значения уровня обмена веществ по сравнению с носителями генотипов A1+ (A1/A1 и A1/A2).

3.1.4. Полиморфизм гена дофаминового рецептора четвертого типа (локус *DRD4* exonIII) в связи с морфофункциональными признаками. В третьем экзоне гена *DRD4* был выявлен VNTR-полиморфизм с числом повторов от 2 до 11 (Ding et al., 2002; Van Tol et al., 1992). Наиболее часто встречаются варианты с четырьмя, семью и двумя повторами (Oak et al., 2000). Ранее было показано, что аллель с семью повторами кодирует дофаминовый рецептор со сниженной чувствительностью к дофамину (Asghari et al., 1995), поэтому для статистического анализа генотипы были сгруппированы по уровню экспрессионной активности. Генотипы, в которых присутствует аллель с 4 повторами, были объединены в группу 4+. Одномерный дисперсионный анализ показал, что носительницы генотипов 4– (с отсутствием аллеля с четырьмя повторами) несколько более крупные (макросомные) по тотальным размерам тела (больше значения длины и массы тела, обхвата бёдер), чем носительницы генотипа 4+. В мужской выборке статистически значимых межгрупповых различий для носителей разных генотипов найдено не было, что согласуется с данными других авторов (Raquet et al., 2021). С помощью многомерных методов анализа не удалось выявить устойчивых ассоциаций между особенностями телосложения и данным полиморфизмом в группах участников исследования обоих полов.

3.2. Анализ ассоциаций полиморфизма генов серотониновой системы с морфофункциональными особенностями

3.2.1. Полиморфизм гена серотонинового рецептора первого типа A (локус *HTR1A* rs6295) в связи с морфофункциональными признаками. В промоторной области гена *HTR1A* был обнаружен и изучен однонуклеотидный полиморфизм G1019C (rs6295). Было показано, что наличие аллеля G по сравнению с аллелем C увеличивает транскрипционную активность гена (Lemondé et al., 2003), поэтому генотипы были сгруппированы по уровню экспрессионной активности: C+ (C/C и C/G) и C– (G/G).

Результаты применения одномерных и многомерных методов статистического анализа показали, что для мужчин с генотипами C+ по сравнению с носителями C– генотипа характерны относительно низкие значения

индекса ожирения и более высокие значения скелетно-мышечной и тощей массы тела, а также более высокие показатели метаболизма: уровня основного и удельного обмена веществ, фазового угла. Для мужчин с генотипом С– (G/G) характерно противоположное сочетание морфофункциональных показателей: при более высоких значениях обхватных размеров относительно пониженные показатели общего уровня метаболических процессов и удельного обмена веществ. В группе женщин были выявлены аналогичные тенденции.

3.2.2. Полиморфизм гена моноаминоксидазы А (локус MAOA-uVNTR) в связи с морфофункциональными признаками. Полиморфизм гена MAOA обусловлен вариациями числа tandemных повторов, длина одного повтора 30 пар нуклеотидов (Deckert et al., 1999). В исследуемой выборке преобладают аллельные варианты с тремя и четырьмя повторами (0,387 и 0,587), как и во многих других популяциях. Для носителей разных генотипов локуса MAOA-uVNTR статистически значимых различий в особенностях развития жирового и других компонентов телосложения найдено не было.

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

Результаты проведённой серии регрессионных анализов по поиску ассоциаций совокупности рассматриваемых генотипов и морфофункциональных особенностей телосложения продемонстрировали, 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). В таблице 3 приведены данные модели для показателя жировой массы тела в группе женщин. Количественная оценка этого признака получена с помощью биоимпедансного анализа. Бета-коэффициент показывает изменение жировой массы тела при наличии того или иного генотипа.

Таблица 3

Результаты регрессионного анализа

Переменная	Бета-коэффициент	p – уровень значимости
<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

Жировая масса (кг) \sim *COMT* (rs4680) + *DAT1* (VNTR) + *DRD2* (rs1800497) + *DRD4* (exon III) + *HTR1A* (rs6295); свободный член: 16,728 ($p < 0,001$). 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.

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

В данной главе представлены результаты комплексного изучения ассоциаций показателей телосложения и избыточной массы тела с некоторыми психологическими характеристиками личности (проявлениями агрессивности и уровнем депрессивности) и полиморфизмом генов нейромедиаторных систем. У обоих полов выявлены небольшие по величине связи (не превышающие 0,3 коэффициента множественной корреляции) между тотальными размерами тела и проявлениями общей агрессии. При изучении ассоциаций между показателями телосложения и уровнем депрессивности отмечены особенности, по всей вероятности, обусловленные половым диморфизмом. Сравнительный анализ средних значений психологических показателей в группах носителей разных генотипов локусов изученных генов нейромедиаторных систем показал, что в группе мужчин – носителей генотипов 4+ локуса экзон III гена *DRD4* выше значения показателей агрессивности по сравнению с носителями генотипов 4– ($p < 0,05$); в группе женщин, имеющих генотип A1+ локуса rs1800497 гена *DRD2*, выше средний балл по шкале депрессии Бека по сравнению с носительницами генотипа A1– ($p < 0,05$).

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).

Для носителей генотипа G/G локуса rs4680 гена фермента катехол-О-метилтрансферазы *COMT* в настоящей работе показаны устойчивые ассоциации с более низкими значениями уровня удельного обмена веществ и скелетно-мышечной массы при более высоких значениях общей массы тела. Эта закономерность подтверждается другими исследователями. (Kring et al., 2009; Galvão et al., 2012; Bieliński et al., 2017). Аллель G ассоциирован с более высокой ферментативной активностью катехол-О-метилтрансферазы и более низким уровнем дофамина, лучшей стрессоустойчивостью. В связи с тем, что схожие ассоциации по литературным данным 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) 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, что ведёт к развитию избыточной массы тела.

Полученные ассоциации в нашей работе для генотипа 9/9 локуса *DAT1-VNTR* дофаминового транспортёра первого типа согласуются с данными других отечественных и зарубежных исследователей (Heinz et al., 2000; Sikora et al., 2013; Bieliński et al., 2017). По результатам нашей работы 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 ИМТ, жировой массы тела, а также более высокие значения обхвата бёдер, чем у женщин с генотипом, не имеющим аллеля с девятью повторами. Аналогичный результат был показан также для выборки 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 (Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011; Uzun et al., 2015). Противоречивость данных литературных источников подчёркивает актуальность этой темы исследования. Выявленные в настоящей работе тенденции не являются случайными. В нашем исследовании эти тенденции

характерны для молодых женщин, в других работах такие ассоциации установлены для более старших возрастных групп мужчин и женщин (в возрасте от 39 до 69 лет), что свидетельствует о значимости и закономерности выявленных взаимосвязей (Bieliński et al., 2017). Аллельный вариант с 9 повторами, как правило, связывают с более низкой концентрацией дофамина в дофаминовом транспортёре 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 опосредованно 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 дофамина рецептора второго типа *DRD2* имеют выше значения общей и жировой массы тела, ниже значения показателей обмена веществ по сравнению с носителями генотипа A1+ (A1/A1, A1/A2). Данные литературы по этому вопросу противоречивы, в одних работах 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), в других – не выявлено 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 (*Corpus striatum*) конечного мозга 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 ассоциаций между VNTR полиморфизмом в третьем экзоне гена дофамина рецептора D4 (локус *DRD4* exon III) и избыточной массой тела, что согласуется с мнением других авторов об отсутствии ассоциаций рассматриваемого полиморфизма с высоким ИМТ (Hinney et al., 1999; Uzun et al., 2015). Однако аллель с семью повторами часто связывают с изменениями в пищевом поведении: дети – носители этого аллеля склонны к потреблению более калорийной пищи, чем носители других аллелей (Silveira et al., 2018; Paquet et al., 2021), что требует дальнейшего изучения влияния полиморфизма дофамина рецептора D4 на формирование пищевых

предпочтений и склонность к избыточному жиросложению вместе с детальным изучением социально-экономического статуса индивидов.

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 С+ (то есть генотипов С/С и С/Г) локуса rs6295 гена серотонинового рецептора 1-го типа *HTR1A* имеют 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. В целом, мужчины и женщины с гомозиготным генотипом G/G (С–) при большей массе тела обладают меньшими (по сравнению с носителями генотипов С/С и С/Г) значениями удельного обмена веществ и фазового угла.

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). Данный полиморфизм часто изучают в связи с психологическими характеристиками личности. Так, в ряде молекулярно-генетических работ обнаружена связь аллеля G с депрессией, суицидальными наклонностями и импульсивностью (Lemondet 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 С увеличивает транскрипцию гена, следовательно, и содержание рецептора 1А в организме (Lemondet 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 нашем исследовании не было выявлено межгрупповых различий по морфофункциональным признакам для носителей разных генотипов, что согласуется с результатами работ других авторов. 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). Однако 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). Показана более высокая 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).

Данные о возможной связи развития избыточной массы тела и полиморфизма гена MAOA немногочисленны. Варибельность 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 (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.

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

В настоящее время продолжается дискуссия о величине вклада генетического фактора в детерминацию морфологических и функциональных характеристик человека. Исследование, проведённое на более чем десяти тысячах пар моно- и дизиготных близнецов продемонстрировало, что варибельность 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 морфофункциональными характеристиками: массой тела, показателями жировотложения и метаболизма. Но в то же время в работе было показано, что совокупный вклад полиморфизма локусов этих генов 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 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 массы тела, в то время как, предположительно, вариабельность всего генома объясняет около 20% такой изменчивости (Locke et al., 2015).

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

По мнению некоторых исследователей особенности телосложения и психологические характеристики личности связаны между собой, а также могут быть детерминированы 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). Полученные в нашем исследовании ассоциации избыточной массы тела с некоторыми психологическими характеристиками и полиморфизмом генов дофаминовой и серотониновой систем подтверждают этот тезис. Статистически достоверные, но весьма незначительные по величине межсистемные конституциональные связи подтверждают 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).

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). На основе полученных результатов построена схема взаимосвязей между различными комплексами признаков, рассмотренных в работе (рис. 6). К среднему уровню межсистемных связей приближаются корреляции между показателями скелетно-мышечной массы, развитием жиротложения и функциональными (физиологическими) характеристиками: статистически значимые коэффициенты корреляции в этом случае достигают величины 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 (уровень установленных связей 0,15–0,27).

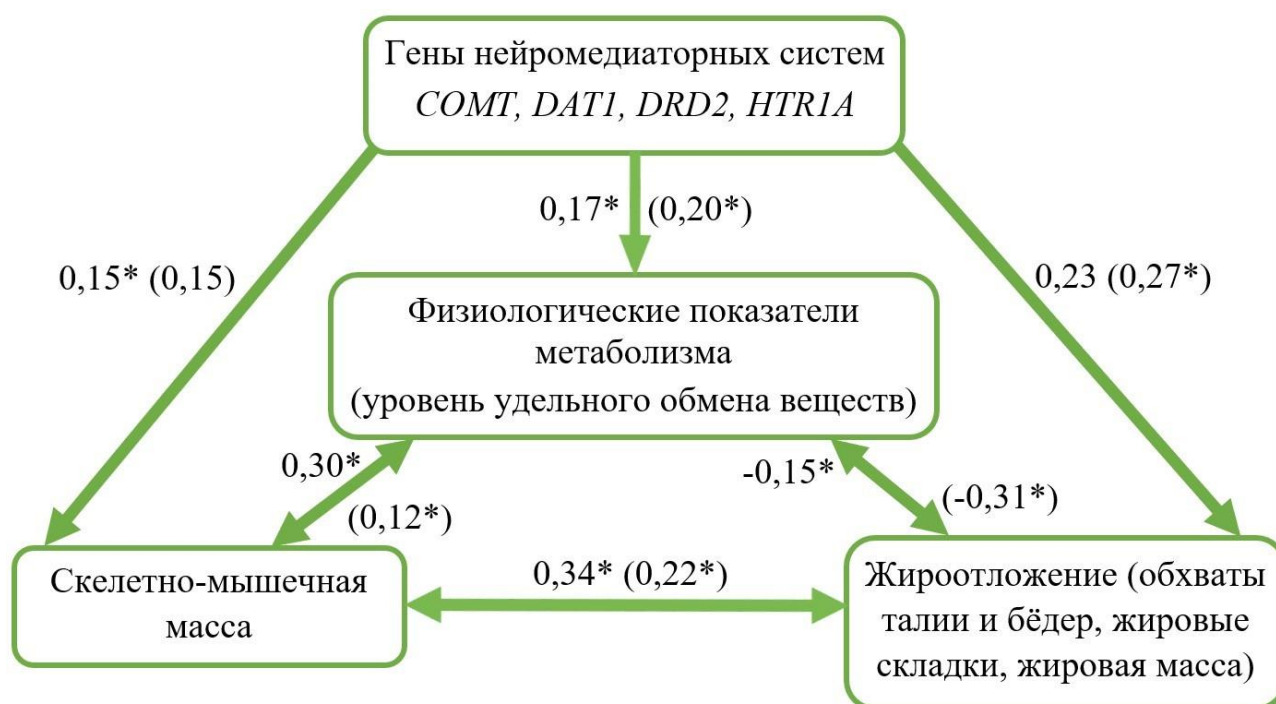


Рис. 6. Схема взаимосвязей различных систем признаков с полиморфизмом генов нейромедиаторных систем

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

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.

Наиболее значимые результаты исследования заключаются в выявлении на представительном антропогенетическом материале устойчивых ассоциаций полиморфизма генов дофаминовой системы *COMT*, *DAT1*, *DRD2* с избыточной массой тела и развитием повышенного жироотложения. В работе подтверждается гипотеза о связи высокого уровня употребления калорийной пищи людьми с высокоактивной дофаминовой системой (аллель G локуса rs4680 гена *COMT*; аллель A2 локуса rs1800497 гена *DRD2*). 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.

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 генов нейромедиаторных систем может рассматриваться как дополнительный способ оценки повышенного риска развития избыточной массы тела и предождения. 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.

Перспективы дальнейшей разработки диссертационной темы заключаются в продолжении комплексных антропогенетических исследований с расширением спектра изучаемых генетических маркеров и морфофункциональных признаков, а также с привлечением экспериментальных данных по измерению индивидуального уровня дофамина и серотонина у обследованного контингента в разных возрастных группах, что 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Ученым советом МГУ имени М.В.Ломоносова для защиты по специальности 3.3.1

1. **Васильева А.А.** Полиморфизм локуса rs6295 гена серотонинового рецептора 1A ассоциирован с морфофункциональными особенностями // Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология. – 2024. – № 3. – С. 158–165. RINC 2023: 0,661. (0,92/0,92)*
2. **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. RINC 2023: 1,062. (0,92/0,60) [Английский перевод: *Vasileva A.A., Vasilyev V.A., Okushko R.V., Negasheva M.A. Associations of Catechol-O-Methyl Transferase Gene (COMT) Polymorphism with Morphofunctional Indicators in Russian and Transnistrian Students // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 39–45. RINC 2023: 0,843. Impact Factor 2023: 0,400; SJR 2023: 0,15. (0,81/ 0,53)]].*
3. **Васильева А.А.,** Васильев В.А., Негашева М.А. Полиморфизм генов дофаминального транспортера и дофаминального рецептора D2 ассоциирован с особенностями телосложения // Вестник антропологии. – 2020. – Т. 52, № 4. – С. 232–248. RINC 2023: 0,289. (1,96/1,28)

Статьи, опубликованные в других рецензируемых журналах и сборниках

4. 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. (1,50/0,90)
5. **Васильева А.А.,** Васильев В.А., Негашева М.А. Изучение вариабельности генов нейромедиаторных систем у студентов с симптомами депрессии // Актуальные вопросы антропологии. – 2019. – Т. 14. – С. 242–253. (1,39/0,83)

*В скобках приведен объём публикации/вклад автора в условных печатных листах.