

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-342-354

Взаимодействие генетических и средовых детерминант в формировании липидного профиля у подростков**С.В. Михайлова¹, П.С. Орлов¹, Д.Е. Иваношук¹, Е.В. Шахтшнейдер², Д.В. Денисова²**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Многие аллели генов человека, ассоциированных с нарушениями метаболизма, имеют неполную пенетрантность. Их фенотипическое проявление зависит от условий жизни и, в частности, от пищевых привычек индивидуума. Мы проанализировали ассоциации 11 полиморфных сайтов девяти генов с индексом массы тела (ИМТ) и показателями липидного обмена (уровнем общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП)) в трех группах подростков г. Новосибирска, обследованных в 1999, 2009 и 2019 гг. В каждой из групп генотипировано от 187 до 665 человек по каждому из исследуемых сайтов. Для оценки связи полиморфных сайтов с фенотипом использовали однофакторный дисперсионный анализ (независимые ковариаты – пол и возраст). Для rs1800497 гена *ANKK1*, rs53576 гена *OXTR*, rs1360780 гена *FKBP5* и rs4680 гена *COMT*, а также для tandemных повторов в промоторе гена *MAOA*, промоторе и интроне 2 гена *SLC6A4* (как по отдельности, так и в составе гаплотипа) и в 3'-нетранслируемом регионе гена *SLC6A3* ни в одной из групп не было найдено ассоциаций генотипов с ИМТ и показателями липидного обмена. Для аллельных вариантов гена *APOE* была получена ассоциация с уровнями ОХС: $p = 0,042$ и $0,034$ соответственно в группах 1999 и 2009 гг. сбора, а также с ХС ЛПНП: $p = 0,001$ и $0,002$ соответственно в группах 2009 и 2019 гг. При этом максимальные показатели для исследованных фенотипических параметров в группе 1999 г. приходились на носителей наиболее распространенного генотипа $\epsilon 3\epsilon 3$, а в группах 2009 и 2019 гг. были найдены у носителей наиболее атерогенного аллеля $\epsilon 4$. Таким образом, показано, что у подростков наблюдалась противоположная корреляция носительства генотипа $\epsilon 4\epsilon 4$ по гену *APOE* с уровнями ОХС и ХС ЛПНП в случае нормального (2009 и 2019 гг.) и сниженного (1999 г.) потребления калорий. Для rs6265 в гене *BDNF* уровень статистической значимости ассоциации распространенного аллеля С с уровнями ОХС и ХС ЛПНП прямо коррелировал с калорийностью рациона питания ($p = 0,617$ и $0,573$; $p = 0,049$ и $0,090$; $p = 0,010$ и $0,024$ соответственно в группах 1999, 2009 и 2019 гг.).

Ключевые слова: подростки, ген *APOE*, ген *BDNF*, общий холестерин сыворотки, холестерин липопротеинов низкой плотности, взаимодействие генотип $\times$ окружающая среда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта FWN-2022-0021.

Вклад авторов. Михайлова С.В. – замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи и ее критический пересмотр, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Орлов П.С. – анализ и интерпретация данных; Иваношук Д.Е. – анализ и интерпретация данных, подготовка статьи или ее критический пересмотр; Шахтшнейдер Е.В. – подготовка статьи или ее критический пересмотр, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Денисова Д.В. – сбор, анализ и интерпретация данных,

подготовка статьи или ее критический пересмотр.

Автор для переписки: Михайлова С.В., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Для цитирования: Михайлова С.В., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Шахтшнейдер Е.В., Денисова Д.В. Взаимодействие генетических и средовых детерминант в формировании липидного профиля у подростков. *Атеросклероз*, 2024; 20 (4): 342–354. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-342-354

Genotype-environment interaction in the formation of lipid profile of adolescents

S.V. Mikhailova¹, P.S. Orlov¹, D.E. Ivanoshchuk¹, E.V. Shakhtshneider², D.V. Denisova²

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
10, Academician Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Many genetic variants associated with metabolic disorders have incomplete penetrance in human. Their phenotypic manifestation depends on the life style factors. In this work, we compared the associations of genotypes at 11 polymorphic sites with body mass index (BMI) and lipid metabolism parameters (levels of total cholesterol (TC), triglycerides, high- and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C and LDL-C)) in three groups of adolescents from Novosibirsk, examined in 1999, 2009 and 2019. In each group, from 187 to 665 persons were genotyped at each site. One-way analysis of variance (independent covariates: gender and age) was used for evaluation. For rs1800497 in the *ANKK1* gene, rs53576 in the *OXTR* gene, rs1360780 in the *FKBP5* gene, and rs4680 in the *COMT* gene, as well as for tandem repeats in the promoter of the *MAOA* gene, promoter and intron 2 of the *SLC6A4* gene (separately and as part of a haplotype), and 3'-untranslated region of the *SLC6A3* no associations of genotypes with BMI and lipid metabolism parameters were found in any of the groups. For *APOE* genotype, an association was obtained with TC levels: $p = 0.042$ and 0.034 , respectively, in the 1999 and 2009 collection groups, as well as with LDL-C: $p = 0.001$ and 0.002 , respectively, in the 2009 and 2019 groups. Moreover, the maximum levels of TC and LDL-C were found among carriers of most common genotype $\epsilon 3\epsilon 3$ in 1999 group, and among carriers of atherogenic allele $\epsilon 4$ in other two groups. Thus, it was shown that in adolescents there was an opposite correlation of carriage of the $\epsilon 4\epsilon 4$ genotype for the *APOE* gene with the levels of total cholesterol and LDL cholesterol in the case of normal and reduced calorie intake. For rs6265 in the *BDNF* gene, the level of statistical significance of the association of the common C allele with TC and LDL-C levels was directly correlated with dietary caloric intake ($p = 0.617$ and 0.573 ; $p = 0.049$ and 0.090 ; $p = 0.010$ and 0.024 , respectively, in the groups of 1999, 2009 and 2019).

Keywords: adolescents, *APOE* gene, *BDNF* gene, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, gene $\times$ environment interaction.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the budget project FWNR-2022-0021.

Contribution of the authors. Mikhailova S.V. – contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision, final approval of the version of the article for publication; Orlov P.S. – data analysis and interpretation; Ivanoshchuk D.E. – analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision; Shakhtshneider E.V. – preparation of the article or its critical revision, final approval of the version of the article for publication; Denisova D.V. – collection, analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision.

Correspondence: Mikhailova S.V., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Citation: Mikhailova S.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Shakhtshneider E.V., Denisova D.V. Genotype-environment interaction in the formation of lipid profile of adolescents. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (4): 342–354. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-342-354

Введение

Многие генетические маркеры ассоциированы одновременно с нарушениями липидного обмена или ожирением и со стресс-индуцированными заболеваниями. Это связано с общими путями регуляции пищевого поведения и ответа на стресс, включая контроль чувства голода, проявление резистентности к инсулину, вовлеченность провоспалительных сигнальных каскадов, регуляцию функций бурой жировой ткани [1, 2].

Мы оценили взаимодействие генотипа с окружающей средой (ГЧЕ) при формировании риска ожирения и дислипидемии у подростков города Новосибирска. В работе были частично использованы полученные нами ранее данные генотипирования образцов ДНК подростков по вариантам генов, связанных с ответом на стресс [3, 4], а также проведено дополнительное генотипирование образцов по rs6265 гена *BDNF*, rs7412 и rs429358 гена *APOE*. Всего для анализа ассоциации было отобрано девять генов, полиморфные варианты (7 однонуклеотидных (ОНВ) и 4 участка tandemных повторов переменного числа (VNTR)) которых показали ранее ассоциацию с нарушениями пищевого поведения, перееданием, ожирением или нарушением липидного обмена [5–28].

Известно, что в период социально-экономического кризиса 1990-х годов в России снижалась калорийность рациона питания и менялся его состав (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2021.pdf, с.17), в частности, потребление мяса и мясной продукции достигло докризисной величины только в 2007 г. и продолжает повышаться. В 1999 г. средняя энергетическая ценность суточного рациона питания россиян составляла 2352 килокалории, из которых 609 были получены из продуктов животного происхождения, в 2009 г. она достигла величины 2472 и 798 килокалории соответственно, а в 2019 г. — 2593 и 914 килокалорий (<https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13292>).

Ранее было показано, что количество и калорийность потребляемых продуктов питания и индекс массы тела (ИМТ) росли у подростков и молодых людей с 1999 по 2019 г., при этом менялся их липидный профиль [5, 29]. Исходя из этого мы оценивали наличие ассоциаций аллельных вариантов выбранных полиморфных сайтов с ИМТ, уровнем триглицеридов, общего холестерина сыворотки (ОХС), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП) в трех группах 14–17-летних подростков, обследованных в 1999, 2009 и

2019 гг. в ходе проводимого Научно-исследовательским институтом терапии и профилактической медицины — филиалом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИ-ИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) каждые 5 лет скринингового стандартизированного медицинского обследования [30].

Гены и их полиморфные сайты, проанализированные в исследовании, представлены в табл. 1.

Ген *SLC6A4* кодирует переносчик серотонина (5-hydroxytryptamine transporter, 5-НТТ), ответственный за обратный захват последнего из межсинаптической щели. Широко изучаются два полиморфных локуса этого гена: промоторный 5-HTTLPR (5-HTT-linked promoter region: 16 (L) или 14 (S) повторяющихся элемента из 43 н.п.) и VNTR STin2 (serotonin transporter intron 2): 9, 10 или 12 повторов длиной 16–17 н.п.). Показано, что вариант S 5-HTTLPR снижает экспрессию *SLC6A4* относительно варианта L [31]. Локус VNTR STin2 также участвует в регуляции транскрипции гена *SLC6A4*, наибольшая экспрессия описана у варианта с 12 повторами [32]. Для взрослых носителей варианта S участка 5-HTTLPR характерны затруднения в контроле количества съеденной пищи в ходе снижения веса по сравнению с носителями генотипа LL [8], среди латиноамериканских детей и подростков носители генотипа SS и аллеля S имели более высокий ИМТ и повышенное потребление пищи [5–7]. При этом у девочек из Португалии гаплотип S/12 участков 5-HTTLPR и STin2 оказывает протективный эффект в отношении увеличения ИМТ [10]. С аллелем L участка 5-HTTLPR связан риск развития компульсивного переедания [9]. Эффекты носительства вариантов вышеописанных VNTR, судя по всему, зависят от возраста, пола и эмоционального статуса индивида [33].

Ген *MAOA* кодирует моноаминоксидазу A, участвующую в дезаминировании дофамина, норадреналина и серотонина. VNTR в его промоторе содержит последовательность из 30 н.п., повторенную 2; 3; 3,5; 4; 5 или 6 раз, и число повторов определяет транскрипционную активность гена [34]. Показана ассоциация этого локуса с ИМТ и уровнем липидов сыворотки. У американских мужчин менее активные аллели с тремя повторами связаны с неблагоприятным липидным профилем: более высоким уровнем ОХС, триглицеридов, ХС липопротеинов очень низкой плотности и повышенным соотношением ХС ЛПНП/ХС ЛПВП [11], а у подростков мужского пола — с повышенным ИМТ [10].

Таблица 1

Исследованные полиморфные сайты генов, ассоциированных с нарушениями пищевого поведения, ИМТ и показателями липидного обмена

Table 1

Studied polymorphic sites of genes associated with eating disorders, body mass index (BMI) and lipid metabolism parameters

Ген / Gene	Полиморфный сайт / Polymorphic site	Фенотип, выборка / Phenotype, cohort	Ссылки / References
<i>SLC6A4</i>	VNTR 5-HTTLPR	Потребление пищи и ИМТ у детей, Бразилия	[5]
		ИМТ у подростков, Аргентина	[6]
		ИМТ у подростков, США	[7]
		Способность контролировать количество съеденной пищи у взрослых, Испания	[8]
		Компульсивное переедание у женщин, Италия	[9]
	VNTR 5-HTTLPR + STin2	ИМТ у детей, Португалия	[10]
<i>MAOA</i>	VNTR в промоторе	Липидный профиль у мужчин, США	[11]
		ИМТ у подростков, США	[12]
<i>SLC6A3</i>	VNTR в 3'-нетранслируемом регионе	ИМТ у молодых, Колумбия	[13]
<i>ANKK1</i>	rs1800497	Фенотип ожирения и уровень потребления пищи у детей, мультиэтническая выборка США	[14]
		Избыточный вес и ожирение у женщин, Иран	[15]
		Ожирение у взрослых, Мексика	[16]
		Компульсивное переедание у взрослых, Канада	[17]
<i>COMT</i>	rs4680	Ожирение у взрослых, Турция	[18]
		Пищевые расстройства у подростков, Норвегия	[19]
<i>FKBP5</i>	rs1360780	Гипертриглицеридемия у детей и подростков, Польша	[20]
<i>OXTR</i>	rs53576	Переедание и ожирение у подростков, Турция	[21]
<i>BDNF</i>	rs6265	Избыточный вес и ожирение у детей и подростков, Мексика	[22]
		ИМТ у детей и подростков, Германия	[23]
		Расстройства пищевого поведения, Италия	[24]
		Липидный профиль и абдоминальное ожирение у взрослых, Пакистан	[25]
<i>APOE</i>	rs7412 + rs429358	Липидный профиль и избыточный вес у детей и подростков, Бразилия	[26]
		Липидный профиль у детей, Вьетнам	[27]
		Липидный профиль у детей, Греция	[28]

Ген *SLC6A3* (*DAT1*) кодирует переносчик дофамина, участвующий в его обратном захвате. 3'-нетранслируемый регион гена содержит VNTR (9, 10 или реже 3, 5, 7, 8 и 11 повторов длиной 40 н.п). Аллель с девятью повторами определяет повышенную транскрипционную активность гена [35]. У молодых жителей Колумбии с повышением ИМТ ассоциирован генотип 10/10 [13].

Последовательность rs1800497 находится в экзоне 8 гена протеинкиназы PKK2 (*ANKK1*), вовлеченной в дофаминэргические сигнальные пути [36]. В мультиэтнической выборке детей

7–12 лет носители гомозиготного генотипа AA имели более высокое потребление калорий и больший процент жировой ткани [14]; у взрослых женщин Ирана показана ассоциация аллеля A с избыточным весом и ожирением [15]; у жителей Мексики — с ожирением [16]; у североамериканцев европеоидного происхождения — с компульсивным перееданием [17].

Ген *COMT* кодирует катехоламин-О-метилтрансферазу — фермент катаболизма дофамина. Аллель rs4680 A, приводящий к замене Val158Met, снижает активность кодируемого белка на 40 %, поэтому его носители имеют

более высокий уровень дофамина в мозге [37]. Среди взрослых жителей Турции гетерозиготный генотип rs4680/+ чаще встречался среди лиц без ожирения [18], а у девочек-подростков в Норвегии исходный аллель rs4680 G реже встречался при плохом аппетите или сниженном питании [19].

Ген *FKBP5* кодирует ингибитор транскрипционной активности глюкокортикоидного рецептора. Исходный аллель T в интронной последовательности rs1360780 связан со сверхэкспрессией этого гена в ответ на активацию глюкокортикоидного рецептора [38]. На клеточных линиях показано участие гена *FKBP5* в регуляции адипогенеза [39]. В ходе анализа детей и подростков в Польше не было найдено связи этого варианта с ИМТ, но обнаружена ассоциация минорного гомозиготного варианта rs1360780 TT с гипертриглицеридемией [20].

Ген *OXTR* кодирует окситоциновый рецептор. Показана его роль в модуляции поведения и регуляции метаболизма [40]. На выборке подростков из Турции показано, что риск развития ожирения выше у носителей генотипов GG и AG по интронному ОНВ rs53576 [21].

Ген *BDNF* кодирует нейротрофический фактор роста, играющий ключевую роль в синаптогенезе [42]. Известно, что вариант rs6265 T определяет Val66Met в белке. Этот минорный вариант характеризуется нарушенным внутриклеточным транспортом про-BDNF и сниженной секрецией зрелого белка BDNF [41]. В ходе поиска полногеномных ассоциаций ожирения один из сигналов был выявлен вблизи этого гена [42]. Данные по ассоциации rs6265 с избыточным весом и ожирением у детей и подростков противоречивы: аллель rs6265 T в мексиканской выборке ассоциирован с избыточным весом [22], в германской, наоборот, с более низким ИМТ [23]. В мультивозрастной выборке итальянцев гомозиготный генотип rs6265 TT чаще встречается у пациентов как с анорексией, так и с компульсивным перееданием [24]. В ряде работ показана ассоциация rs6265 с ожирением только в комбинации с другими генетическими вариантами, как в самом *BDNF*, так и в других генах [43–45]. У взрослых жителей Пакистана rs6265 показал ассоциацию с метаболическим синдромом независимо от ИМТ и пола, носительство генотипа TT увеличивало риск его развития в 2,8 раза [25], кроме этого показана зависимость уровня 30 циркулирующих в крови продуктов липидного обмена от генотипа по rs6265 [46].

Аполипопротеин Е (апо Е) входит в состав хиломикронов, липопротеинов очень низкой, промежуточной, низкой, высокой плот-

ности и липопротеина (а). Два распространенных ОНВ в экзоне кодирующего этот белок гена *APOE* — rs7412 (Arg176Cys) и rs429358 (Cys130Arg) — определяют три основные изоформы белка, различающиеся сродством к липопротеинам и рецепторам [47]. Три генетических варианта по вышеназванным полиморфным сайтам традиционно обозначают как ε2, ε3 и ε4. Хорошо изучена роль полиморфизма гена *APOE* в метаболизме холестерина у взрослых [48], основными патологиями, ассоциированными с *APOE*, считаются болезнь Альцгеймера с поздним началом и атеросклероз. Полиморфизм гена *APOE* у детей и подростков исследовали значительно реже, однако на различных выборках получены данные о том, что антропометрические и биохимические показатели у детей и подростков тоже могут коррелировать с носительством определенных аллелей этого гена. У подростков европейского происхождения в Бразилии аллель ε2 оказался ассоциирован с пониженным ХС ЛПНП, а ε3 — с увеличенной окружностью живота и избыточным весом, независимо от пола, среди девочек ε4 коррелировал со сниженным ХС ЛПНП [26]. Более высокий уровень ОХС и ХС ЛПНП наблюдался у носителей ε4 по сравнению с генотипом ε3ε3 среди греческих и вьетнамских детей [27, 28].

Оценка наличия ассоциации выбранных нами полиморфных локусов с ИМТ и показателями липидного обмена в группах подростков одного возраста, проживавших в одном и том же районе г. Новосибирска и различавшихся согласно данным Федеральной службы Государственной статистики РФ средней калорийностью рациона питания и его составом, позволила помимо оценки ассоциации генотипа и фенотипа оценить наличие G-E взаимодействия при формировании последнего.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИТПМ — филиалом ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия), протокол № 7 от 22.06.2008. Письменное информированное согласие на обследование и участие в исследовании получено от каждого обследуемого или его законного представителя. Материал исследования — ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови обследованных. Образцы получены лабораторией профилактической медицины НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН в ходе стандартизированного медицинского обследования (мониторинг психического, физического и эмоционального состояния) случайных репрезентативных выборок школьников 14–17

лет обоего пола, обучавшихся в случайно выбранных классах десяти из двадцати средних общеобразовательных школ Октябрьского района г. Новосибирска. Годы забора крови – 1999, 2009 и 2019. Каждая из выборок не менее чем на 95 % состояла из представителей европеоидной расы и включала около 10 % проживавших в данном районе подростков этого возраста [30]. Характеристики выборок и число обследованных по каждому полиморфному сайту представлены в табл. 2.

Ассоциацию VNTR в промоторе *MAOA* с показателями липидного обмена и ИМТ оценивали отдельно для мальчиков и девочек, так как этот ген находится в X-хромосоме, и лица мужского пола являются гемизиготами. Для гена *SLC6A4* оценивали дополнительно ассоциацию с биохимическими показателями и ИМТ гаплотипов по обоим VNTR: сравнивали фенотипические характеристики у носителей гомозиготного генотипа SS 5-HTTLPR +12/12 STin2 (суммарно 84 человека) против носителей генотипов, не содержащих одновременно аллели S

5-HTTLPR и 12 STin2 (суммарно 113 человек), как в целом, так и отдельно для девочек. ИМТ рассчитывали как частное массы тела индивидуума в килограммах и возведенного в квадрат его роста в метрах. Дополнительные к описанным ранее [3, 4] образцы были генотипированы по rs6265 гена *BDNF*, rs7412 и rs429358 гена *APOE* с использованием тех же методов, как в вышеупомянутых работах.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SPSS 17.0. Для сравнения частот генотипов применяли точный критерий Фишера. Ассоциацию генотипа и фенотипа оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа, в качестве фиксированного фактора выступал генотип, в качестве ковариат – пол и возраст, зависимые переменные: ИМТ, уровень триглицеридов, ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Все зависимые переменные проверены на принадлежность нормальному закону распределения с применением критерия Колмогорова – Смирнова; все переменные отвечали критериям нор-

Таблица 2

Характеристики исследованных выборок

Table 2

Characteristics of the studied groups;

Показатель / Parameter	Год сбора образцов / Year of sample collection		
	1999	2009	2019
Средние значения антропометрических биохимических данных (мальчики/девочки) Average anthropometric and biochemical data (male/female)			
Возраст, лет / Age	15,5/15,6	15,5/15,6	15,7/15,9
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	19,1/19,3	20,7/20,5	21,2/21,0
Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	157,9/174,9	151,0/162,5	151,8/172,8
Содержание ХС ЛНП, мг/дл / Low-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	80,2/90,3	82,0/89,1	86,1/94,1
Содержание ХС ЛВП, мг/дл / High-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	53,9/60,19	51,1/56,3	51,9/63,8
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	96,8/99,2	76,7/76,6	69,2/66,3
Число генотипированных лиц / Number of genotyped persons			
VNTR в промоторе <i>MAOA</i> / VNTR in <i>MAOA</i> promoter	Мальчики /male	227	280
	Девочки /female	292	382
rs7412 + rs429358 <i>APOE</i>	436	535	371
rs1800497 <i>ANKK1</i>	364	658	187
rs53576 <i>OXTR</i>	281	283	284
rs1360780 <i>FKBP5</i>	257	310	283
rs6265 <i>BDNF</i>	534	685	468
rs4680 <i>COMT</i>	359	665	466
VNTR STin2 <i>SLC6A4</i>	381	655	472
VNTR 5-HTTLPR <i>SLC6A4</i>	228	370	285
VNTR в промоторе <i>SLC6A3</i> VNTR in <i>SLC6A3</i> promoter	328	660	373

мального распределения. В таблицах приведены средние значения переменных со среднеквадратичным отклонением. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровень значимости обозначали как * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,005$, *** при $p < 0,001$. Тест на соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью метода χ^2 .

Результаты

Распределение частот генотипов всех исследованных генетических вариантов находилось в равновесии Харди – Вайнберга. Для rs1800497 в гене *ANKK1*, rs53576 в гене *OXTR*, rs1360780 в гене *FKBP5* и rs4680 в гене *COMT*, а также для tandemных повторов в промоторе гена *MAOA*, промоторе и интроне 2 гена *SLC6A4* (как по отдельности, так и в составе гаплотипа по этим двум локусам) ни в одной из групп не было найдено ассоциаций генотипов с ИМТ и показателями липидного обмена.

Частота аллелей гена *APOE* в выборках подростков приведена в табл. 3. Соотношение частот генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга во всех трех группах ($\chi^2 = 2,1254$, 0,2489 и 0,0108 соответственно в выборках 1999, 2009 и 2019 гг. сбора).

ИМТ и уровень триглицеридов сыворотки крови ни в одной из групп не зависел от генотипа по *APOE*. При этом ОХС и ХС ЛПНП (наиболее атерогенная фракция) показали ассоциацию с генотипом. В группах подростков, исследованных в 2009 и 2019 гг., как и в работах, проводившихся ранее на взрослом населении [48], более высокий уровень ОХС и ХС ЛПНП был у носителей варианта $\epsilon 4$, при этом в группе подростков, обследованных в 1999 г., более высокие уровни этих фракций холестерина были обнаружены у носителей наиболее распространенного генотипа $\epsilon 3\epsilon 3$ (около 60 % в популяции) (табл. 4).

Средний уровень ХС ЛПВП во всех группах подростков был выше у носителей аллелей $\epsilon 2$, однако статистически значимые различия между генотипами ($p = 0,034$) наблюдались только в группе 1999 г. (см. табл. 4).

Частоты аллелей последовательности rs6265 гена *BDNF* составили в группах 1999, 2009 и 2019 гг. 0,138, 0,160 и 0,161 соответственно, соотношение Харди – Вайнберга соблюдалось во всех трех выборках ($\chi^2 = 2,0046$, 0,4283 и 0,1135 соответственно).

Найдена зависимость уровня ОХС в крови от генотипа по rs6265 гена *BDNF* в группах 2009 г. ($p = 0,049^*$) и 2019 г. ($p = 0,010^*$). Группа, обследованная в 1999 г., характеризующаяся

Таблица 3

Частота аллелей гена *APOE* в выборках подростков

Table 3

Frequency of the *APOE* alleles in adolescent groups

Аллель гена <i>APOE</i> / <i>APOE</i> alleles	Год сбора образцов / Years of sample collection		
	1999	2009	2019
$\epsilon 2$	0,074	0,083	0,084
$\epsilon 3$	0,788	0,777	0,807
$\epsilon 4$	0,138	0,140	0,109

ся сниженной средней калорийностью рациона, отличалась отсутствием ассоциации полиморфных вариантов rs6265 с уровнем ОХС. При этом более высокие значения уровня ОХС в группах 2009 и 2019 гг. приходились на гомозигот по более распространенному аллелю rs6265 С (табл. 5).

В группах подростков, обследованных в 1999 и 2009 гг., ИМТ не различался у носителей разных генотипов, а в группе 2019 г. появилась тенденция к достоверности различий между генотипами ($p = 0,059$), более высокие значения ИМТ были связаны с аллелем rs6265 С (см. табл. 5). В этой же группе статистически значимы были различия уровней ХС ЛПНП в зависимости от генотипа ($p = 0,024^*$).

Обсуждение

Ранее на различных выборках детей, подростков и взрослых выявлена ассоциация полиморфных вариантов ОНВ rs1800497 гена *ANKK1*, rs53576 гена *OXTR*, rs1360780 гена *FKBP5* и rs4680 гена *COMT*, а также для tandemных повторов в промоторе гена *MAOA*, в 3'-нетранслируемом регионе гена *SLC6A4* с липидным профилем, ИМТ или нарушениями пищевого поведения. Подобных ассоциаций у подростков г. Новосибирска не обнаружено ни в одной из трех исследованных групп. Вероятно, фенотипическое проявление этих вариантов имеет этнотерриториальную специфичность. Для аллелей гена *APOE*, определяемых ОНВ rs7412 и rs429358, в выборках подростков 2009 и 2019 гг. обнаружены те же тенденции, что были ранее описаны для взрослых: наибольшие значения уровня ОХС и ХС ЛПНП наблюдались у носителей генотипов $\epsilon 3\epsilon 4$ и $\epsilon 4\epsilon 4$, максимальное содержание ХС ЛПВП в крови – у носителей $\epsilon 2$ [48], однако в выборке, сформированной в 1999 г., при наблюдаемых статистически значимых различиях в уровне ОХС ($p = 0,042$) более высокие зна-

Таблица 4

ИМТ и показатели липидного обмена в выборках подростков в зависимости от генотипа по APOE

Table 4

Body mass index and lipid metabolism parameters in groups of adolescents depending on APOE genotype

Показатель / Parameter	Генотип по rs7412 и rs429358 гена APOE / Genotype for rs7412 and rs429358 of the APOE						p
	ε2ε2	ε2ε3	ε2ε4	ε3ε3	ε3ε4	ε4ε4	
1999							
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	18,47 ± 0,815	19,48 ± 2,15	20,04 ± 1,88	19,48 ± 2,64	18,75 ± 1,86	19,47 ± 2,13	0,185
Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	141,33 ± 16,26	158,11 ± 23,44	172,38 ± 12,83	170,08 ± 30,86	168,33 ± 25,48	156,33 ± 33,11	0,042*
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / Low-density lipoprotein cho- lesterol content, mg/dl	67,85 ± 10,9	77,76 ± 23,52	90 ± 15,9	90,45 ± 31,3	88,39 ± 28,84	87,79 ± 33,29	0,065
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High-density lipoprotein cho- lesterol content, mg/dl	53 ± 17,44	61,52 ± 12,68	60,25 ± 16,37	57,5 ± 10,27	57,17 ± 9,8	47,33 ± 12,29	0,034*
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	103 ± 42,67	94,67 ± 22,24	111,25 ± 28,39	98,84 ± 28,22	100,15 ± 29,05	106,67 ± 27,46	0,655
2009							
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	22,79 ± 3,56	20,16 ± 3,39	20,97 ± 6,91	20,94 ± 3,57	20,86 ± 3,42	19,35 ± 1,95	0,712
Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	160,82 ± 37,39	165,3 ± 29,79	164,9 ± 26,11	167,62 ± 29,7	180,41 ± 36,41	184,48 ± 49,66	0,034*
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / Low-density lipoprotein cho- lesterol content, mg/dl	87,34 ± 39,77	84,13 ± 22,15	83,84 ± 23,74	92,95 ± 26,09	106,64 ± 28,62	110,62 ± 37,2	0,001***
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High-density lipoprotein cho- lesterol content, mg/dl	61,14 ± 5,05	67,68 ± 14,54	67,43 ± 14,61	61,20 ± 14,88	58,83 ± 14,89	61,78 ± 17,18	0,123
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	61,68 ± 19,60	67,43 ± 42,92	68,14 ± 30,05	61,33 ± 30,69	74,69 ± 38,49	60,40 ± 12,9	0,815
2019							
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	21,70 ± 3,00	20,23 ± 3,63	21,82 ± 7,39	20,91 ± 3,53	20,82 ± 3,38	19,35 ± 1,95	0,78
Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	166,88 ± 40,24	168,82 ± 30,30	160,44 ± 25,72	166,84 ± 2,85	179,6 ± 36,14	184,48 ± 49,66	0,061
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / Low-density lipoprotein cho- lesterol content, mg/dl	97,03 ± 38,51	86,64 ± 22,38	81,57 ± 24,28	92,26 ± 26,29	104,78 ± 29,40	110,62 ± 37,20	0,002**
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High-density lipoprotein cho- lesterol content, mg/dl	59,08 ± 2,36	68,55 ± 14,56	64,63 ± 14,81	61,33 ± 14,92	59,1 ± 14,68	61,78 ± 17,18	0,154
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	53,85 ± 10,18	68,12 ± 42,47	71,19 ± 32,52	66,25 ± 27,58	78,62 ± 46,00	60,40 ± 12,90	0,204

Примечание. Обозначены статистически значимые различия соответствующих показателей между генотипами (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$).

Note. Statistically significant differences between genotypes are marked (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Таблица 5

Средние значения индекса массы тела, уровней ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, а также триглицеридов в крови в выборках подростков в зависимости от генотипа по rs6265 гена *BDNF*

Table 5

Average body mass index (BMI) and levels of blood triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol in groups of adolescents, depending on the genotype for rs6265 of the *BDNF* gene

Показатель / Parameter	Генотип по rs6265 гена <i>BDNF</i> / Genotype for the rs6265 of the <i>BDNF</i>			<i>p</i>
	CC	CT	TT	
1999 г.				
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	19,23 ± 2,45	19,4 ± 2,37	19,15 ± 3,63	0,823
Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	166,35 ± 28,77	167,86 ± 27,52	171,29 ± 34,24	0,617
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / Low-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	87,47 ± 29,42	89,15 ± 28,13	95,03 ± 95,24	0,573
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	57,2 ± 10,75	57,88 ± 11,59	54,21 ± 9,34	0,387
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	97,89 ± 26,69	97,2 ± 28,97	110,86 ± 24,55	0,207
2009 г.				
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	20,57 ± 3,21	20,48 ± 2,68	20,01 ± 2,23	0,348
Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	158,5 ± 26,94	154 ± 22,88	149,7 ± 18,65	0,049*
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / Low-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	88,94 ± 24,79	85,64 ± 20,06	81,32 ± 13,68	0,090
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	54,13 ± 10,0	53,45 ± 9,97	53,05 ± 9,73	0,657
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	76,67 ± 25,96	74,99 ± 25,69	77,05 ± 36,35	0,762
2019 г.				
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	21,19 ± 4,15	20,54 ± 2,85	19,15 ± 2,18	0,059
Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	169,03 ± 31,76	159,74 ± 30,22	163,59 ± 34,4	0,010*
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / Low-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	94,62 ± 26,99	87,18 ± 24,72	89,07 ± 32	0,024*
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High-density lipoprotein cholesterol content, mg/dl	60,09 ± 15,81	59,46 ± 15,25	62,98 ± 11,56	0,664
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	70,12 ± 34,07	65,52 ± 26,31	57,72 ± 17,96	0,204

Примечание. Обозначены статистически значимые различия соответствующих показателей между генотипами (* – при $p < 0,05$).

Note. Statistically significant differences are marked (* – $p < 0,05$).

чения приходились не на генотипы $\epsilon 3\epsilon 4$ и $\epsilon 4\epsilon 4$, а на самый распространенный генотип $\epsilon 3\epsilon 3$ (см. табл. 4). Не достигали уровня статистической значимости различия уровня ХС ЛПНП, однако их наибольшие значения также наблюдались у носителей $\epsilon 3\epsilon 3$. Подобное снижение уровня ХС ЛПНП у носителей $\epsilon 4$ относительно других генотипов ранее было описано только у девочек европеоидного происхождения в Бразилии [26]. Статистически значимой разницы в уровне триглицеридов в зависимости от генотипа по *APOE* обнаружено не было. Различие концентрации

триглицеридов в крови может определяться не только количеством потребленных калорий, но и их источником, что показано при сравнении пяти изокалорийных диет только в выборке людей, употреблявших в качестве источника жирных кислот сыр [49]. В нашей работе зависимость содержания ХС ЛПВП достигала статистической значимости ($p = 0,034$) в группе подростков, обследованных в 1999 г., более высокий уровень этого класса липопротеинов был выявлен у носителей аллеля $\epsilon 2$, как ранее показано для взрослых [48].

Таким образом, калорийность рациона питания и его состав (в частности, количество продуктов животного происхождения) может быть фактором, модифицирующим ассоциацию генотипа по rs7412 и rs429358 гена *APOE* с содержанием ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПНП у подростков европейского происхождения.

Для последовательности rs6265 в гене *BDNF* чаще изучается ассоциация с расстройствами пищевого поведения и избыточным весом, однако ранее показано, что сцепление с последовательностью rs11030104 в этом же гене нарушает равновесие Харди – Вайнберга. Помимо ожирения ОНВ rs11030104 ассоциирован с концентрацией липидов сыворотки [42, 50, 51], при этом для него показано G-Е-взаимодействие при формировании ожирения у китайцев [52]. Механизм влияния *BDNF* на уровень липидов сыворотки не описан, однако показано, что активация этим белком сигнального пути рецептора TrkB вовлечена в регуляцию метаболизма холестерина в клетках мозга [53, 54]. Существующие данные о взаимосвязи генотипов по *BDNF* с липидным профилем ограничены, обнаруженная нами ассоциация требует проверки на других возрастных группах с учетом среднего уровня потребления и состава пищи, а также гаплотипического анализа.

Заключение

У подростков в период снижения калорийности рациона носители атерогенного аллеля ε4 гена *APOE* могут иметь более низкое содержание ОХС сыворотки по сравнению с носителями наиболее распространенного генотипа ε3ε3. Кроме этого в такие периоды не достигают уровня статистической значимости ассоциации аллельных вариантов *APOE* с уровнем ХС ЛПНП. Полиморфизм rs6265 гена *BDNF* у подростков ассоциирован с уровнем ОХС сыворотки и ХС ЛПНП, при этом ассоциация, видимо, модифицируется калорийностью рациона питания и его составом. Полученные данные требуют проверки на других возрастных группах. Таким образом, существенные различия в ассоциации генотипов с избыточным весом и липидным профилем, наблюдаемые между выборками детей и подростков в разных государствах, могут объясняться G-Е-взаимодействием, которое определяется в том числе уровнем жизни и рационом питания населения.

Список литературы / References

1. Leite F., Ribeiro L. Dopaminergic pathways in obesity-associated inflammation. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2020; 15 (1): 93–113. doi: 10.1007/s11481-019-09863-0
2. Yabut J.M., Crane J.D., Green A.E., Keating D.J., Khan W.I., Steinberg G.R. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: new implications for an ancient molecule. *Endocr. Rev.*, 2019; 40 (4): 1092–1107. doi: 10.1210/er.2018-00283
3. Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Yushkevich E.A., Bairqdar A., Anisimenko M.S., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Orlov P.S. Prevalence of common alleles of some stress resilience genes among adolescents born in different periods relative to the socioeconomic crisis of the 1990s in Russia. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2023; 45: 51–65. doi: 10.3390/cimb45010004
4. Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Bairqdar A., Anisimenko M.S., Denisova D.V. Assessment of the genetic characteristics of a generation born during a long-term socioeconomic crisis. *Genes*, 2023; 14: 2064. doi: 10.3390/genes14112064
5. Стрюкова Е.В., Трошина М.С., Денисова Д.В., Суханов А.В. Динамика показателей липидного профиля крови в проспективной выборке лиц молодого возраста 19–22 лет в г. Новосибирске за пятилетний период (2014–2019 гг.). *Атеросклероз*, 2020; 16 (3): 39–44. doi: 10.15372/ATER20200305 [Stryukova E.V., Troshina M.S., Denisova D.V., Sukhanov A.V. Dynamics of blood lipid profile indicators in a prospective sample of young people aging 19–22 years in Novosibirsk for the fifth year period (2014–2019). *Atherosclerosis*, 2020; 16 (3): 39–44. (In Russ.)]. doi: 10.15372/ATER20200305
5. Miranda R.C.K., Genro J.P., Campagnolo P.D.B., Mattevi V.S., Vitolo M.R., Almeida S. Biallelic and triallelic approaches of 5-HTTLPR polymorphism are associated with food intake and nutritional status in childhood. *J. Nutr. Biochem.*, 2017; 43: 47–52. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.01.015
6. Sookoian S., Gemma C., García S.I., Gianotti T.F., Dieuzeide G., Roussos A., Toniatti M., Trifone L., Kanevsky D., González C.D., Pirola C.J. Short allele of serotonin transporter gene promoter is a risk factor for obesity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)*, 2007; 15 (2): 271–276. doi: 10.1038/oby.2007.519
7. Fuemmeler B.F., Agurs-Collins T.D., McClemon F.J., Kollins S.H., Kail M.E., Bergen A.W., Ashley-Koch A.E. Genes implicated in serotonergic and dopaminergic functioning predict BMI categories. *Obesity (Silver Spring)*, 2008; 16 (2): 348–355. doi: 10.1038/oby.2007.65
8. Bonnet G., Gómez-Abellán P., Vera B., Sánchez-Romera J.F., Hernández-Martínez A.M., Sookoian S., Pirola C.J., Garaulet M. Serotonin-transporter promoter polymorphism modulates the ability to control food intake: Effect on total weight loss. *Mol. Nutr. Food. Res.*, 2017; 61 (11). doi: 10.1002/mnfr.201700494
9. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Maj M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *Am. J. Med.*

- Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2006; 141 B(1): 7–9. doi: 10.1002/ajmg.b.30232
10. 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. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2022; 128 (6): 1510–1515. doi: 10.1080/13813455.2020.1779312
 11. Brummett B.H., Boyle S.H., Siegler I.C., Zuchner S., Ashley-Koch A., Williams R.B. Lipid levels are associated with a regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR). *Med. Sci. Monit.*, 2008; 14 (2): CR57–CR61.
 12. González-Giraldo Y., Trujillo M.L., Forero D.A. Two dopaminergic genes, DRD4 and SLC6A3, are associated with body mass index in a Colombian sample of young adults. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2018; 124 (4): 330–334. doi: 10.1080/13813455.2017.1401643
 13. Cardel M.I., Lemas D.J., Lee A.M., Miller D.R., Huo T., Klimentidis Y.C., Fernandez J.R. Taq1a polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multi-ethnic sample of children. *Pediatr. Obes.*, 2019; 14 (2): e12470. doi: 10.1111/ijpo.12470
 14. Aliasghari F., Nazm S.A., Yasari S., Mahdavi R., Bonyadi M. Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran. *Eat Weight Disord.*, 2021; 26(1): 305–312. doi: 10.1007/s40519-020-00851-5
 15. Palacios A., Canto P., Tejeda M.E., Stephano S., Lujan H., Garcia-Garcia E., Rojano-Mejia D., Mendez J.P. Complete Sequence of the ANKK1 gene in Mexican-mestizo individuals with obesity, with or without binge eating disorder. *Eur. Psychiatry*, 2018; 54: 59–64. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.010
 16. 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; 38: 328–335. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.002
 17. Avsar O., Kuskucu A., Sancak S., Genc E. Are dopaminergic genotypes risk factors for eating behavior and obesity in adults? *Neurosci. Lett.*, 2017; 654: 28–32. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.023
 18. Sardahaee F.S., Holmen T.L., Micali N., Kvaløy K. Effects of single genetic variants and polygenic obesity risk scores on disordered eating in adolescents – The HUNT study. *Appetite*, 2017; 118: 8–16. doi: 10.1016/j.appet.2017.07.003
 19. Fichna M., Krzyśko-Pieczka I., Żurawek M., Skowrońska B., Januszkiewicz-Lewandowska D., Fichna P. FKBP5 polymorphism is associated with insulin resistance in children and adolescents with obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2018; 12 (Suppl 2): 62–70. doi: 10.1016/j.orcp.2016.11.007
 20. Çatli G., Acar S., Cingöz G., Rasuloğlu K., Yarim A.K., Uzun H., Küme T., Kızıldağ S., Dündar B.N., Abacı A. Oxytocin receptor gene polymorphism and low serum oxytocin level are associated with hyperphagia and obesity in adolescents. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2021; 45 (9): 2064–2073. doi: 10.1038/s41366-021-00876-5
 21. Martínez-Ezquerro J.D., Rendón-Macias M.E., Zamora-Mendoza G., Serrano-Meneses J., Rosales-Rodríguez B., Escalante-Bautista D., Rodríguez-Cruz M., Sánchez-González R., Arellano-Pineda Y., López-Alarcón M., Zampedri M.C., Rosas-Vargas H. Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and overweight/obesity in pediatric population. *Arch. Med. Res.*, 2017; 48 (7): 599–608. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.02.005
 22. Kalenda A., Landgraf K., Löffler D., Kovacs P., Kiess W., Körner A. The BDNF Val66Met polymorphism is associated with lower BMI, lower postprandial glucose levels and elevated carbohydrate intake in children and adolescents. *Pediatr. Obes.*, 2018; 13 (3): 159–167. doi: 10.1111/ijpo.12238
 23. Ceccarini M.R., Tasegian A., Franzago M., Patria F.F., Albi E., Codini M., Conte C., Bertelli M., Dalla Ragione L., Stuppia L., Beccari T. 5-HT2AR and BDNF gene variants in eating disorders susceptibility. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2020; 183 (3): 155–163. doi: 10.1002/ajmg.b.32771
 24. Rana S., Sultana A., Bhatti A.A. Association of BDNF rs6265 and MC4R rs17782313 with metabolic syndrome in Pakistanis. *J. Biosci.*, 2019; 44 (4): 95.
 25. Gasparin C.C., Leite N., Tureck L.V., Souza R.L.R., Milano-Gai G.E., Silva L.R., Lopes W.A., Furtado-Alle L. Effects of polymorphisms in APOB, APOE, HSD11β1, PLIN4, and ADIPOQ genes on lipid profile and anthropometric variables related to obesity in children and adolescents. *Genet. Mol. Biol.*, 2018; 41 (4): 735–741. doi: 10.1590/1678
 26. Hanh N.T., Nhung B.T., Dao D.T., Tuyet L.T., Hop L.T., Binh T.Q., Thuc V.T. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipid disorders, independent of obesity-related traits in Vietnamese children. *Lipids Health Dis.*, 2016; 15 (1): 176. doi: 10.1186/s12944-016-0349-6
 27. Smart M.C., Dedoussis G., Louizou E., Yannakoulia M., Drenos F., Papoutsakis C., Maniatis N., Humphries S.E., Talmud P.J. APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2010; 20 (1): 26–33. doi: 10.1016/j.numecd.2009.02.005
 28. Денисова Д.В., Березовикова И.П., Кунцевич А.К., Щербаклова Л.В., Батлук Т.И. Питание и избыточная масса тела у подростков в контексте ранней профилактики атеросклероза. *Атеросклероз*, 2019; 15 (4): 52–57. doi: 10.15372/ATER20190405 [Denisova D.V., Berezovikova I.P., Kuntsevich A.K., Shcherbakova L.V., Batluk T.I. Nutrition and overweight in adolescents in the context of early prevention of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2019; 15 (4): 52–57. (In Russ.)]. doi: 10.15372/ATER20190405
 29. Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Многолетние тренды показателей физического развития подростков Новосибирска (популяционные исследования 1989–2009 гг.). *Бюл. СО РАМН*, 2011; 31 (5): 84–89. [Denisova D.V., Zavialova L.G. Long-term trends in selected indicators of physical development of adolescent population in Novosibirsk (population-based study 1989–2009). *Bull. Sib. Branch Russ. Acad. Med. Sci.*, 2011; 31: 84–89 (In Russ.)].
 30. Greenberg B.D., Tolliver T.J., Huang S.J., Li Q., Bengel D., Murphy D.L. Genetic variation in the se-

- rotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am. J. Med. Genet.*, 1999; 88 (1): 83–87
31. Murphy D.L., Lesch K.P. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008; 9 (2): 85–96. doi: 10.1038/nrn2284
32. Say Y.H. The association of insertions/deletions (INDELs) and variable number tandem repeats (VNTRs) with obesity and its related traits and complications. *J. Physiol. Anthropol.*, 2017; 36 (1): 25. doi: 10.1186/s40101-017-0142-x
33. Sabol S.Z., Hu S., Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum. Genet.*, 1998; 103 (3): 273–279. doi: 10.1007/s004390050816
34. Faraone S.V., Spencer T.J., Madras B.K., Zhang-James Y., Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on *in vivo* dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol. Psychiatry*, 2014; 19 (8): 880–889. doi: 10.1038/mp.2013.126
35. Koenke A., Ponce G., Troya-Balseca J., Palomo T., Hoenicka J. Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene, and addiction vulnerability. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (7): 2516. doi: 10.3390/ijms21072516
36. Chen J., Lipska B.K., Halim N., Ma Q.D., Matsumoto M., Melhem S., Kolachana B.S., Hyde T.M., Herman M.M., Apud J., Egan M.F., Kleinman J.E., Weinberger D.R. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004; 75 (5): 807–821. doi: 10.1086/425589
37. Yeo S., Enoch M.A., Gorodetsky E., Akhtar L., Schuebel K., Roy A., Goldman D. The influence of FKBP5 genotype on expression of FKBP5 and other glucocorticoid-regulated genes, dependent on trauma exposure. *Genes Brain Behav.*, 2017; 16 (2): 223–232. doi: 10.1111/gbb.12342
38. Stechschulte L.A., Hinds T.D. Jr., Khuder S.S., Shou W., Najjar S.M., Sanchez E.R. FKBP51 controls cellular adipogenesis through p38 kinase-mediated phosphorylation of GR α and PPAR γ . *Mol. Endocrinol.*, 2014; 28 (8): 1265–1275. doi: 10.1210/me.2014-1022
39. Pierzynowska K., Gaffke L., Żabińska M., Cyske Z., Rintz E., Wiśniewska K., Podlacha M., Węgrzyn G. Roles of the oxytocin receptor (OXTR) in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (4): 3887. doi: 10.3390/ijms24043887
40. Leal G., Bramham C.R., Duarte C.B. BDNF and hippocampal synaptic plasticity. *Vitam. Horm.*, 2017; 104: 153–195. doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.004
41. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 2003; 112 (2): 257–269. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
42. 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., et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 2015; 518 (7538): 197–206. doi: 10.1038/nature14177
43. Park S., Yang H.J., Kim M.J., Hur H.J., Kim S.H., Kim M.S. Interactions between polygenic risk scores, dietary pattern, and menarche age with the obesity risk in a large hospital-based cohort. *Nutrients*, 2021; 13 (11): 3772. doi: 10.3390/nu13113772
44. Ricci C., Marzocchi C., Riolo G., Ciuoli C., Benenati N., Bufano A., Tirone A., Voglino C., Vuolo G., Castagna M.G., Cantara S. The impact of CPT1B rs470117, LEPR rs1137101 and BDNF rs6265 polymorphisms on the risk of developing obesity in an Italian population. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2021; 15 (4): 327–333. doi: 10.1016/j.orcp.2021.06.008
45. Akbarian S.A., Salehi-Abargouei A., Pourmasoumi M., Kelishadi R., Nikpour P., Heidari-Beni M. Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Med. Sci.*, 2018; 63 (1): 43–56. doi: 10.1016/j.advm.2017.07.002
46. Farooq S., Rana S., Siddiqui A.J., Iqbal A., Musharraf S.G. Association of metabolites with obesity based on two gene variants, MC4R rs17782313 and BDNF rs6265. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2021; 1867 (7): 166144. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166144
47. Khalil Y.A., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. *APOE* gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2021; 328: 11–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007
48. Rasmussen K.L., Frikke-Schmidt R. The current state of apolipoprotein E in dyslipidemia. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2024; 35 (2): 78–84. doi: 10.1097/MOL.0000000000000915
49. Rajendiran E., Lamarche B., She Y., Ramprasad V., Eck P., Brassard D., Giguere I., Levy E., Tremblay A., Couture P., House J.D., Jones P.J.H., Desmarchelier C. A combination of single nucleotide polymorphisms is associated with the interindividual variability in the blood lipid response to dietary fatty acid consumption in a randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2021; 114 (2): 564–577. doi: 10.1093/ajcn/nqab064
50. Devlin P., Cao X., Stanfill A.G. Genotype-expression interactions for BDNF across human brain regions. *BMC Genomics*, 2021; 22 (1): 207. doi: 10.1186/s12864-021-07525-1
51. Pan L., Mo M.Q., Miao L., Zhang Q.H., Yang S., Gao H., Huang F., Pan S.L., Yin R.X. Association of BDNF rs11030104 SNP and serum lipid levels in two Chinese ethnic groups. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2018; 11 (3): 1466–1483.
52. Gong W., Li H., Song C., Yuan F., Ma Y., Chen Z., Wang R., Fang H., Liu A. Effects of gene-environment interaction on obesity among Chinese adults born in the early 1960s. *Genes (Basel)*, 2021; 12 (2): 270. doi: 10.3390/genes12020270
53. Spagnuolo M.S., Donizetti A., Iannotta L., Aliperti V., Cupidi C., Bruni A.C., Cigliano L. Brain-derived neurotrophic factor modulates cholesterol homeostasis and Apolipoprotein E synthesis in human cell models

- of astrocytes and neurons. *J. Cell. Physiol.*, 2018; 233 (9): 6925–6943. doi: 10.1002/jcp.26480
54. Wang S.S., Xu X., Lu A.X., Li W.H., Liu J.X., Liu C., Yan C.H. Amelioration of cholesterol sulfate for

lead-induced CTX cell apoptosis based on BDNF signaling pathway mediated cholesterol metabolism. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2022; 248: 114307. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114307

Сведения об авторах:

Светлана Владимировна Михайлова, канд. биол. наук, научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Павел Сергеевич Орлов, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

Динара Евгеньевна Иваношук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, candidate of biological sciences, head of the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Pavel S. Orlov, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Elena V. Shakhshneider, candidate of medical sciences, leader researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of therapeutic disease, head of the laboratory of the study of monogenic forms of human common disease, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher, laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Статья поступила 02.08.2024

После доработки 01.12.2024

Принята к печати 08.12.2024

Received 02.08.2024

Revision received 01.12.2024

Accepted 08.12.2024

