



Васильева А.А.¹⁾, Васильев В.А.²⁾, Шибалёв Д.В.²⁾, Негашева М.А.³⁾

¹⁾ МГУ имени М.В.Ломоносова, НИИ и Музей антропологии,
ул. Моховая, д. 11, Москва, 125009, Россия

²⁾ ФГБУН «Институт биологии гена» РАН,
ул. Вавилова, д. 34/5, Москва, 119334, Россия

³⁾ МГУ имени М.В.Ломоносова, биологический факультет, кафедра антропологии,
Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, 119234, Россия

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *DRD4* С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Введение. Дофаминэргическая система головного мозга играет важную роль в формировании пищевого и других аспектов поведения. Показано, что нарушения в нейротрансмиссии дофамина ассоциированы как с пищевым поведением, так и с формированием избыточной массы тела и ожирения. Полиморфизм VNTR в экзоне III гена дофаминового рецептора *DRD4* предположительно влияет на пищевое поведение через восприятие окружающей среды, однако работы на эту тему немногочисленны. В связи с недостаточностью сведений об ассоциации полиморфизма гена *DRD4* с избыточной массой тела было проведено данное исследование.

Материалы и методы. В работе использованы материалы комплексного антропогенетического обследования 309 мужчин и 298 женщин в возрасте от 17 до 30 лет. Измерение морфологических показателей было проведено по традиционной антропометрической методике. Шкала Бека и тест Басса-Перри были использованы для определения уровня депрессии и агрессии соответственно. Материалом для генетического анализа послужила геномная ДНК, выделенная из Buccal epithelial cells. Достоверность межгрупповых различий оценивалась при помощи критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе были обнаружены некоторые различия по морфологическим характеристикам у носителей разных генотипов локуса *DRD4* exon III. Носительницы генотипа 4- (женщины, не имеющие аллеля с четырьмя повторами) несколько более крупнослоченны, у них выше значения длины и массы тела, а также обхвата бёдер, чем у носительниц генотипа 4+ ($p < 0,05$). Для мужчин между носителями разных генотипов статистически значимых различий по морфологическим характеристикам найдено не было. Результаты исследования показали, что мужчины с генотипом 4+ имеют сравнительно более высокие баллы по шкалам физической агрессии и враждебности ($p < 0,05$), а также по шкале гнева (на уровне тенденции, $p > 0,05$).

Заключение. Полученные данные предполагают дальнейшее изучение влияния VNTR полиморфизма дофаминового рецептора *D4* на формирование пищевых предпочтений и склонность к избыточному жиросложению вместе с детальным изучением социально-экономического статуса индивидов.

Ключевые слова: биологическая антропология; антропометрия; масса тела; генетический полиморфизм; агрессия; депрессия

DOI: 10.55959/MSU2074-8132-25-3-7

Введение

Избыточная масса тела существенно снижает качество жизни человека и может приводить к развитию некоторых неинфекционных хронических заболеваний, в том числе к нарушению некоторых когнитивных функций. Неврологические осложнения, связанные с ожирением и дислипидемией, приводят к когнитивным изменениям: снижению уровня внимания и нарушениям работы памяти, но увеличение физической активности и переход к правильному питанию улучшают работу когнитивных функций [Дзгоева с соавт., 2024]. Основной структурой центральной нервной системы (ЦНС) является гипоталамус, который контролирует не только пищевое поведение, но и сексуальную активность, агрессивность и многие другие функции организма. В ряде исследований было показано, что повреждение вентромедиального ядра или паравентрикулярного ядра в гипоталамусе, а также повреждения центрального ядра миндалевидного тела приводит к массивному ожирению у подопытных крыс. Напротив, повреждение латерального гипоталамуса снижает жировые отложения [Brag, 1991]. Метаболическая дисфункция, дислипидемия и воспаление, вызванные ожирением, способствуют развитию широкого спектра расстройств и последствий для нервной системы. В ЦНС лёгкие когнитивные нарушения могут быть связаны с изменениями в структуре и функции гиппокампа, вызванными ожирением у некоторых пациентов. Аналогичным образом, нарушенная функция гипоталамуса и последующие дефекты в поддержании энергетического баланса всего тела могут быть ранними событиями, которые способствуют увеличению веса и развитию ожирения [O'Brien et al., 2017]. В области гипоталамуса гематоэнцефалический барьер обладает повышенной проницаемостью для гормонов и нейромедиаторов, которые оказывают значительное влияние на пищевое поведение [Антонова с соавт., 2024]. Дофаминэргическая система головного мозга играет важную роль в формировании пищевого поведения. Дофамин непосредственно синтезируется в цитоплазме нейрона из L-тирозина. Дофамин отвечает за развитие навыков поиска и избегания; вызывает предвкушение чувства удовольствия и, таким образом, служит основной частью «системы вознаграждения» мозга. Нейромедиатор дофамин, действуя в гипоталамусе, создает эффект удовольствия от потребления пищи [Wise, Jordan, 2021].

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

Дофаминовая система представлена ферментами, участвующими в биосинтезе и деградации дофамина, транспортёром (переносчиком) дофамина и рецепторами пяти подтипов (D1–D5). Ген *DRD4*, кодирующий дофаминовый рецептор четвёртого типа D4, локализован на 11-й хромосоме (11p15.5). Располагающийся в экзоне III VNTR-полиморфизм состоит из 2–11 повторов последовательности из 48 пар оснований [Van Tol et al., 1992; Ding et al., 2002]. Наиболее часто встречаются варианты с четырьмя, семью и двумя повторами [Oak et al., 2000]. Аллель с семью повторами кодирует дофаминовый рецептор D4 со сниженной чувствительностью к дофамину [Asghari et al., 1995].

Полиморфизм VNTR в экзоне III гена *DRD4* рассматривают в связи с поиском новизны [Ebstein et al., 1996]; развитием синдрома дефицита внимания (СДВГ) [Swanson et al., 1998], шизофрении [Seeman et al., 1993], алкогольной зависимости [Hutchison et al., 2002], расстройства пищевого поведения [Levitan et al., 2004], агрессии [Butovskaya et al., 2012] и деменции [Butler et al., 2019]. Уровень экспрессии гена *DRD4* в префронтальной коре предположительно влияет на пищевое поведение через восприятие окружающей среды, однако, работы на данную тему немногочисленны. В связи с недостаточностью сведений об ассоциации полиморфизма гена *DRD4* с избыточной массой тела было проведено настоящее исследование.

Материалы и методы

Комплексное антропогенетическое обследование молодых мужчин и женщин в возрасте от 17 до 30 лет было проведено в двух регионах России (в г. Самаре, в республике Мордовии) и в г. Тирасполе Молдовы в 2015–2018 гг. Численность обследованных составила 607 индивидов (309 мужчин и 298 женщин). Программа антропометрического обследования включала измерение следующих показателей: тотальные размеры тела (длина и масса тела), обхватные размеры (обхваты талии и бёдер), толщину жировых складок под лопаткой, на задней поверхности плеча (на трицепсе), на предплечье, на животе и

на голени. Измерение морфологических показателей было проведено согласно традиционной антропометрической методике [Бунак, 1941; Негашева, 2017]. Материалом для молекулярно-генетического анализа послужил буккальный эпителий, образцы которого были собраны у участников обследования при помощи стерильных щёточек. Геномная ДНК была выделена при помощи набора реагентов для выделения ДНК из клинического материала «РИБО-преп» AmpliSens® (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) согласно протоколу производителя. Амплификация рассматриваемых локусов производилась методом локус-специфичной полимеразной цепной реакции синтеза ДНК по методикам, описанным ранее [Sukhodolskaya, 2018].

В научной литературе функциональный полиморфизм генов дофаминовой системы традиционно изучается в связи с различными психологическими характеристиками личности. В связи с этим в нашей работе был проведён поиск ассоциаций полиморфизма гена *DRD4* не только с показателями телосложения, но и с психологическими характеристиками личности. Все обследованные студенты (в Мордовии, Самаре и Тирасполе) посещали занятия и считаются условно здоровыми (не стоят на учёте в психоневрологическом диспансере и не обращались за помощью к психиатру). Наличие симптомов депрессии у респондентов выявляли посредством шкалы депрессии Бека (англ. Beck Depression Inventory, BDI), предложенной американским психотерапевтом А.Т. Беком и его коллегами в 1961 году [Beck et al., 1961]. Данная шкала разработана на основе личных наблюдений психотерапевтов за пациентами, позволивших выявить наиболее часто встречающиеся симптомы депрессии. Опросник содержит 21 вопрос, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптомов. Суммарный балл составляет от 0 до 63. По количеству набранных баллов выделяются следующие категории:

0–9 – отсутствие депрессивных симптомов;

10–15 – лёгкая депрессия (субдепрессия);

16–19 – умеренная депрессия;

20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести);

30–63 – тяжёлая депрессия (Шкала Бека, URL: <https://psycabi.net/testy/592-shkala-test-oprosnik-depressii-beka-kognitivnaya-terapiya-beka-ili-kak-vyjti-iz-depressii>, дата обращения – 28.04.2025).

Шкала Бека обладает ретестовой надёжностью (Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Ефимова О.С., Семенов Д.В. Особенности ретестовой надёжности шкалы депрессии А. Бека // Психология, социология и педагогика. 2016. № 4. URL: <https://psychology.snauka.ru/2016/04/6649>, дата обращения: 28.04.2025). По мнению некоторых специалистов, шкала Бека позволяет наиболее точно отличить депрессию от апатии и выявить тяжесть депрессивных симптомов [Левин, 2006].

Самооценка агрессии была проведена с помощью адаптированного опросника Басса-Перри (англ. Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ), русскоязычная версия которого прошла апробацию в отечественных исследованиях [Ениколопов, Цибульский, 2007; Buss, Perry, 1992]. Русскоязычная версия опросника Басса-Перри включает в себя 24 утверждения, сгруппированных в три подшкалы – физическая агрессия (9 пунктов), гнев (7 пунктов) и враждебность (8 пунктов). Испытуемому предлагается выбрать для каждого пункта оценку (характерно ли данное утверждение для него и в какой степени). Степень выраженности симптомов по той или иной шкале оценивается по сумме баллов, набранных в каждом разделе. Психологические тесты, которые были применены в данной работе для выявления симптомов депрессии и агрессии у обследованных, используются отечественными и зарубежными учёными в своих исследованиях. Шкалы Бека и Басса-Перри являются одними из самых распространённых в России, странах СНГ и Европы для выявления симптомов депрессии и агрессии соответственно [Тельнова с соавт., 2012; Пономарева с соавт., 2014; Якупова, 2018; Butovskaya et al., 2013, 2015; Banlaki et al., 2015; Bieliński et al., 2017; Plieger et al., 2019].

Статистическая обработка данных была проведена в пакете программ Statistica 10.0. Для исследования межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Все материалы комплексного обследования, анализируемые в работе, были собраны с соблюдением правил биоэтики (экспертное заключение Комиссии МГУ по биоэтике, протокол № 55 от 26.03.2015). Все участники обследования перед его началом были информированы о целях и методах исследования, после чего ими были подписаны протоколы информированного согласия. Перед обработкой все данные были деперсонифицированы.

Таблица 1. Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса DRD4 exon III
Table 1. Frequencies of genotypes and alleles of the DRD4 exon III locus

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

Результаты

Частоты встречаемости генотипов и аллелей локуса DRD4 exon III приведены в таблице 1. Они соответствуют известному распределению в российских популяциях по данным других авторов [Rafikova et al., 2020]. Наиболее распространёнными оказались генотипы 4/4 (55,5%), 4/7 (18,5%) и 2/4 (10,5%).

В научных исследованиях, посвященных изучению рассматриваемого локуса, как правило, выявляют ассоциации с наиболее распространёнными аллелями 4 и 7 (0,767 и 0,126, соответственно). Для дальнейшего статистического анализа генотипы были сгруппированы по наличию/отсутствию аллеля с семью повторами, и отдельно по наличию/отсутствию аллеля с четырьмя повторами (группы 4+/4-). По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни для поиска различий в особенностях телосложения мужчин и женщин с разными генотипами локуса DRD4 были получены статистически значимые ассоциации только для трёх признаков у женщин. Результаты анализа представлены в таблице 2. Носительницы генотипов 4- несколько более крупные по тотальным размерам тела (выше значения длины и массы тела, обхвата бёдер), чем носительницы генотипа

4+, разница составляет около двух с половиной сантиметров для длины тела и около трёх килограммов для массы тела (табл. 2). При разбиении генотипов на подгруппы по наличию/отсутствию аллеля 7 в женской выборке не было выявлено никаких значимых различий по морфофункциональным показателям. Для мужчин статистически значимых межгрупповых различий по морфофункциональным признакам для носителей разных генотипов также найдено не было, как и в некоторых работах других авторов [Raquet et al., 2021]. Кроме того, у мужчин исследуемой выборки наблюдается противоположная тенденция: носители генотипа 4+ в среднем на 2,5 см выше, обладают большими обхватными размерами и в среднем имеют на 4 кг большую массу тела, хотя эти различия статистически не значимы (табл. 2).

На следующем этапе статистической обработки комплексной базы данных был проведён анализ совместной изменчивости психологических характеристик личности и полиморфизма гена DRD4. В качестве психологических характеристик личности у обследованных индивидов был определён уровень агрессивности и депрессии. Уровень общей агрессии, а также выраженность враждебности, гнева и физической агрессии были

Таблица 2. Морфологические и психологические характеристики носителей различных генотипов локуса DRD4 exon III
Table 2. Morphofunctional and psychological characteristics of carriers of different genotypes of the DRD4 exon III locus

Показатели телосложения	4+ M±m	4- M±m	р значение
	Мужчины		
	N=290	N=19	
Длина тела, см	177,36±0,40	175,77±1,25	0,228
Масса тела, кг	71,96±0,77	67,95±2,21	0,293
Обхват талии, см	78,53±0,47	77,10±1,78	0,734
Обхват бёдер, см	97,19±0,42	95,12±1,39	0,348
Жировая складка под лопаткой, мм	11,52±0,36	10,42±0,75	0,904
Жировая складка на предплечье, мм	6,42±0,18	5,22±0,51	0,086
Жировая складка на животе, мм	17,14±0,70	16,25±2,40	0,693
Жировая складка на голени, мм	12,96±0,34	12,56±1,00	0,827
Депрессия, баллы	8,90±0,41	8,41±1,89	0,587
Физическая агрессия, баллы	24,24±0,36	20,88±1,28	0,026
Гнев, баллы	20,09±0,35	16,18±1,36	0,257
Враждебность, баллы	19,31±0,37	15,59±1,27	0,011
Общая агрессия, баллы	60,93±0,82	52,65±2,92	0,016
	Женщины		
	N=266	N=32	
Длина тела, см	163,60±0,35	165,90±1,50	0,048
Масса тела, кг	56,80±0,60	59,42±1,45	0,033
Обхват талии, см	69,29±0,43	70,99±1,23	0,133
Обхват бёдер, см	94,45±0,44	96,65±0,17	0,034
Жировая складка под лопаткой, мм	13,54±0,35	13,71±0,87	0,427
Жировая складка на предплечье, мм	7,94±0,19	8,49±0,49	0,244
Жировая складка на животе, мм	21,47±0,56	24,05±1,66	0,141
Жировая складка на голени, мм	18,07±0,39	17,32±0,94	0,746
Депрессия, баллы	12,33±0,49	11,79±1,36	0,815
Физическая агрессия, баллы	18,74±0,37	19,83±1,36	0,618
Гнев, баллы	20,09±0,37	21,21±1,11	0,393
Враждебность, баллы	20,22±0,40	20,03±1,09	0,984
Общая агрессия, баллы	59,06±0,83	61,07±2,66	0,482

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

Notes. The table demonstrates the values of the features in the form M±m, where M is the arithmetic mean, m is the error of the arithmetic mean.

определены по сумме баллов, полученных при заполнении опросника Басса-Перри, в то время как степень выраженности симптомов депрессии определялась с помощью шкалы Бека. У мужчин – носителей генотипов 4+ локуса DRD4 статистически значимо выше значения баллов по шкалам физической агрессии, враждебности, а также значимо больше суммарный балл по всем трём шкалам опросника Басса-Перри по сравнению с носителями генотипа 4– (табл. 2). На рисунке 1 представлены средние значения и доверительные интервалы для показателей физической агрессии, гнева и враждебности в группе мужчин. Для женщин подобных тенденций выявлено не было. Большинство обследованных мужчин (60%) демонстрирует отсутствие симптомов депрессии, в то время как большинство женщин – либо отсутствие (39%), либо наличие лёгкой депрессии (30%) (Шкала Бека, URL: <https://psycabi.net/testy/592-shkala-test-oprosnik-depressii-beka-kognitivnaya-terapiya-beka-ili-kak-vyjti-iz-depressii>, дата обращения – 28.04.2025).

Обсуждение

Последние исследования предполагают, что генетически predetermined варианты рецепторов дофаминовой системы могут лежать в основе «синдрома дефицита подкрепления». Проявление данного синдрома зависит от сочетания некоторых наследуемых характеристик с неблагоприятными условиями среды: воздействие стресса на ранних этапах развития, неблагоприятная обстановка в семье и др. [Van Nuland et al., 2020]. О роли VNTR полиморфизма гена DRD4 в формировании избыточной массы тела в научной литературе существуют противоречивые данные [Botticelli et al., 2020]. Некоторые исследователи не находят подтверждения участию данного полиморфизма в формировании ожирения или, наоборот, нервной анорексии [Hinney et al., 1999; Uzun et al., 2015]. Аллель с семью повторами по данным предыдущих исследований кодирует дофаминовый рецептор D4 со сниженной чувствительностью к дофамину [Asghari et al., 1995]. Существуют данные о том, что дети – носители аллеля с семью повторами – более склонны к потреблению калорийной пищи, чем носители других аллелей. Особенно этот эффект выражен для детей, в месте проживания которых много магазинов с «нездоровой» пищей; при этом не было найдено связи между полиморфизмом DRD4, пищевой средой и индексом

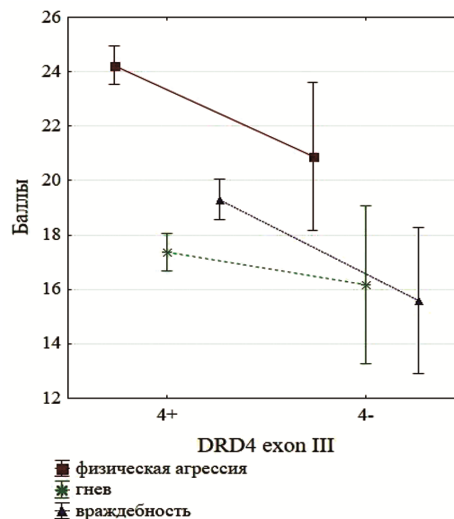


Рисунок 1. Средние значения и доверительные интервалы (95%) для психологических показателей у мужчин с разными генотипами локуса DRD4 exon III
Figure 1. Mean value and confidence intervals (95%) for psychological indicators in males with different genotypes of the DRD4 exon III locus

массы тела (ИМТ) [Paquet et al., 2021]. Некоторые исследователи отмечают, что среди носителей аллеля 7 именно представительницы женского пола склонны к набору лишней массы тела. Так, уже в четырёхлетнем возрасте девочки, имеющие аллель 7, демонстрируют меньший пищевой интерес к орехам, овощам, яйцам и цельнозерновому хлебу и больший к мороженому, чем девочки, у которых этого аллеля нет [Silveira et al., 2014]. Для четырёхлетних девочек (выборка из Канады) с задержкой внутриутробного развития показана положительная связь между высоким уровнем потребления сахара и суммарным баллом по пяти генотипам полиморфных локусов дофаминовой системы. Максимальный балл получили гиперфункциональные варианты нескольких локусов генов дофаминовой системы, в том числе отсутствие аллеля 7 в третьем экзоне гена DRD4 [Silveira et al., 2018]. Хотя, возможно, с возрастом эта закономерность может меняться: в группе молодых мужчин, страдающих депрессией, именно носители хотя бы одного аллеля 7 потребляют менее калорийную пищу, чем те, кто не имеет такого аллеля [Agurs-Collins, Fuemmeler, 2011]. Также есть интересные данные о том, что подростков с высоким социально-экономическим статусом аллель с семью повторами (низкий уровень экспрессии гена DRD4) защищает от стресса и набора избыточной массы

тела [Portella et al., 2020]. Для индивидов, страдающих ожирением, не найдено статистически значимых ассоциаций между генотипом *DRD4* и особенностями темперамента [Lesiewska et al., 2019].

В настоящей работе были обнаружены некоторые различия по морфологическим характеристикам у носителей разных генотипов локуса *DRD4*. Носительницы генотипа 4- (женщины, не имеющие аллеля с четырьмя повторами) несколько более крупнослоченны, у них выше значения длины и массы тела, а также обхват бедер, чем у носительниц генотипа 4+ ($p < 0,05$). Мужчины характеризуются противоположной тенденцией: у обладателей генотипа 4+ выше значения длины и массы тела, а также обхватных размеров туловища ($p > 0,05$). Для мужчин межгрупповые различия у носителей разных генотипов статистически не значимы, что косвенно подтверждается работами других авторов, не обнаруживших значимых ассоциаций особенностей телосложения с полиморфизмом гена *DRD4* [Paquet et al., 2021]. В нашем исследовании при разбиении генотипов на подгруппы по наличию/отсутствию аллеля 7 как в женской, так и в мужской выборке не было выявлено никаких значимых различий по морфофункциональным показателям. Можно предположить, что связь рассматриваемого полиморфизма и морфологических признаков неустойчива. Полученные в нашем исследовании результаты отчасти подтверждаются некоторыми работами, авторы которых не нашли ассоциаций рассматриваемого полиморфизма с высоким ИМТ [Hinney et al., 1999; Uzun et al., 2015].

Следующим этапом статистической обработки данных стал поиск ассоциаций между величиной показателей депрессии и агрессии и полиморфизмом гена *DRD4* нейромедиаторных систем, поскольку вариабельность этих генов в основном изучается именно в связи с психологическими и поведенческими характеристиками. Разными авторами было показано, что уровень нейромедиаторов ассоциирован с поведенческими аспектами: предрасположенностью к агрессивному поведению, психогенному перееданию; выявлены ассоциации уровня дофамина и серотонина в организме человека с симптомами депрессии и тревожности [Васильев, 2011; Nestler, 2015; Bieliński et al., 2017; Silveira et al., 2018; Lesiewska et al., 2019]. У мужчин, имеющих генотип 4+ локуса в среднем выше баллы, набранные по шкалам физической

агрессии, враждебности и общей агрессии по сравнению с носителями генотипа 4-. Ранее VNTR-полиморфизм гена *DRD4* рассматривался в связи с шизофренией, поиском новизны, развитием синдрома дефицита внимания, наличием алкогольной зависимости, расстройством пищевого поведения, деменцией и особенностями поведения приёмных матерей [Seeman et al., 1993; Ebstein et al., 1996; Swanson et al., 1998; Hutchison et al., 2002; Levitan et al., 2004; Ozturk et al., 2018; Butler et al., 2019]. Полученные нами в мужской группе статистически значимые различия в уровне агрессии между носителями аллеля с четырьмя повторами (генотипа 4+) и индивидами, не имеющими этого аллеля, вносят определённый вклад в описание роли этого маркера в детерминации психологических характеристик личности. Нами показано, что мужчины с генотипом 4+ имеют сравнительно более высокие баллы по шкалам физической агрессии и враждебности ($p < 0,05$), а также по шкале гнева ($p > 0,05$; тенденция). Ранее другими исследователями не было выявлено статистически значимых ассоциаций между уровнем агрессии и VNTR полиморфизмом гена *DRD4* в африканских популяциях хадза и датога [Sukhodolskaya, 2018]. В нашей работе не было выявлено ассоциации между рассматриваемым полиморфизмом и уровнем симптомов депрессии. Такой результат косвенно согласуется с данными других российских исследователей, которые не выявили связи этого полиморфного локуса *DRD4* и склонности к суицидальному поведению [Rafikova et al., 2021].

Заключение

Полученные нами данные предполагают дальнейшее изучение влияния VNTR полиморфизма дофаминового рецептора D4 на формирование пищевых предпочтений и склонность к избыточному ожирению вместе с детальным изучением социально-экономического статуса индивидов. Желательно проведение лонгитудных (продольных) исследований, чтобы изучить, меняется ли пищевое поведение с течением времени; узнать, какие внешние изменения в жизни индивида (например, уровень дохода, социального благополучия, удовлетворённость своей внешностью и личной жизнью, уровень физической активности, наличие семьи и друзей, условия проживания и т.д.) могут компенсировать влияние генотипа, или, напротив, усиливать его.

Благодарности

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В.Ломоносова (Васильева А.А., Негашева М.А.).

Библиография

Антонова К.В., Танащян М.М., Раскуражев А.А., Спрышков Н.Е., Панина А.А. с соавт. Ожирение и нервная система // *Ожирение и метаболизм*, 2024. Т. 21. № 1. С. 68–78. DOI: 10.14341/omet13019.

Бунак В.В. Антропометрия. М.: Учпедгиз. 1941. 368 с.

Васильев В.А. Молекулярная психогенетика: исследования девиантного агрессивного поведения человека // *Генетика*, 2011. Т. 47. № 9. С. 1157–1168.

Дзгоева Ф.Х., Екушева Е.В., Демидова В.В. Когнитивные расстройства у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена (дисгликемией) // *Проблемы Эндокринологии*, 2024. Т. 70. № 4. С. 75–83. DOI: 10.14341/probl13389.

Ениколопов С.Н., Цибульский Н.П. Психометрический анализ русскоязычной версии Опросника диагностики агрессии А. Басса и М. Перри // *Психологический журнал*, 2007. Т. 28. № 1. С. 115–124.

Левин О.С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона // *Нервные болезни*, 2006. № 2. С. 2–8.

Негашева М.А. Основы антропометрии. Экон-Информ Москва. 2017. 216 с. ISBN: 978-5-9500466-5-0.

Пономарева Л.Ю., Беспалов Ю.И., Стекольников Н.М., Сейсебаева Г.Т., Черченко Н.Н. с соавт. К вопросу о соматизированной депрессии // *Вестник КазНМУ*, 2014. № 2. С. 77–79.

Тельнова М.Э., Кочетков Я.А., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Перепелкина О.С. Оценка взаимосвязи гормонально-метаболических нарушений и показателей тревоги и депрессии у молодых мужчин с ожирением, находящихся на различных видах терапии // *Ожирение и метаболизм*, 2012. № 1. С. 35–41. DOI: 10.14341/2071-8713-5054.

Якупова В.А. Роль психологических и физиологических условий материнства в развитии послеродовой депрессии // *Российский психологический журнал*, 2018. Т. 15. № 1. С. 8–23. DOI: 10.21702/rpj.2018.1.1.

Информация об авторах

Васильева Александра Александровна; к.б.н.; ORCID ID: 0000-0002-8025-8444; vasileva@mail.bio.msu.ru;

Васильев Василий Александрович, к.б.н.; ORCID ID: 0000-0003-2786-3327; shunka@mail.ru;

Шибалёв Дмитрий Валерьевич, к.б.н.; ORCID ID: 0000-0002-9427-0305; dsh1978@rambler.ru;

Негашева Марина Анатольевна, проф., д.б.н.; ORCID ID: 0000-0002-7572-4316; negasheva@mail.ru.

Поступила в редакцию 22.05.2025,
принята к публикации 09.07.2025

Vasileva A.A.¹⁾, Vasilyev V.A.²⁾, Shibalev D.V.²⁾, Negasheva M.A.³⁾

¹⁾ *Lomonosov Moscow State University, Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology, Mokhovaya st., 11, Moscow, 125009, Russia*

²⁾ *Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences, Vavilova Street, 34/5, Moscow, 119334, Russia*

³⁾ *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Department of Anthropology, Leninskie Gory, 1(12), Moscow, 119234, Russia*

PILOT STUDY OF THE *DRD4* GENE POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH MORPHOLOGICAL AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Introduction. *The dopaminergic system of the brain plays an important role in the formation of eating and other aspects of behavior. It has been shown that disturbances in dopamine neurotransmission are associated with both eating behavior and the formation of excess body weight and obesity. VNTR polymorphism in exon III of the dopamine receptor DRD4 gene presumably affects eating behavior through environmental perception, but studies on this topic are few. This study was conducted due to the lack of information on the association of DRD4 gene polymorphism with excess body weight.*

Materials and methods. *The work used the materials of a comprehensive anthropogenetic examination of 309 males and 298 females aged 17 to 30 years. Morphological parameters were measured using traditional anthropometric methods. Beck's Depression Inventory (BDI) and Buss Perry Aggression Questionnaire (BPAQ) were used to determine the level of depression and aggression, respectively. Genomic DNA isolated from the buccal epithelium served as the material for the genetic analysis. The reliability of intergroup differences was assessed using the Mann-Whitney criterion.*

Results and discussion. *In this study, some differences in morphological characteristics were found in carriers of different genotypes of the DRD4 exon III locus. Carriers of the 4- genotype (females who do not have the allele with four repeats) are somewhat larger in build, they have higher values for body length and weight, as well as hip circumference, than carriers of the 4+ genotype ($p < 0.05$). For males, no statistically significant differences in morphological characteristics were found between carriers of different genotypes. The results of the study showed that males with the 4+ genotype have comparatively higher scores on the physical aggression and hostility scales ($p < 0.05$), as well as on the anger scale ($p > 0.05$; tendency).*

Conclusion. *The obtained data suggest further study of the influence of VNTR polymorphism of the dopamine receptor D4 on the formation of food preferences and the tendency to excess fat deposition, together with a detailed study of the socio-economic status of individuals.*

Keywords: biological anthropology; anthropometry; body weight; genetic polymorphism; aggression; depression

DOI: 10.55959/MSU2074-8132-25-3-7

References

- Antonova K.V., Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Spryshkov N.E., Panina A.A., et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism*, 2024, 21 (1), pp. 68–78. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet13019.
- Bunak V.V. *Anthropometry*. Moscow, Uchpedgiz Publ., 1941. 368 p. (In Russ.).
- Vasilyev V.A. Molecular psychogenetics of deviant aggressive behavior in humans. *Russ. J. Genet.*, 2011, 47 (9), pp. 1157–1168. (In Russ.).
- Dzgoeva F.Kh., Ekusheva E.V., Demidova V.V. Cognitive impairment in patients with obesity and impaired carbohydrate metabolism (dysglycemia). *Problems of Endocrinology*, 2024, 70 (4), pp. 75–83. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl13389.
- Yenikolopov S.N., Tsubul'skiy N.P. Psychometric analysis of russian-language version of questionnaire for aggression diagnostics by A. Buss and M. Perry. *Psychological Journal*, 2007, 28 (1), pp. 115–124. (In Russ.).
- Levin O.S. Diagnostics and treatment of depression in Parkinson's disease. *Nervous diseases*, 2006, 2, pp. 2–8. (In Russ.).
- Negasheva M.A. *Basics of anthropometry*. Moscow, Ekon-Inform Publ., 2017. 216 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-9500466-5-0.
- Ponomareva L.Y., Bepalov Y.I., Stekolnikov N.M., Seysebaeva G.T., Cherchenko N.N. et al. Somatization disorder. *Vestnik KazNMU*, 2014, 2, pp. 77–79. (In Russ.).
- Tel'nova M.E., Kochetkov Ya.A., Petunina N.A., Trukhina L.V., Perepelkina O.S. The relationship of hormone-metabolic disorders and indicators of anxiety and depression in young men with obesity on different types of therapy. *Obesity and metabolism*, 2012, 9 (1), pp. 35–41. (In Russ.). DOI: 10.14341/2071-8713-5054.
- Yakupova V.A. The Impact of Psychological and Physiological Conditions of Motherhood on Postnatal Depression. *Russian Psychological Journal*, 2018, 15 (1), pp. 8–23. (In Russ.). DOI: 10.21702/rpj.2018.1.1.
- Agurs-Collins T., Fuemmeler B.F. Dopamine polymorphisms and depressive symptoms predict foods intake. Results from a nationally representative sample. *Appetite*, 2011, 57 (2), pp. 339–48. DOI: 10.1016/j.appet.2011.05.325.
- Asghari V., Sanyal S., Buchwaldt S., Paterson A., Jovanovic V. et al. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J. Neurochem.*, 1995, 65 (3), pp. 1157–1165. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65031157.x.
- Banlaki Z., Elek Z., Nanasi T., Szekely A., Nemoda Z. et al. Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predisposal factor for aggressive traits. *PLoS ONE*, 2015, 10 (2), pp. e0117792. DOI: 10.1371/journal.pone.0117792.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of general psychiatry*, 1961, 4 (6), pp. 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Bieliński M., Jaracz M., Lesiewska N., Tomaszewska M., Sikora M. et al. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2017, 13, pp. 2221–2229. DOI: 10.2147/NDT.S138565.
- Botticelli L., Micioni Di Bonaventura E., Del Bello F., Giorgioni G., Piergentili A. et al. Underlying susceptibility to eating disorders and drug abuse: genetic and pharmacological aspects of dopamine D4 receptors. *Nutrients*, 2020, 12 (8), pp. 2288. DOI: 10.3390/nu12082288.
- Bray G.A. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J. Nutr.*, 1991, 121 (8), pp. 1146–1162. DOI: 10.1093/jn/121.8.1146.
- Buss A.H., Perry M. The aggression questionnaire. *J. Pers. Soc. Psychol.*, 1992, 63 (3), pp. 452–459. DOI: 10.1037//0022-3514.63.3.452.
- Butler P.M., Chiong W., Perry D.C., Miller Z.A., Genatas E.D. et al. Dopamine receptor D4 (DRD4) polymorphisms with reduced functional potency intensify atrophy in syndrome-specific sites of frontotemporal dementia. *NeuroImage. Clinical.*, 2019, 23, pp. 101822. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101822.
- Butovskaya M.L., Vasilyev V.A., Lazebny O.E., Burkova V.N., Kulikov A.M. et al. Aggression, digit ratio, and variation in the androgen receptor, serotonin transporter, and dopamine D4 receptor genes in African foragers: the Hadza. *Behav. Genet.*, 2012, 42 (4), pp. 647–662. DOI: 10.1007/s10519-012-9533-2.
- Butovskaya M.L., Vasilyev V.A., Lazebny O.E., Suchodolskaya E.M., Shibalev D.V. et al. Aggression and polymorphisms in AR, DAT1, DRD2, and COMT genes in Datoga pastoralists of Tanzania. *Sci. Rep.*, 2013, 3, pp. 3148. DOI: 10.1038/srep03148.
- Butovskaya M.L., Lazebny O.E., Vasilyev V.A., Dronova D.A., Karelin D.V. et al. Androgen receptor gene polymorphism, aggression, and reproduction in Tanzani-

- an foragers and pastoralists. *PLoS ONE*, 2015, 10 (8), pp. e0136208. DOI: 10.1371/journal.pone.0136208.
- Ding Y.C., Chi H.C., Grady D.L., Morishima A., Kidd J.R. et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99 (1), pp. 309–314. DOI: 10.1073/pnas.012464099.
- Ebstein R.P., Novick O., Umansky R., Priel B., Osher Y. et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat. Genet.*, 1996, 12, pp. 78–80. DOI: 10.1038/ng0196-78.
- Hinney A., Schneider J., Ziegler A., Lehmkuhl G., Poustka F. et al. No evidence for involvement of polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene in anorexia nervosa, underweight, and obesity. *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88 (6), pp. 594–597.
- Hutchison K.E., McGeary J., Smolen A., Bryan A., Swift R.M. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol.*, 2002, 21 (2), pp. 139–146.
- Levitan R.D., Masellis M., Lam R.W., Muglia P., Basile V.S. et al. Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 329 (1), pp. 179–186. DOI: 10.1038/sj.npp.1300314.
- Lesiewska N., Borkowska A., Junik R., Kamińska A., Pulkowska-Ulfig J. et al. The Association Between Affective Temperament Traits and Dopamine Genes in Obese Population. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20 (8), pp. 1847. DOI: 10.3390/ijms20081847.
- Nestler E.J. Role of the brain's reward circuitry in depression: transcriptional mechanisms. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2015, 124, pp. 151–170. DOI: 10.1016/bs.im.2015.07.003.
- Oak J.N., Oldenhof J., Van Tol H.H. The dopamine D(4) receptor: One decade of research. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 405 (1–3), pp. 303–327. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00562-8.
- O'Brien P.D., Hinder L.M., Callaghan B.C., Feldman E.L. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol.*, 2017, 16 (6), pp. 465–477. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30084-4.
- Ozturk Y., Barone V., Barone L. Examining the Impact of Maternal Individual Features on Children's Behavioral Problems in Adoptive Families: The Role of Maternal Temperament and Neurobiological Markers. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018, 15, 2, pp. 196. DOI: 10.3390/ijerph15020196.
- Paquet C., Portella A.K., Moore S., Ma Y., Dagher A. et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism (DRD4 VNTR) moderates real-world behavioural response to the food retail environment in children. *BMC public health*, 2021, 21 (1), pp. 1–9. DOI: 10.1186/s12889-021-10160-w.
- Plieger T., Melchers M., Felten A., Lieser T., Meermann R. et al. Moderator Effects of Life Stress on the Association between MAOA-uVNTR, Depression, and Burnout. *Neuropsychobiology*, 2019, pp. 1–9. DOI: 10.1159/000499085.
- Portella A.K., Papantoni A., Paquet C., Moore S., Rosch K.S. et al. Predicted DRD4 prefrontal gene expression moderates snack intake and stress perception in response to the environment in adolescents. *PLoS ONE*, 2020, 15 (6), pp. e0234601. DOI: 10.1371/journal.pone.0234601.
- Rafikova E.I., Ryskov A.P., Vasilyev V.A. Genetics of depressive disorders: candidate genes and genome-wide association studies. *Russ. J. Genet.*, 2020, 56, pp. 903–915. DOI: 10.1134/S1022795420080116.
- Rafikova E., Shadrina M., Slominsky P., Guekht A., Ryskov A. et al. SLC6A3 (DAT1) as a Novel Candidate Biomarker Gene for Suicidal Behavior. *Genes*, 2021, 12 (6), pp. 861. DOI: 10.3390/genes12060861.
- Seeman P., Guan H.C., Van Tol H.H. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature*, 1993, 365, pp. 441–445. DOI: 10.1038/365441a0.
- Silveira P.P., Portella A.K., Kennedy J.L., Gaudreau H., Davis C. et al. Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene (DRD4) and spontaneous food intake in pre-school children. *Appetite*, 2014, 73, pp. 15–22. DOI: 10.1016/j.appet.2013.10.004.
- Silveira P.P., Pokhvisneva I., Gaudreau H., Atkinson L., Fleming A.S. et al. Fetal growth interacts with multilocus genetic score reflecting dopamine signaling capacity to predict spontaneous sugar intake in children. *Appetite*, 2018, 120, pp. 596–601. DOI: 10.1016/j.appet.2017.10.021.
- Sukhodolskaya E.M., Fehretdinova D.I., Shibalev D.V., Lazebny O.E.; Mabulla A.Z.P. et al. Polymorphisms of dopamine receptor genes DRD2 and DRD4 in African populations of Hadza and Datoga differing in the level of culturally permitted aggression. *Ann. Hum. Genet.*, 2018, 82, pp. 407–414. DOI: 10.1111/ahg.12263.
- Swanson J.M., Sunohara G.A., Kennedy J.L., Regino R., Fineberg E. et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A family-based approach. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, pp. 38–41.
- Uzun M., Saglar E., Kucukyildirim S., Erdem B., Unlu H. et al. Association of VNTR polymorphisms in DRD4, 5-HTT and DAT1 genes with obesity. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2015, 121 (2), pp. 75–79. DOI: 10.3109/13813455.2014.985686.
- Van Nuland A.J., Helmich R.C., Dirx M.F., Zach H., Toni I. et al. Effects of dopamine on reinforcement learning in Parkinson's disease depend on motor phenotype. *Brain*, 2020, 143 (11), pp. 3422–3434. DOI: 10.1093/brain/awaa335.
- Van Tol H.H., Wu C.M., Guan H.C., Ohara K., Bunzow J.R. et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 1992, 358, pp. 149–152. DOI: 10.1038/358149a0.
- Wise R.A., Jordan C.J. Dopamine, behavior, and addiction. *J. Biomed. Sci.*, 2021, 28, pp. 1–9. DOI: 10.1186/s12929-021-00779-7.

Information about the authors

Vasileva Aleksandra A., PhD; ORCID ID: 0000-0002-8025-8444; vasileva@mail.bio.msu.ru;

Vasilyev Vasily A., PhD; ORCID ID: 0000-0003-2786-3327; shunka@mail.ru;

Shibalev Dmitry V., PhD; ORCID: 0000-0002-9427-0305; dsh1978@rambler.ru;

Negasheva Marina A., professor, PhD, D.Sc.; ORCID ID: 0000-0002-7572-4316; negasheva@mail.ru.

© 2025. This work is licensed under a CC BY 4.0 license