

Взаимосвязь личностной тревожности и генов, ассоциированных с нарушением пищевого поведения, у женщин 45-64 лет

Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Максимов В. Н., Гафарова А. В.

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра "НИИ цитологии и генетики" Сибирского отделения Российской академии наук. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить возможную связь личностной тревожности с полиморфными вариантами генов, ассоциированными с нарушением пищевого поведения (rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO*) у женщин 45-64 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. На базе НИИТМП — филиал ИЦиГ СО РАН обследована в 2003-2005 гг в рамках проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) случайная репрезентативная выборка женщин 45-64 лет, ($n=1074$, средний возраст $54,27 \pm 0,2$ лет). Личностную тревожность оценивали с использованием шкалы самооценки Спилбергера, включенной в протокол программы MONICA-MOPSY (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Sybstudy, подпрограмма МОНИКА-psychosocial), апробированной на скринингах программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease, Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих) в 1983-1995 гг. Выборка по программе HAPIEE формировалась в центре обработки информации программы в Праге для каждого из сотрудничающих центров таким образом, что каждый респондент был случаен. Из выборки каждая вторая женщина ($n=537$) была отобрана для проведения генотипирования rs9939609 гена *FTO* ($n=384$); каждая третья женщина ($n=358$) — для проведения генотипирования изучаемых полиморфизмов rs17782313 гена *MC4R* ($n=279$), rs1800497 *DRD2* ($n=327$). Генотипирование проведено в лаборатории молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Среди женщин 45-64 лет была выявлена тревожность у 58,3%, причем у 15,9% женщин уровень тревожности был высоким. Гомозиготный генотип C/C rs17782313 гена *MC4R* преобладал среди женщин с высоким уровнем тревожности (17,5%), по сравнению с женщинами с низким и средним уровнем тревожности (1,8

и 0,8%, соответственно; $p=0,001$). Статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов rs1800497 гена *DRD2* среди женщин, различающихся по уровню тревожности, не получено ($p>0,05$). Встречаемость генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* была наибольшей среди женщин с высоким уровнем тревожности — 29,5%, в сравнении с участницами с низким и средним уровнем тревожности (15 и 15,3%, соответственно; $p=0,048$). Вероятность тревожности среди носителей генотипов C/C+C/T гена *MC4R*, была выше в 1,29 раза, чем среди носителей генотипа T/T ($p=0,001$). Среди носителей генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* шанс тревожности был выше в 2,34 раза выше, чем среди носителей генотипов A/T+T/T ($p=0,008$).

Заключение. Ассоциация между тревожностью и генами нарушения пищевого поведения, диктует необходимость в диагностике и последующем лечении тревожности и связанных с ней последствий.

Ключевые слова: тревожность, расстройство пищевого поведения, rs17782313 гена *MC4R*, rs1800497 гена *DRD2*, rs9939609 гена *FTO*.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/05-2024

Рецензия получена 14/06-2024

Принята к публикации 23/07-2024



Для цитирования: Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Максимов В. Н., Гафарова А. В. Взаимосвязь личностной тревожности и генов, ассоциированных с нарушением пищевого поведения, у женщин 45-64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4043. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4043. EDN KYWGC

Relationship between personal anxiety and genes associated with eating disorders in women aged 45-64

Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Maksimov V. N., Gafarova A. V.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Research Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To study the possible relationship between personal anxiety and polymorphic variants of genes associated with eating disorders

(rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO*) in women aged 45-64 in Novosibirsk.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: valery.gafarov@gmail.com

[Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Громова Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-8313-3893, Гагулин И. В. — с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5255-5647, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Гафарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5380-9434].

Material and methods. A random representative sample of women aged 45–64 years ($n=1074$, mean age, $54,27\pm0,2$ years) was examined in 2003–2005 at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine, a branch of the Institute of Cytology and Genetics, within the Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe (HAPIEE) project. Personal anxiety was assessed using the Spielberger self-assessment questionnaire included in the protocol of the Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Study (MONICA-MOPSY), tested at screenings of the World Health Organization (WHO) MONICA program in 1983–1995. The sample for the HAPIEE program was formed at the program data processing center in Prague for each of the collaborating centers in such a way that each respondent was random. From the sample, every second woman ($n=537$) was selected for genotyping of the *FTO* rs9939609 variant ($n=384$); every third woman ($n=358$) — for genotyping the *MC4R* rs17782313 ($n=279$) and *DRD2* rs1800497 variants ($n=327$). Genotyping was performed in the laboratory of molecular genetic studies by the polymerase chain reaction with the analysis of restriction fragment length polymorphism.

Results. Among women aged 45–64, anxiety was detected in 58,3%, and in 15,9% of women the anxiety level was high. The homozygous genotype C/C rs17782313 of the *MC4R* gene was more common among women with high anxiety levels (17,5%) than among women with low and moderate anxiety levels (1,8 and 0,8%, respectively; $p=0,001$). There were no significant differences in the detection rate of the rs1800497 genotypes of the *DRD2* gene among women with different levels of anxiety ($p>0,05$). The frequency of the A/A rs9939609 genotype of the *FTO* gene was highest among women with high anxiety levels — 29,5%, compared to participants with low and moderate anxiety levels (15 and 15,3%, respectively; $p=0,048$). The probability

of anxiety among carriers of the C/C+T/T genotypes of the *MC4R* gene was 1,29 times higher than among carriers of the T/T genotype ($p=0,001$). Among carriers of the A/A rs9939609 genotype of the *FTO* gene, the anxiety probability was 2,34 times higher than among carriers of the A/T+T/T genotypes ($p=0,008$).

Conclusion. The association between anxiety and genes of eating disorders dictates the need for diagnosis and subsequent treatment of anxiety and its associated consequences.

Keywords: anxiety, eating disorder, *MC4R* rs17782313 variant, *DRD2* rs1800497 variant, *FTO* rs9939609 variant.

Relationships and Activities: none.

Gafarov V.V.* ORCID: 0000-0001-5701-7856, Gromova E.A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Gagulin I.V. ORCID: 0000-0001-5255-5647, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Gafarova A.V. ORCID: 0000-0001-5380-9434.

*Corresponding author:
valery.gafarov@gmail.com

Received: 14/05-2024

Revision Received: 14/06-2024

Accepted: 23/07-2024

For citation: Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Maksimov V.N., Gafarova A.V. Relationship between personal anxiety and genes associated with eating disorders in women aged 45–64. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4043. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4043. EDN KYWGC

ВУТ — высокий уровень личностной тревожности, ген *DRD2* — ген рецептора дофамина DRD2, ген *FTO* — ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, ген *MC4R* — ген рецептора меланокортина-4, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛТ — личностная тревожность, НПП — нарушение пищевого поведения, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра "НИИ цитологии и генетики" Сибирского отделения Российской академии наук, НУТ — низкий уровень личностной тревожности, СУТ — средний уровень личностной тревожности, GWAS — Genome-Wide Association Studies (полногеномное исследование ассоциаций), OR — odds ratio (отношение шансов, ОШ), HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе), MONICA — Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих), MONICA-MOPSY — Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Study (подпрограмма МОНИКА-psycho-social).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Личностная тревожность и психоэмоциональный дисбаланс часто приводят к нарушениям пищевого поведения, ассоциированным с развитием избыточной массы тела и ожирения.
- Полногеномные исследования ассоциаций расстройств пищевого поведения и различных фенотипов тревожных расстройств предоставили важную информацию о высокополигенной архитектуре тревожных расстройств.

Что добавляют результаты исследования?

- Установлены связи тревожности высокого уровня с полиморфными вариантами генов, связанными с нарушениями пищевого поведения: rs17782313 гена *MC4R* и rs9939609 гена *FTO* у женщин 45–64 лет.

Key messages

What is already known about the subject?

- Personal anxiety and mental imbalance often lead to eating disorders associated with overweight and obesity.
- Genome-wide association studies of eating disorders and various phenotypes of anxiety disorders have provided important information about the highly polygenic architecture of anxiety disorders.

What might this study add?

- High-level anxiety has been linked to polymorphic variants of genes associated with eating disorders: the *MC4R* rs17782313 and *FTO* rs9939609 variants in women aged 45–64 years.

Введение

Тревожность и нарушение пищевого поведения (НПП) являются серьезными психическими расстройствами с тяжелыми социальными, психологическими и физическими последствиями¹ [1, 2]. Клинические, эпидемиологические и генетические исследования показывают, что люди с нарушениями пищевого поведения часто сталкиваются с тревожными расстройствами [3, 4].

Полногеномные исследования ассоциаций расстройств пищевого поведения [3] и обсессивно-компульсивных расстройств, различных фенотипов тревожных расстройств [5] свидетельствуют о высокополигенной архитектуре этих расстройств [3].

Рецептор меланокортина 4-го типа (*MC4R*) является важным регулятором энергетического гомеостаза и аппетита [6, 7]. Центральная нервная система, включая меланокортиконеергический путь, регулирует энергетический баланс [8]. Мутации в гене *MC4R* являются наиболее частой моногенной причиной избыточной массы тела [9, 10] с распространенностью 1,7–3,0% среди лиц с ожирением [11]. Было установлено, что полиморфизм rs17782313 гена *MC4R* тесно связан с ожирением [12, 13], а также с рационом питания [14, 15], общим потреблением энергии [16], увеличением количества перекусов, а также чувством голода [17]. Кроме того, помимо пищевого поведения, *MC4R* играет важную роль в регуляции эмоциональных состояний, таких как тревога и депрессия [18].

TaqIA полиморфизм (rs1800497) гена *DRD2* (дофаминавого D2-рецептора) связан с различиями в количестве рецепторов *DRD2*, при этом лица с аллелем A1 (T) имеют меньшую плотность рецепторов *DRD2*, что является фактором риска развития различных физических зависимостей [19]. Было обнаружено, что более низкая плотность рецепторов *DRD2* сама по себе не обязательно приводит к более высокому индексу массы тела. Однако у лиц, уже страдающих ожирением, возможно, что носительство аллеля A1 (T) может быть фактором риска увеличения массы тела из-за психологических причин [20]. Исследования, как на животных моделях, так и у людей указывают на участие гена *DRD2* в патогенезе тревоги и депрессии [21].

Ген *FTO* (ассоциированный с жировой массой и ожирением) является первым геном предрасположенности к ожирению, который был идентифицирован с помощью полногеномного исследования ассоциаций в 2007г [22]. Представляют интерес накапливающиеся данные о роли гена *FTO* в регуляции пищевого поведения [23]. Например, недавние исследования показали, что ген *FTO*, локализован-

ный в определенной области мозга, коррелирует с памятью о страхе [24, 25], в то время как другие авторы показали, что ген *FTO* контролирует дофаминергическую систему, связанную с регуляцией обучения, системы вознаграждения в мозге, двигательных функций и пищевого поведения [26].

Таким образом, существующие предпосылки определили цель настоящего исследования: изучить возможные связи личностной тревожности с полиморфными вариантами генов, ассоциированными с НПП (rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO*) у женщин 45–64 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

На базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН в рамках проекта HAPIEE² в 2003–2005гг обследована случайная репрезентативная выборка женщин 45–64 лет ($n=1074$, средний возраст $54,27 \pm 0,2$ лет, отклик — 72%), проживающих в Октябрьском районе г. Новосибирска. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН. Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Личностную тревожность (ЛТ) оценивали с помощью шкалы самооценки Спилбергера³, состоящей из 20 утверждений. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено 4 градации по степени интенсивности проявления тревоги: 1 — "почти никогда", 2 — "иногда", 3 — "часто", 4 — "почти всегда". При анализе результатов самооценки имели в виду, что общий итоговый показатель мог находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень ЛТ. При интерпретации данных использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: ≤ 30 баллов — низкий уровень тревожности (НУТ), 31–44 балла — средний уровень тревожности (СУТ), ≥ 45 баллов — высокий уровень тревожности (ВУТ). Шкала самооценки Спилбергера, включена в протокол программы MONICA-MOPSY (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Study, подпрограмма МОНИКА-psychosocial)⁴, и апробирована на скринингах программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease, Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих) в 1983–1995гг⁵ (бюджетная тема FWN-2024-0002). Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола про-

¹ World Health Organization. (2008). The Global Burden of Disease: 2004 Update. Retrieved from https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.

² UCL Department of epidemiology and public health Central and Eastern Europe research group HAPIEE Study [электронный ресурс]—режим доступа: <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm> Заглавие с экрана.

³ Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography (2nd ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1989.

⁴ World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.

⁵ MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki. 2003; 237 p.

Таблица 1

Частоты полиморфизмов генов
rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO* среди женщин 45-64 лет

rs17782313 ген <i>MC4R</i> частота генотипа n (%)	rs1800497 ген <i>DRD2</i> частота генотипа n (%)	rs9939609 ген <i>FTO</i> частота генотипа n (%)
T/T 166 (59,5)	T/T 9 (2,8)	A/A 67 (17,4)
T/C 103 (36,9)	T/C 99 (30,3)	A/T 178 (46,4)
C/C 10 (3,6)	C/C 219 (67,0)	T/T 139 (36,2)
279 (100)	327 (100)	384 (100)
Равновесие Харди-Вайнберга $\chi^2=1,1753$, $p=0,7872$, $q=0,2128$	Равновесие Харди-Вайнберга $\chi^2=0,2022$, $p=0,8259$, $q=0,1741$	Равновесие Харди-Вайнберга $\chi^2=7,3652$, $p=0,6541$, $q=0,3459$

граммы ВОЗ МОНИКА-psychosocial⁵. Общее обследование проводилось по стандартным методикам, принятым в эпидемиологии и включенным в программу MONICA⁵. Обработка материала по программе ВОЗ МОНИКА-psychosocial выполнена в Центре сбора информации "MONICA" Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества "MONICA": Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными⁵. Выборка по программе HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе) формировалась в центре обработки информации программы для каждого из сотрудничающих центров так, что каждый респондент был случаен. Из выборки каждая вторая женщина ($n=537$) была отобрана для проведения генотипирования rs9939609 гена *FTO* ($n=384$); каждая третья женщина ($n=358$) для проведения генотипирования изучаемых полиморфизмов rs17782313 гена *MC4R* ($n=279$), rs1800497 гена *DRD2* ($n=327$). Генотипирование проведено в лаборатории молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версия 21 [27]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий χ^2 Пирсона, с поправкой на двухсторонний тест Фишера. Ассоциация тревожности с полиморфизмами изучаемых генов оценивалась с помощью расчета отношения шансов (OR — odds ratio) и их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Для оценки относительного риска развития заболевания использовали логистическую регрессию, в качестве ковариат (факторов) использовались генотипы, тревожность являлась зависимой переменной. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p<0,05$ [27].

Результаты

Распространенность тревожности среди женщин 45-64 лет составила 58,3%, причем у 15,9% женщин был ВУТ. Частоты генотипов генов *MC4R*, *DRD2*, *FTO* представлены в таблице 1. Наиболее распространенным генотипом rs17782313 гена *MC4R* был гомозиготный генотип T/T — 59,5%,

наименее представленным оказался гомозиготный генотип C/C — 3,6%, что соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Если рассматривать частоты генотипов rs1800497 гена *DRD2*, то наиболее представленным был генотип C/C — 67%, а менее T/T — 2,8%, равновесие Харди-Вайнберга соблюдается. Распределение генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* складывалось следующим образом: наиболее часто встречаемым был гетерозиготный генотип A/T — 46,4%, гомозиготный генотип T/T наблюдался у 36,2%, а гомозиготный генотип A/A у 17,4% женщин. Минорный аллель A встречался у 40,6% женщин, что не соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

Среди женщин 45-64 лет встречаемость гомозиготного генотипа T/T rs17782313 гена *MC4R* была наибольшей среди лиц с НУТ (65,8%) в сравнении с СУТ (56%) и ВУТ (52,5%). Напротив, гомозиготный генотип C/C преобладал среди женщин с ВУТ (17,5%) по сравнению с участницами с НУТ (1,8%) и СУТ (0,8%) ($\chi^2=29,194$, $df=4$, $p=0,001$). Статистически значимых различий встречаемости генотипов rs1800497 гена *DRD2* среди женщин, различающихся по уровню тревожности, обнаружено не было ($\chi^2=3,492$, $df=4$, $p>0,05$). Встречаемость гомозиготного генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* была наибольшей среди женщин с ВУТ — 29,5% по сравнению с женщинами с НУТ (15%) и СУТ (15,3%), гомозиготный генотип T/T преобладал у лиц с НУТ (40,6%) по сравнению с женщинами с СУТ (33,1%) и ВУТ (32,8%) ($\chi^2=9,600$, $df=4$, $p=0,048$) (таблица 2).

Сравнительный межгрупповой анализ rs17782313 гена *MC4R* показал, что относительный шанс обнаружения ВУТ был выше у носителей генотипа C/C (25%), чем у носителей генотипа T/T, у которых чаще был НУТ (97,4%) (OR=12,5; 95% ДИ: 2,41-67,71; $\chi^2=13,150$, $df=1$, $p=0,001$). У носителей генотипа C/C (36,8) относительный шанс обнаружения ВУТ был выше в сравнении с носителями генотипа T/C с НУТ (94,9%) (OR=10,79; 95% ДИ: 1,96-59,13; $\chi^2=9,802$, $df=1$, $p=0,002$) (таблица 3).

Сравнительный анализ носителей генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* показал, что ВУТ встречался чаще чем среди женщин носителей генотипов:

Таблица 2

Распределение частот генотипов генов rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 среди женщин 45-64 лет в зависимости от уровня тревожности

rs17782313 гена <i>MC4R</i> , генотипы	Тревожность					
	НУТ		СУТ		ВУТ	
T/T	75	65,8%	70	56,0%	21	52,5%
T/C	37	32,5%	54	43,2%	12	30,0%
C/C	2	1,8%	1	0,8%	7	17,5%
	114	100%	125	100%	40	100%
$\chi^2=29,194$, $df=4$, $p=0,001$						
rs1800497 гена <i>DRD2</i> , генотипы	НУТ		СУТ		ВУТ	
T/T	5	3,8%	2	1,4%	2	3,7%
T/C	36	27,5%	49	34,5%	14	25,9%
C/C	90	68,7%	91	64,1%	38	70,4%
	131	100%	142	100%	54	100%
$\chi^2=3,492$, $df=4$, $p>0,05$						
rs9939609 гена <i>FTO</i> , генотипы	НУТ		СУТ		ВУТ	
A/A	24	15,0%	25	15,3%	18	29,5%
A/T	71	44,4%	84	51,5%	23	37,7%
T/T	65	40,6%	54	33,1%	20	32,8%
	160	100%	163	100%	61	100%
$\chi^2=9,600$, $df=4$, $p=0,048$						

Примечание: ВУТ — высокий уровень тревожности, НУТ — низкий уровень тревожности, СУТ — средний уровень тревожности.

T/T и A/T (47,4 и 43,9%), среди которых был более распространен НУТ (73 и 74,7%, соответственно) ($\chi^2=5,008$, $df=1$, $p=0,025$; $\chi^2=4,662$, $df=1$, $p=0,031$); а также в группе носителей генотипа A/T, среди которых более распространен СУТ (77,1%) ($\chi^2=6,405$, $df=1$, $p=0,011$) (таблица 4).

Вероятность наличия тревожности среди носителей генотипов C/C+C/T гена *MC4R*, была выше в 1,29 раза (95% ДИ: 1,14-1,147; $p<0,001$), чем среди носителей генотипа T/T. Среди носителей генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* шанс обнаружения тревожности был выше в 2,34 раза (95% ДИ: 1,25-4,39; $p=0,008$), чем среди женщин носителей генотипов A/T+T/T.

Обсуждение

Одной из черт личности, которая связана со стрессом, является ЛТ [28]. Среди обследованных нами женщин в возрасте от 45 до 64 лет ЛТ была распространена почти у двух третей, причем шестая часть обследованных лиц, страдала от высокого уровня ЛТ. Интересно, что ЛТ часто сопровождает НПП, что позволяет предположить, что ЛТ может представлять собой этиологический путь к НПП [29]. Есть предположение, что ЛТ и другие формы стресса способствуют долгосрочным дезадаптивным изменениям в нервных цепях, которые регулируют потребление пищи, и что эти формы пластичности лежат в основе проявления эндофенотипов НПП [30]. В конечном счете сочетание генетических аллелей риска НПП и факторов окружающей среды может быть причиной развития НПП, но то, как имен-

Таблица 3

Сравнительный анализ ОР тревожности среди женщин 45-64 лет с различными генотипами rs17782313 гена *MC4R*

rs17782313 ген <i>MC4R</i>	Тревожность			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа T/T	75	97,4	21	75
Носители генотипа C/C	2	2,6	7	25
χ^2	$\chi^2=13,150$, $df=1$, $p=0,0001$			
Двусторонний тест Фишера	0,001			
ОР (95% ДИ)	12,5 (2,41-67,71)			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа T/C	37	94,9	12	63,2
Носители генотипа C/C	2	5,1	7	36,8
χ^2	$\chi^2=9,802$, $df=1$, $p=0,002$			
Двусторонний тест Фишера	0,004			
ОР (95% ДИ)	10,79 (1,96-59,13)			

Примечание: ВУТ — высокий уровень тревожности, ДИ — доверительный интервал, НУТ — низкий уровень тревожности, ОР — odds ratio (отношение шансов).

но биопсихосоциальные компоненты объединяются, чтобы влиять на этиологию НПП, пока неизвестно [31]. Причем, к факторам риска окружающей среды можно отнести социокультурные факторы, такие как, "западный" идеал худобы и привлекательности, который способствует сексуальной объективации, социально-экономическому статусу и таким лич-

Таблица 4

Сравнительный анализ OR тревожности среди женщин 45-64 лет с различными генотипами rs9939609 гена *FTO*

rs9939609 ген <i>FTO</i>	Тревожность			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа А/А	24	27	18	47,4
Носители генотипа Т/Т	65	73	20	52,6
χ^2	$\chi^2=5,008$, $df=1$, $p=0,025$			
Двусторонний тест Фишера	0,039			
OR (95% ДИ)	0,41 (0,18-0,9)			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа А/А	24	25,3%	18	43,9%
Носители генотипа А/Т	71	74,7%	23	56,1%
χ^2	$\chi^2=4,662$, $df=1$, $p=0,031$			
Двусторонний тест Фишера	0,043			
OR (95% ДИ)	0,43 (0,2-0,93)			
	СУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа А/А	25	22,9	18	43,9
Носители генотипа А/Т	84	77,1	23	56,1
χ^2	$\chi^2=6,405$, $df=1$, $p=0,011$			
Двусторонний тест Фишера	0,015			
OR (95% ДИ)	0,38 (0,17-0,81)			

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ВУТ — высокий уровень тревожности, НУТ — низкий уровень тревожности, СУТ — средний уровень тревожности, OR — Odds Ratio (отношение шансов).

ностным качествам, как перфекционизм, импульсивность и ЛТ [31]. Именно поэтому мы задались целью проанализировать ассоциацию тревожности с генами *MC4R*, *DRD2*, *FTO*, которые традиционно относят к генам, ассоциированным с НПП.

Среди обследованных нами женщин гомозиготный генотип С/С rs17782313 гена *MC4R* чаще встречался среди женщин с ВУТ, чем с СУТ и НУТ. Напротив, частота гомозиготного генотипа Т/Т была наибольшей среди лиц с НУТ (65,8%). Сравнительный межгрупповой анализ показал, что относительный шанс наличия ВУТ был выше у носителей генотипа С/С, чем у носителей генотипа Т/Т или Т/С. Кроме того, вероятность тревожности среди носителей генотипов С/С+С/Т гена *MC4R*, была выше, чем среди носителей генотипа Т/Т. Результаты настоящей работы отчасти перекликаются с исследованием, проведенным Rahati S, et al., 2022 [32]. Это было первое исследование, в котором оценивалось взаимодействие полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* со стрессом, тревогой, депрессией и уровнем гормона стресса (кортизола), влияющего на риск ожирения. И хотя исследователи не получили достаточно убедительных доказательств связи генотипа С/С и тревоги, было обнаружено положительное взаимодействие между генотипом С/С rs17782313 гена *MC4R*

и уровнями стресса и кортизола [32]. Таким образом, накопленные за последние десять лет данные показали, что *MC4R* участвует в регуляции тревоги и нейробиологии депрессии. Экспрессия гена *MC4R* в гипоталамусе приводит к чрезмерному потреблению энергии. Стресс активирует ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, которая регулирует энергетический баланс [16]. Данные свидетельствуют о том, что меланокортинергическая система мозга, особенно *MC4R*, играет хорошо установленную роль в вызванных стрессом изменениях, поведенческих реакциях на стресс и связанных со стрессом психологических расстройствах [33].

Мы не нашли статистически значимых различий встречаемости генотипов rs1800497 гена *DRD2* среди женщин, различающихся по уровню тревожности. Возможная причина — это возрастная группа 45-64 лет, когда начинается естественная убыль определённых генотипов (обусловленная превышением уровня смертности над уровнем рождаемости). Поэтому считаем, что данное направление исследований перспективно, тем более что в предыдущих работах нами показаны достоверные ассоциации между носительством Taq1A (аллель Т) и депрессией среди мужчин 45-64 лет [34].

В настоящем исследовании среди женщин носителей генотипа А/А гена *FTO*, тревожность встречалась чаще, чем среди женщин носителей генотипов А/Т и Т/Т. Кроме того, среди носителей генотипа А/А шанс обнаружения тревожности был > в 2,3 раза, чем среди женщин носителей генотипов А/Т и Т/Т.

Ген *FTO*, связанный с ожирением, был обнаружен не так давно, но уже есть доказательства того, что полиморфизм rs9939609 гена *FTO* играет роль в психических расстройствах [35, 36]. Например, в моделях на животных было показано, что нокаут гена *FTO* может сопровождаться снижением нейрональной активности мозга и приводить к уменьшению тревожности и депрессии [23].

В работе Chang R, et al., 2022 [36] показано, что ген *FTO* может регулировать дофаминовую цепь, связанную с обучением, памятью и системой вознаграждения в мозге. Получены научные данные о том, что не только депрессия, но и различные нервно-психические расстройства, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия и тревога, могут иметь потенциальную связь с геном *FTO* [37].

Заключение

Таким образом, найденная связь между тревожностью и определенными полиморфными вариантами генов, отвечающих за НПП, такими как rs17782313 гена *MC4R* и rs9939609 гена *FTO* среди женщин, может иметь решающее значение при планировании соответствующих индивидуальных рекомендаций пациентам с НПП. Ассоциация меж-

ду тревожностью и генами НПП диктует необходимость в диагностике и последующем лечении тревожности и связанных с ней последствий.

Литература/References

1. Eliashovich SO, Stepanova EO, Drapkina OM. Group cognitive behavioral therapy for obesity to reduce cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3707. (In Russ.) Елиашевич С. О., Степанова Е. О., Драпкина О. М. Групповая когнитивно-поведенческая терапия ожирения с целью снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3707. doi:10.15829/1728-8800-2023-3707.
2. Samsonova GO, Yazykova TA, Agasarov LG. Psychological aspects of nutritional obesity (literature review). *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2018;12(3):133-9. (In Russ.) Самсонова Г. О., Языкова Т. А., Агасаров Л. Г. Психологические аспекты алиментарного ожирения (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018;12(3):133-9. doi:10.24411/2075-4094-2018-16027.
3. Drapkina OM, Kim OT. Epigenetics of obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2632. (In Russ.) Драпкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2632. doi:10.15829/1728-8800-2020-2632.
4. Rotar OP, Dubinina EA, Orlov AV, et al. Emotional status and eating style: results of the epidemiological study ESSE-RF in St. Petersburg, Samara and Orenburg. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):68-74. (In Russ.) Ротарь О. П., Дубинина Е. А., Орлов А. В. и др. Эмоциональный статус и стиль питания: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, Самаре и Оренбурге. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):68-74. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-68-74.
5. Razquin C, Marti A, Martinez JA. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR γ . approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(1):136-49. doi:10.1002/mnfr.201000445.
6. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):107-10. (In Russ.) Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):107-10. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-107-110.
7. Drapkina OM, Dubolazova YuV, Boytsov SA. The fight against obesity: the "gold standard" and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):450-8. (In Russ.) Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Бойцов С. А. Борьба с ожирением: "золотой стандарт" и новые горизонты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):450-8. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458.
8. Kokh NV, Lifshits GI, Voronina EN. Possibilities of analysis of polymorphism of lipid metabolism genes to identify risk factors for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):53-7. (In Russ.) Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Воронина Е. Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):53-7. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-53-057.
9. Timasheva YaR, Balkhiyarova ZhR, Kochetova OV. Current state of the obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):20-35. (In Russ.) Тимашева Я. Р., Балхиярова Ж. Р., Кочетова О. В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):20-35. doi:10.14341/probl12775.
10. Ileva KD, Bairova TA, Sheneman EA, et al. Effect of MC4R gene polymorphism on food intake in adolescents with overweight and obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):22-8. (In Russ.) Ивлева К. Д., Байрова Т. А., Шенеман Е. А. и др. Влияние полиморфизма гена MC4R на антропометрические параметры у подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):22-8. doi:10.14341/omet9680.
11. Beckers S, Zegers D, de Freitas F, et al. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):71-5. doi:10.1016/j.ymgme.2011.01.007.
12. Mikhaleva OG, Bardymova MV, Berezina TP. Monogenic forms of obesity. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;129(6):5-11. (In Russ.) Михалева О. Г., Бардымова М. В., Березина Т. П. Моногенные формы ожирения. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;129(6):5-11.
13. Martins MC, Trujillo J, Freitas-Vilela AA, et al. Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. *Br J Nutr*. 2018;120(4):454-63. doi:10.1017/S0007114518001423.
14. Valette M, Bellisle F, Carette C, et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1027-35. doi:10.1038/ijo.2012.169.
15. Alizadeh S, Pooyan S, Mirzababaei A, et al. Interaction of MC4R rs17782313 variants and dietary carbohydrate quantity and quality on basal metabolic rate and general and central obesity in overweight/obese women: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2020;22(1):121. doi:10.1186/s12902-022-01023-5.
16. Ermakova NG, Korablina EP, Tuktarova AA. Psychological prerequisites for the formation of eating disorders in overweight women. *News of the Russian State Pedagogical University named after A. I. Herzen*. 2024;211:190-202. (In Russ.) Ермакова Н. Г., Кораблина Е. П., Туктарова А. А. Психологические предпосылки формирования нарушений пищевого поведения у женщин с избыточной массой тела. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена*. 2024;211:190-202. doi:10.33910/1992-6464-2024-211-190-202.
17. Golivets TP, Dubonosova DG, Likhizon SV. Obesity and associated diseases — problematic issues of pathogenesis and modern diagnostic and treatment strategies. *Current problems of medicine*. 2023;46(2):123-43. (In Russ.) Голивец Т. П., Дубоносова Д. Г., Лихизон С. В. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания — проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения. *Актуальные проблемы медицины*. 2023;46(2):123-43. doi:10.52575/2687-0940-2023-46-2-123-143.
18. Chaki S, Okuyama S. Involvement of melanocortin-4 receptor in anxiety and depression. *Peptides*. 2005;26(10):1952-64. doi:10.1016/j.peptides.2004.11.029.

19. Deng XD, Jiang H, Ma Y, et al. Association between DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism and common illicit drug dependence: evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol*. 2015;76(1):42-51. doi:10.1016/j.humimm.2014.12.005.
20. Benton D, Young HA. A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? *Int J Obes (Lond)*. 2016;40 Suppl 1(Suppl 1):S12-21. doi:10.1038/ijo.2016.9.
21. Lawford BR, Young R, Noble EP, et al. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry*. 2006;21(3):180-5. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.01.006.
22. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94. doi:10.1126/science.1141634.
23. Sun L, Ma L, Zhang H, et al. FTO Deficiency Reduces Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Mice via Alterations in Gut Microbiota. *Theranostics*. 2019;9(3):721-33. doi:10.7150/thno.31562.
24. Widagdo J, Zhao QY, Kempen MJ, et al. Experience-Dependent Accumulation of N6-Methyladenosine in the Prefrontal Cortex Is Associated with Memory Processes in Mice. *J Neurosci*. 2016;36(25):6771-7. doi:10.1523/JNEUROSCI.4053-15.2016.
25. Engel M, Eggert C, Kaplick PM, et al. The Role of m6A/mRNA Methylation in Stress Response Regulation. *Neuron*. 2018;99(2):389-403.e9. doi:10.1016/j.neuron.2018.07.009.
26. Hess ME, Hess S, Meyer KD, et al. The fat mass and obesity associated gene (FTO) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry. *Nat Neurosci*. 2013;16(8):1042-8. doi:10.1038/nn.3449.
27. Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 2005, 608 p. ISBN-10:3827316731.
28. Steinglass JE, Sysko R, Glasofer D, et al. Rationale for the application of exposure and response prevention to the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2011;44(2):134-41. doi:10.1002/eat.20784.
29. Yackobovitch-Gavan M, Golan M, Valevski A, et al. An integrative quantitative model of factors influencing the course of anorexia nervosa over time. *Int J Eat Disord*. 2009;42(4):306-17. doi:10.1002/eat.20624.
30. Hardaway JA, Crowley NA, Bulik CM, et al. Integrated circuits and molecular components for stress and feeding: implications for eating disorders. *Genes Brain Behav*. 2015;14(1):85-97. doi:10.1111/gbb.12185.
31. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Adv Genomics Genet*. 2015;5:131-50. doi:10.2147/AGG.S55776.
32. Rahati S, Qorbani M, Naghavi A, et al. Association and interaction of the MC4R rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, GLP-1, cortisol, food intake and eating behaviors in overweight/obese Iranian adults. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):234. doi:10.1186/s12902-022-01129-w.
33. Serova LI, Laukova M, Alaluf LG, et al. Intranasal infusion of melanocortin receptor four (MC4R) antagonist to rats ameliorates development of depression and anxiety related symptoms induced by single prolonged stress. *Behav Brain Res*. 2013;250:139-47. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.006.
34. Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Association of DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism with depression in an open 45-64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):37-41. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Панов Д. О. и др. Ассоциация полиморфизма гена DRD2/ANKK1 Taq1A с депрессией в открытой популяции мужчин 45-64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):37-41. doi:10.14412/2074-2711-2019-2-37-41.
35. Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet*. 2010;42(12):1086-92. doi:10.1038/ng.713.
36. Chang R, Huang Z, Zhao S, et al. Emerging Roles of FTO in Neuropsychiatric Disorders. *Biomed Res Int*. 2022; 2677312. doi:10.1155/2022/2677312.
37. Annapoorna PK, Iyer H, Parnaik T, et al. FTO: An Emerging Molecular Player in Neuropsychiatric Diseases. *Neuroscience*. 2019;418:15-24. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.08.021.