МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

ПАРФЕНТЬЕВА Ольга Ивановна

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА РАЗОБЩАЮЩИХ БЕЛКОВ UCP С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

03.03.02 – «Антропология» по биологическим наукам

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор биологических наук, профессор
В.Д.Сонькин

Москва, 2020

Работа выполнена на кафедре физиологии Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК)

Научный руководитель: Сонькин Валентин Дмитриевич,
доктор биологических наук, профессор
Институт возрастной физиологии РАО

Официальные оппоненты: Абрамова Тамара Федоровна,
доктор биологических наук,
(Федеральный научный центр
физической культуры и спорта)

Шидловский Юлий Валерьевич,
доктор биологических наук, профессор РАН,
(Институт биологии гена РАН)

Ахметов Ильдус Ильясович,
доктор медицинских наук,
(Федеральный научно-клинический центр
физико-химической медицины)

Защита состоится «22» сентября 2020 г. в 14:30 на заседании диссертационного совета МГУ.03.11. Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, НИИ и Музей антропологии МГУ, ауд. 215.

С диссертацией, а также со сведениями о регистрации участия в удаленном интерактивном режиме в защите можно ознакомиться на сайте ИАС «ИСТИНА»: https://istina.msu.ru/dissertations/267978199/

Автореферат разослан «07» августа 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.03.11
кандидат биологических наук А.В. Сухова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

Митохондриальные разобщающие белки (UCP - uncoupling proteins) были открыты более 40 лет назад в специализированной бурой жировой ткани плацентарных млекопитающих [Nicholls et al., 1978]. После открытия активной бурой жировой ткани у взрослых людей эти белки стали интенсивно исследоваться в контексте борьбы с различными метаболическими заболеваниями, а также исследования основ аэробной и анаэробной производительности [Nedergaard et al., 2007; Ahmetov et al., 2008; Liu et al., 2013; Brondani et al., 2014; Pravednikova et al., 2020].

Разобщающие белки расположены на внутренней мембране митохондрий, где они задействованы в переносе протонов из межмембранного пространства в матрикс. Контролируемая разобщающими белками утечка протонов влечет за собой разобщение дыхания и синтеза АТФ, и преобразование образовавшейся энергии в тепловую. Изменение электрохимического потенциала вследствие протонофорной активности разобщающих белков влечет за собой изменение в производстве активных форм кислорода [Toda et al., 2011]. Долгое время считалось, что разобщающие белки (UCP1) являются уникальными для бурой жировой ткани и их роль ограничивается несократительным термогенезом. Однако в 1997 году в мышечной, бурой, бежевой и белой жировой тканях, а также нервной ткани плацентарных млекопитающих были открыты гомологичные UCP1 по своей аминокислотной последовательности белки UCP2 и UCP3 [Fleury et al., 1997; Boss et al., 1997]. Более того, за последние 20 лет разобщающие белки были обнаружены у многих животных, для которых не характерна гибернация, а также растений и некоторых простейших [Ledesma et al., 2002; Hughes et al., 2009]. В связи с этим, предполагается, что функциональная роль разобщающих белков не ограничивается несократительным термогенезом, и в настоящее время активно исследуется с помощью различных методов молекулярной, клеточной и компьютерной биологии [Hughes et al., 2009; Gaudry et al., 2019].

Разобщающие белки играют важную роль в регулировании процессов энергетического метаболизма. Замены в последовательности генов разобщающих белков могут иметь различные последствия. Генетико-эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования выявили ряд полиморфизмов генов разобщающих белков -3826 A/G *UCP1* (rs1800592), Ala55Val *UCP2* (rs660339), -55C/T *UCP3* (rs1800849), которые имеют различное фенотипическое проявление в зависимости от условий среды [Ahmetov et al., 2008; Brondani et al., 2014]. Например, в условиях гипокинезии, так называемые «бережливые» варианты генов разобщающих белков (rs1800592, rs660339, rs1800849) ассоциированы с повышенным накоплением жировой массы [Brondani et al., 2014]. Однако в условиях повышенного расхода энергии при интенсивной физической нагрузке, эти «бережливые» варианты могут стать преимуществом для их носителей, например, спортсменов [Ahmetov et al., 2008; Shirkhani et al., 2018; Schrauwen et al., 2002]. В то же время в холодных климатических условиях преимуществом для носителей могут стать, протекторные в случае ожирения, варианты генов разобщающих белков (A аллель rs1800592 и T аллель rs1800849), так как было показано, что протекторные варианты этих генов ассоциированы с усилением несократительного термогенеза в ответ на холодовое воздействие [Nagai et al., 2003; Nau et al., 2008].

Важную координирующую роль в функционировании разобщающих белков играет ген *FTO*, некоторые варианты (rs9939609, rs1421085 и др.) которого ассоциированы с повышенным жироотложением у испытуемых с низким уровнем физической активности [Frayling et al., 2007; Tews et al., 2013; Kilpelainen et al., 2011; Bondareva et al., 2019]. Так, один из рисковых вариантов гена *FTO* (rs1421085) приводит к побурению белых адипоцитов, а недостаток FTO увеличивает уровень экспрессии генов разобщающих белков [Smemo et al., 2014; Merkestein et al., 2015; Claussnitzer M. et al., 2015].

Исследование морфофункциональных признаков представляет сложность, так как эти признаки зависят от различных экзогенных и эндогенных факторов, а также от их нелинейного взаимодействия. Например, известно, что некоторые факторы среды модифицируют фенотипическое проявление ряда генов [Kilpelainen et al., 2011]. В связи с этим, выявление таких факторов является перспективным направлением исследований как в контексте борьбы с ожирением и метаболическими заболеваниями, так и для предсказания спортивной одаренности.

Целью исследования является выявление ассоциаций между полиморфизмом генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) и морфофункциональными особенностями испытуемых в группах с различным уровнем физической активности.

Задачи исследования:

1. Выявить ассоциации полиморфизма исследуемых генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) с морфофункциональными показателями у молодых взрослых (19-25 лет) с различным уровнем физической активности.
2. Проанализировать влияние комбинации средовых и генетических факторов на морфофункциональные показатели в двух возрастных группах: молодых взрослых 19-25 лет и подростков 11-18 лет.
3. Провести анализ ассоциаций генетических факторов с максимальным потреблением кислорода и максимальной анаэробной мощностью в группе спортсменов различной специализации 19-25 лет.
4. Провести анализ клинальной изменчивости полиморфизма генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849) на примере различных популяций мира.

Научная новизна

1. Проведен анализ ассоциаций между генетическими факторами и антропометрическими показателями в обследованной выборке с учетом физической активности, пола и возраста. Подтверждены ассоциации полиморфизма -3826 A/G *UCP1* (G аллель, rs1800592), Ala55Val *UCP2* (T аллель, rs660339), -55C/T *UCP3* (C аллель, rs1800849), *FTO* (A аллель, rs9939609) и повышенным накоплением жировой массы в обследованной выборке.
2. Установлены значимые ассоциации суммарного вклада полиморфизма исследуемых генов («рискового генетического индекса» - TGS, total genotype score) и предрасположенностью к повышенному накоплению жировой массы в обследованной выборке.

3. Показано, что физическая активность объясняет больший процент вариабельности исследуемых антропометрических признаков и оказывает модифицирующее влияние на фенотипическое проявления исследуемых генетических вариантов. Влияние отдельных вариантов *UCP1* (rs1800592), (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609), а также их суммарного вклада (TGS) на жироотложение значимо выше в группе испытуемых, которые не занимаются регулярно спортом (контрольной группе), а в группе физически активных испытуемых (квалифицированных спортсменов) данная зависимость ослабевает или пропадает.

4. Показано увеличение частот встречаемости «бережливых» вариантов исследуемых генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849) в группе спортсменов. Установлены значимые ассоциации полиморфизма гена *UCP2* (rs660339) с максимальным потреблением кислорода и максимальной анаэробной мощностью.

5. Проведен анализ клинальной изменчивости распределения частот встречаемости «термогенных» (протекторных в случае ожирения) аллелей генов *UCP1* (A аллель, rs1800592), *UCP2* (C аллель, rs660339), *UCP3* (T аллель, rs1800849) в популяциях мира. Показана зависимость частоты встречаемости «термогенных» протекторных вариантов генов разобщающих белков от климатогеографических факторов, что может говорить в пользу гипотезы о существовании отбора «термогенных» (протекторных) вариантов в северных популяциях.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные расширяют и углубляют знания о фенотипическом проявлении полиморфизма генов -3826 A/G *UCP1* (rs1800592), Ala55Val *UCP2* (rs660339), -55C/T *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609). Полученные ассоциации изученных полиморфизмов с морфофункциональными показателями в группах нетренированных испытуемых помогают раскрыть механизмы метаболических расстройств, широко распространённых в мире: ожирения, инсулиновой резистентности и других, связанных с энергетическим метаболизмом. Полученные результаты вносят вклад в понимание влияния генетических факторов на физическую работоспособность спортсменов. Результаты работы позволяют определить степень влияния генетических и средовых факторов на морфофункциональные показатели групп с различным уровнем физической активности. Продемонстрирована важность комплексного анализа материала. Введение в научный оборот данных по антропогенетике (168 индивидов) дополнит уже имеющиеся базы данных. Установленные закономерности и результаты могут использоваться в практике спортивного отбора. В частности, изученные полиморфизмы могут войти в набор генетических маркеров высокой аэробной и анаэробной работоспособности при спортивной ориентации.

Методы исследования

При выполнении диссертационного исследования был использован комплексный подход, включающий сравнительный анализ частот встречаемости аллелей генов -3826 A/G *UCP1* (rs1800592), Ala55Val *UCP2* (rs660339), -55C/T *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609), антропометрическое обследование и функциональное тестирование в обследованной выборке. Для выявления экзогенных и эндогенных факторов, ассоциированных с морфофункциональными признаками в обследованной выборке, были применены различные методы классификации и регрессии. Анализ клинальной

изменчивости частот встречаемости аллелей и генотипов исследуемых генов производился на основе собственных данных и данных из открытых источников.

Положения, выносимые на защиту

1. Полиморфизм генов -3826 A/G *UCP1* (G аллель, rs1800592), Ala55Val *UCP2* (T аллель, rs660339), -55C/T *UCP3* (C аллель, rs1800849), *FTO* (A аллель, rs9939609) ассоциирован с антропометрическими показателями, при этом физическая активность объясняет больший процент вариабельности исследованных признаков, чем суммарно полиморфизмы исследованных генов.
2. Спортсмены достоверно отличаются от контрольной выборки неспортсменов по распределению частот встречаемости «бережливых» рисковых генотипов разобщающих белков -3826 A/G *UCP1* (rs1800592), Ala55Val *UCP2* (rs660339), -55C/T *UCP3* (rs1800849), при этом у спортсменов выявлены значимые ассоциации полиморфизма Ala55Val гена *UCP2* (rs660339) с максимальным потреблением кислорода и максимальной анаэробной мощностью.
3. Выявлена зависимость частоты встречаемости «термогенных», протекторных в случае ожирения, аллелей генов разобщающих белков *UCP1* (A аллель, rs1800592), *UCP2* (C аллель, rs660339), *UCP3* (T аллель, rs1800849) в различных популяциях человека от географической широты и комплекса климатогеографических факторов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается применением современных методов исследования и анализа данных, адекватных установленным задачам. Все измерения проводились с использованием верифицированных инструментов. Полученные результаты изучены на достоверность при помощи различных пакетов в компьютерной среде R, версия 3.5.1 [RStudio Team, 2015]. Апробация результатов включала их представление в виде докладов на различных конференциях, в том числе: Beige and brown Fat: Basic Biology and Novel Therapeutics 2015 (2015, Юта, США), II Всероссийская научно-практическая конференция по вопросам спортивной науки в детско-юношеском и адаптивном спорте (2017, Москва, Россия), Геномное секвенирование и редактирование 2019 (2019, Москва, Россия), III Всероссийская научно-практическая конференция по вопросам спортивной науки (2019, Москва, Россия), 12th International Symposium on Computer Science in Sport (2019, Москва, Россия), icSports 2019 (2019, Вена, Австрия).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из Введения, трех глав, Выводов и библиографии. Общий объем диссертации, включая 19 рисунков и 25 таблиц, составляет 145 страниц, в том числе библиографический список, состоящий из 205 наименований на 19 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава содержит описание исследований в мировой литературе, посвященных структуре, функциям и филогенезу разобщающих белков, а также влиянию полиморфизма генов -3826 A/G *UCP1* (rs1800592), Ala55Val *UCP2* (rs660339), -55C/T *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) на морфофункциональные особенности человека. Проведен анализ источников, описывающий теоретические и экспериментальные данные по изучению функциональной роли разобщающих белков. Дополнительно рассмотрены методы анализа эффекта ген-генных и генно-средовых взаимодействий на морфофункциональные показатели человека.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили генетические и морфофункциональные данные испытуемых с различным уровнем физической активности. Характеристики экспериментальных и контрольных групп представлены в таблице 1. Все обследованные дали письменное информированное согласие под контролем Локального биоэтического комитета ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта.

Таблица 1. Характеристики групп, изученных в работе. N – численность

Группа	Источник данных	Пол	N	Средний возраст
Взрослые (контрольная группа)	Лаборатория ауксологии НИИ и Музея Антропологии МГУ	М	28	20,0±8,6
		Ж	73	19,5±4,6
Подростки (контрольная группа)	Лаборатория ауксологии НИИ и Музея антропологии МГУ	М	18	18,1±0,9
		Ж	31	17,0±0,9
Взрослые (спортсмены)	Собственные данные	М	124	22,0±5,9
		Ж	50	21,5±4,2
Подростки (спортсмены)	Собственные данные; Лаборатория ауксологии НИИ и Музея антропологии МГУ	М	139	13,9±3,4
		Ж	62	16,1±1,4

Первая часть материалов – индивидуальные данные контрольной группы взрослого населения Москвы и Московской области, любезно предоставленные лабораторией ауксологии НИИ и Музея антропологии МГУ имени М.В.Ломоносова (г. Москва, Россия). В группу контроля были включены представители европеоидной расы, проживающие на территории Москвы и Московской области, не являющиеся спортсменами, не имеющие спортивного разряда, без существенных медицинских отклонений.

Вторая – индивидуальные данные подростков контрольной группы, любезно предоставленные лабораторией ауксологии НИИ и Музея антропологии МГУ имени М.В.Ломоносова (г. Москва, Россия). К группе контроля были отнесены представители европеоидной расы, проживающие на территории Москвы и Московской области, не занимающиеся спортом регулярно.

Третья и четвертая – индивидуальные данные подростков и молодых взрослых спортсменов различной специализации Москвы, собранные на базе ГКУ «ЦСТиСК»

Москомспорта в рамках этапного комплексного обследования при непосредственном участии автора. К группе спортсменов подростков были отнесены испытуемые, победители и участники спортивных соревнований различного уровня. К группе взрослых спортсменов отнесены спортсмены, имевшие 1 взрослый разряд и выше. Группа взрослых спортсменов разбивалась на подгруппы в зависимости от преобладающего уровня энергообеспечения. При делении были сформированы следующие подгруппы: аэробная, смешанного энергообеспечения, анаэробная. К подгруппе смешанного энергообеспечения были отнесены игровые виды спорта и единоборства.

Все испытуемые были измерены по стандартной антропометрической программе, рекомендованной НИИ и Музеем антропологии МГУ имени М.В.Ломоносова. Выполнялись измерения длины (ДТ, см) и массы тела (МТ, кг). Измерялись обхваты талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см). По результатам измерений рассчитывались антропометрические индексы: индекс массы тела, или индекс Кетле (ИМТ, кг/м^2), индекс талии/бедра (waist to hip ratio, WHR), соотношения обхвата талии к росту, или индекс центрального ожирения (waist to height ratio, WHtR), индекс абдоминальной ожирения (abdominal volume index, AVI), индекс ожирения тела (body adiposity index, BAI, %). Также при помощи биоимпедансометрии измерялось процентное содержание жировой массы тела (ЖМТ, %).

Пятая – функциональные индивидуальные данные взрослых спортсменов. Измерение объема поглощаемого кислорода (VO_2max или МПК) производилось при выполнении РАМП-теста на беговой дорожке для видов спорта, направленных на развитие аэробной выносливости, и игровых видов спорта. Измерение объема поглощаемого кислорода для подгруппы единоборств производилось по схожей программе при выполнении упражнений на различных эргометрах. Определение количества вдыхаемого и выдыхаемого кислорода проводилось с помощью газоанализатора MetaLyzer 3BR2 (Германия). Максимальная анаэробная мощность (МАМ) измерялась на велоэргометре по стандартной программе.

Шестая часть материалов включала генетические данные каждой обследованной группы. Для последующего генетического анализа производился забор буккального эпителия одноразовыми стерильными зондами. После сбора биологического материала образцы передавались в коммерческую лабораторию НИО «Литех», где производилось выделение геномной ДНК и генотипирование. Определение искомых геномных состояний проводилось с использованием реакции минисеквенирования. Для каждого испытуемого определялся генотип по полиморфным системам -3826 A/G *UCP1* (rs1800592), Ala55Val *UCP2* (rs660339), -55C/T *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609).

Седьмая часть материалов включала данные частот встречаемости протекторных в случае ожирения вариантов исследуемых генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849) в популяциях мира, полученные из базы данных геномного проекта «1000 генов. Фаза III» и климатогеографические данные, полученные из открытых источников (NASA GISTEMP).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением компьютерного языка и среды R для статистических вычислений, версия 3.5.1 [RStudio Team, 2015]. Был проведен стандартный разведочный анализ данных [Zuur et al., 2010]. В случае необходимости была произведена трансформация данных с помощью преобразования Бокса-Кокса [Draper et al., 1969]. Количественные антропометрические данные подростков 11-18 лет были трансформированы с помощью метода LMS-

трансформации, рекомендуемой всемирной организацией здравоохранения при работе с морфологическими данными детей и подростков разного пола и возрастов [Cole et al., 1992; Hermanussen et al., 2014]. В качестве референсных данных были использованы данные подростков 11-18 лет, проживающих в Москве [Руднев и др., 2014]. Анализ ассоциаций полиморфизма генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) и антропометрических показателей в контрольной группе и группе спортсменов проводился с помощью множественной линейной регрессии. Рисковый генетический индекс «TGS» рассчитывался по 4 однонуклеотидным полиморфизмам (rs1800592, rs660339, rs1800849, rs9939609) по формуле, предложенной A.G. Williams [Williams et al., 2008]. Ассоциативный анализ рискового индекса с антропометрическими показателями в контрольной группе и группе спортсменов проводился с помощью бинарных классификаторов. Поправка на множественное сравнение выполнялась по методу Бенджамини-Хохберга (FDR). Сравнительный анализ частот встречаемости аллелей и генотипов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) в группах контроля и спортсменов проводился с помощью точного теста Фишера. Ассоциативный анализ полиморфизма исследуемых генов, максимального потребления кислорода, максимальной анаэробной мощности и концентрации лактата в крови в покое и максимальной концентрации лактата после предельной нагрузки в РАМП-тесте проводился с помощью регрессионных моделей. Для анализа зависимости распределения частот встречаемости полиморфизма генов разобщающих белков от климатогеографических факторов были построены обобщенные смешанные линейные модели [Key et al., 2018].

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для ассоциативного генетического исследования морфофункциональных признаков был выбран дизайн по типу «случай-контроль». Были сформированы 2 группы испытуемых: контрольная выборка, в которую входили представители, имеющие европеоидное происхождение, не являющиеся профессиональными спортсменами и не имеющие медицинских отклонений. Во вторую группу были включены квалифицированные спортсмены различной специализации, имеющее европеоидное происхождение.

1. Ассоциативное исследование полиморфизма исследуемых генов с антропометрическими показателями в обследованной выборке

Антропометрические индексы широко используются в клинической практике в качестве маркеров ожирения, так как обладают высокой предиктивной способностью [Quaye et al., 2019; Wang et al., 2017]. Например, индекс массы тела широко используется при скрининговых исследованиях для диагностики избыточной массы тела [Hattori et al., 2013]. Однако ряд исследований показали, что у физически активных испытуемых высокие значения антропометрических индексов, например, ИМТ, могут быть следствием повышенного содержания безжировой массы тела, а не жировой массы тела [Freedman et al., 2005; Torstveit et al., 2012]. В связи с этим, перед проведением анализа ассоциаций был проведен анализ согласованности антропометрических индексов и жировой компоненты с помощью различных статистических методов. Исследуемые антропометрические

индексы, а именно, индексы массы тела, талии/бедра, центрального ожирения, ожирения тела, абдоминального ожирения как в группе контроля, так и в группе спортсменов значимо коррелируют с процентным содержанием жировой массы, измеренной с помощью биоимпедансометрии (Табл. 2). Метод Блэнда-Альтмана и регрессия Деминга показали схожие результаты. Наличие значимых корреляционных взаимосвязей между содержанием жировой массы тела и антропометрическими индексами может говорить о возможности использования последних в качестве косвенной оценки содержания жировой массы в группах с различным уровнем физической активности, в том числе, и у квалифицированных спортсменов.

Таблица 2. Взаимосвязь между жировой компонентой и антропометрическими индексами. Указаны значения коэффициентов корреляции Спирмена с учетом пола, ns-уровень значимости больше 0,05

Показатель	Контрольная группа		Группа спортсменов	
	Женщины (N=73)	Мужчины (N=28)	Женщины (N=44)	Мужчины (N=124)
Индекс массы тела, кг/м^2	0,75	0,47	0,67	0,61
Индекс талия/бедра	0,32	ns	0,34	ns
Индекс центрального ожирения	0,73	0,49	0,47	0,63
Индекс ожирения тела, %	0,72	0,5	0,46	0,49
Индекс абдоминального ожирения	0,79	0,28	0,52	0,75

Для ассоциативного анализа были выбраны следующие показатели: индекс массы тела, индекс ожирения тела, процентное содержание жировой массы, индекс центрального ожирения. В целом в обследованной выборке были обнаружены значимые ассоциации между исследуемыми вариантами *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849) и *FTO* (rs9939609) и повышенным риском набора жировой массы. Так, в группе женщин у носителей рискового C аллеля гена *UCP3* (rs1800849, CC/CT генотип: 28,9±3,9, TT генотип: 23,8±2,5, ß=2,98, p=0,0002) и A аллеля *FTO* (rs9939609, AA/AT генотип: 27,8±4,5, TT генотип: 26,6±3,4, ß=0,11, p=0,04) выше показатель индекса ожирения тела. Также в обследованной выборке женщин носители рискового G аллеля *UCP1* (rs1800592) обладают более высокими показателями индекса массы тела (GG/AG генотип: 21,3±3,1, AA генотип: 20,1±2,5, ß=0,79, p=0,03) и индекса центрального ожирения (GG/AG генотип: 0,42±0,04, AA генотип: 0,40±0,04, ß=0,02, p=0,005). В группе мужчин прослеживается схожая тенденция. У носителей рискового C аллеля гена *UCP3* (rs1800849, CC/CT генотип: 22,4±3,5, TT генотип: 20,8±1,1, ß=0,03, p=0,03) выше показатель индекса ожирения тела.

В группе контроля ассоциативное исследование показало, что носительство рисковых вариантов генов *UCP1* (G аллель, rs1800592), *UCP2* (T аллель, rs660339), *UCP3* (C аллель, rs1800849) и *FTO* (A аллель, rs9939609) ассоциировано с повышенным набором жировой массы (Рис. 1). Анализ выявил значимые ассоциации полиморфизма гена *FTO* (A аллель, rs9939609) и индексом массы тела (ß=0,83, p=0,03) в контрольной группе. Для полиморфизма гена *UCP1* (G аллель, rs1800592) также были обнаружены значимые ассоциации с такими морфологическими показателями, как индекс ожирения тела (ß=1,55, p=0,03) и индекс центрального ожирения (ß=0,02, p=0,03). У носителей рискового T

аллеля *UCP2* (rs660339) выше показатели индекса ожирения тела (ß=1,21, p=0,04). Носители С аллеля гена *UCP3* (rs1800849) обладают более высоким показателем индекса ожирения тела (ß=3,45, p=0,002) и индексом центрального ожирения (ß=0,03, p=0,03). Таким образом, предполагается, что носительство рисковых аллелей исследуемых генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) в группе испытуемых, не занимающихся регулярно спортом, может приводить к повышенному риску накопления жировой массы и центральному ожирению.

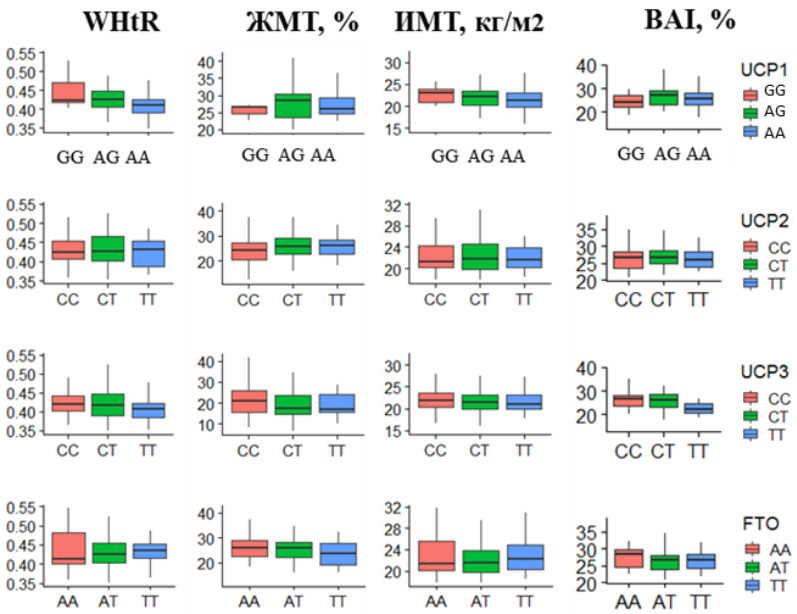

Рисунок 1. Диаграмма размаха для антропометрических показателей в зависимости генотипа *UCP1* (G аллель, rs1800592), *UCP2* (T аллель, rs660339), *UCP3* (C аллель, rs1800849) и *FTO* (A аллель, rs9939609)

Необходимо заметить, что в группе спортсменов проверяемые гипотезы не были подтверждены с учетом поправки на множественное тестирование (FDR>0,05). В группе спортсменов регрессионный анализ не подтвердил значимых ассоциаций между локусами *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) и исследуемыми антропометрическими показателями, что может говорить о значимом влияние физической активности на фенотипическое проявление исследуемых вариантов (силу связи генотип-фенотип). В группе подростков 11-18 лет (N=201) наблюдается схожая тенденция. В контрольной группе подростков полиморфизм гена *FTO* (rs9939609) значимо ассоциирован с более высокими показателями индекса массы тела (β=0,29, p=0,02) и процентного содержания жировой массы, измеренного с помощью метода биоимпедансометрии (β=0,28, p=0,02). В группе юных спортсменов влияние полиморфизма гена *FTO* (rs9939609) пропадает на индекс массы тела (β=0,10, p=0,34) и на процентное содержания жировой массы (β=0,14, p=0,09).

Вклад отдельных генетических факторов в дисперсию таких сложных показателей как индекс массы тела, жировая масса тела или других антропометических показателей часто не превышает 1% [Goni et al., 2018]. В нашем случае процент объясненной дисперсии данных признаков также составлял не более 1 % для каждого из исследуемых

вариантов (R^2=0,01). Суммарная оценка генетического риска может повысить процент объясненной дисперсии исследуемых признаков и увеличить мощность статистического теста. В связи с этим, была произведена попытка построить модель для интерпретации межгрупповых различий в зависимости от суммарной оценки генетического риска. В качестве модели суммарной оценки генетического риска была выбрана модель, разработанная A.G. Williams [Williams и Folland, 2008]. Данная модель рискового генетического индекса, известного также как TGS (total genotype score), была разработана для полигенной оценки развития выносливости и скоростно-силовых показателей. Нами модель рискового генетического индекса была применена для оценки риска излишнего набора жировой массы в контрольной группе и группе спортсменов. Предполагается, что чем выше показатель рискового генетического индекса TGS, тем выше риск набора жировой массы тела. В группе контроля регрессионный анализ показал, что рисковый генетический индекс оказывает значимое влияние на индексы массы тела, ожирения тела, центрального ожирения (Табл. 3). Так, рисковый генетический индекс увеличивает данные показатели на 0,04 кг/м^2 (ИМТ) и 0,07% (BAI), что может говорить о повышенном риске набора жировой массы в случае носительства рисковых вариантов исследуемых генов (Табл. 3). В группе спортсменов были выявлены значимые ассоциации между рисковым генетическим индексом и индексом ожирения тела, однако данная связь слабее, чем в контрольной группе (Табл. 3). Схожие результаты были получены с помощью бинарных классификаторов. Точность модели (AUC) для контрольной группы была выше (91,4%), чем для группы спортсменов (87,3%), что может говорить о значимом влиянии регулярных занятий спортом на исследуемые антропометрические показатели.

Таблица 3. Ассоциации рискового генетического индекса и антропометрических показателей в двух исследуемых группах (контроля и спортсменов), $p<0.05$ - *

Показатель	Группа	Коэффициент регрессии	Уровень значимости
Индекс массы тела, кг/м^2	Контроль	**0,04***	0,01
	Спортсмены	0,008	0,35
Жировая масса тела, %	Контроль	0,005	0,56
	Спортсмены	0,008	0,28
Индекс ожирения тела, %	Контроль	**0,07***	0,0005
	Спортсмены	**0,02***	0,04
Индекс абдоминального ожирения	Контроль	0,001	0,07
	Спортсмены	0,007	0,12
Индекс талия/бедра	Контроль	0,001	0,10
	Спортсмены	0,00007	0,62
Индекс центрального ожирения	Контроль	**0,001***	0,03
	Спортсмены	0,00001	0,62

Сравнительный анализ групп контроля и спортсменов с учетом возраста и пола, выявил значимые различия между испытуемыми, которые регулярно занимаются спортом (квалифицированные спортсмены), и испытуемыми из группы контроля. Испытуемые в контрольной группе обладают значимо более высокими значениями таких показателей, как индекс массы тела (ß=1,12, p=3x10^{-3}), индекс талии/бедра (ß=0,09, p=0,04), индекс центрального ожирения (ß=0,01, p=0,03), индекс ожирения тела (ß=0,82, p=6x10^{-4}), индекс абдоминального ожирения (ß=0,89, p=9x10^{-3}) и жировой массы тела (ß=2,02, p=1x10^{-15}). В целом, физическая активность снижает риск избыточного накопления жировой массы и центрального ожирения независимо от пола (Рис. 2). Физическая нагрузка, направленная на развитие аэробной выносливости в группе женщин и мужчин, снижает значения таких показателей, как процентное содержание жировой массы (p=0,01 и p=7x10^{-12}) и индекс ожирения тела (p=1x10^{-6} и p=7x10^{-12}). В группе спортсменов, которые специализируются в видах спорта, где преобладает анаэробное и смешанное энергообеспечение, такие показатели, как процентное содержание жировой массы тела, индекс абдоминально ожирения, индекс ожирения тела и индекс талии/бедра значимо ниже по сравнению с контрольной группой (Рис. 2). Данные закономерности сохраняются с учетом поправки на множественное тестирование (FDR<0,05).

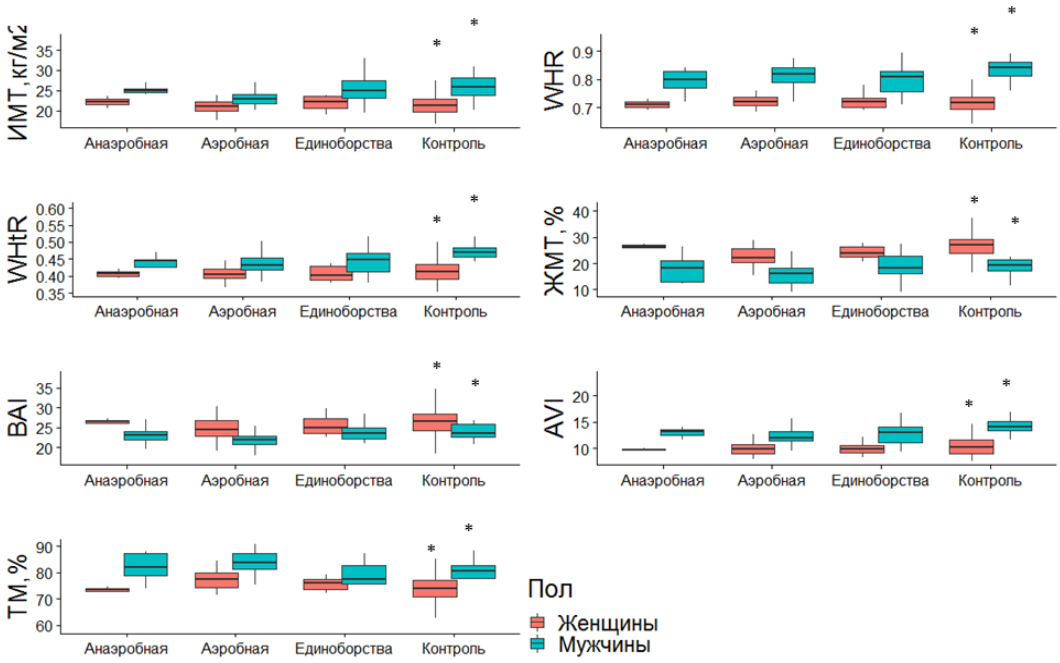

Рисунок 2. Диаграмма размаха исследуемых морфологических показателей в зависимости от пола в группах контроля и спортсменов различной специализации.

Предполагается, что физическая активность даже в случае генетической предрасположенности может снижать риск развития ожирения. В связи с этим было оценено совместное влияние рискового генетического индекса и физической активности на антропометрические индексы. Для таких показателей, как индекс массы тела и индекс центрального ожирения были выявлены значимые взаимодействия между рисковым генетическим индексом и физической активностью (ФАxTGS). Для индекса массы тела (ß=1,29, p=0,05) и индекса центрального ожирения (ß=0,02, p=0,04) найден значимый

эффект взаимодействия между рисковым генетическим индексом и уровнем физической активности. В группе контроля у испытуемых с высоким генетическим риском выше показатели индекса массы тела и индекса центрального ожирения, в то время как в группе спортсменов значимых различий между испытуемыми с высоким и низким генетическим риском не выявлено.

В данном исследовании была предпринята попытка выявить факторы (возраст, пол, физическая активность или полиморфизм исследуемых генов), которые объясняют наибольший процент межиндивидуальных различий антропометрических показателей в обследованной выборке. Анализ, проведенный с помощью методов селекции значимых предикторов (алгоритм случайного леса, метод регрессии «Лассо» и «Boruta»), показал, что физическая активность, а также пол и возраст объясняют больший процент вариабельности исследуемых антропометрических признаков по сравнению с полиморфизмом исследуемых генов -3826A/G *UCP1* (rs1800592), Ala55Val *UCP2* (rs660339), -55C/T *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609). Физическая активность объясняет от 7 до 25% вариативности показателей индекса массы тела, жировой массы тела, индекса талии/бедра, индекса ожирения тела и индекса центрального ожирения в обследованной выборке, в то время как полиморфизм исследуемых генов объясняет не более 1%. Таким образом, было показано, что в изученной выборке полиморфизм исследуемых генов и физическая активность определяют предрасположенность к накоплению жировой массы, однако влияние физической активности значимо выше.

2. Сравнительный анализ частот встречаемости вариантов исследуемых генов в группах спортсменов и контроля

В группе контроля частота встречаемости минорных аллелей генов *UCP1* (G аллель, rs1800592), *UCP2* (T аллель, rs660339), *UCP3* (T аллель, rs1800849) составила 0,23, 0,42 и 0,24, соответственно. В группе спортсменов частота встречаемости минорных аллелей *UCP1* (G аллель, rs1800592), *UCP2* (T аллель, rs660339), *UCP3* (T аллель, rs1800849) составила 0,30, 0,41 и 0,32, соответственно. Частоты встречаемости генотипов исследуемых генов представлены на рисунке 3.

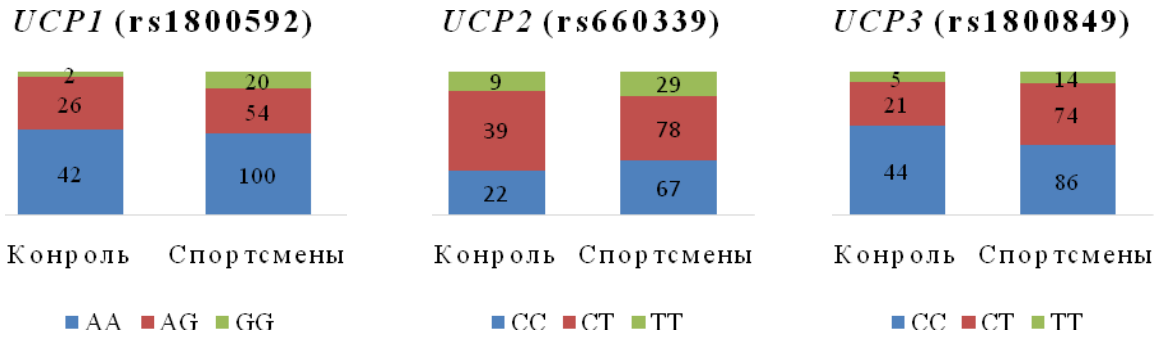

Рисунок 3. Частоты встречаемости генотипов генов разобщающих белков в группах контроля и спортсменов.

Ранее, для полиморфизма гена *FTO* (rs9939609) было показано, что значимых различий между группами спортсменов и контроля не наблюдается [Eynon et al., 2013].

Нами значимых различий в частотах встречаемости генотипов *FTO* (rs9939609) между двумя исследуемыми группами также не было обнаружено (p>0,05).

Предполагается, что в группе спортсменов по сравнению с группой контроля будет наблюдаться преобладание «бережливых» (снижающих эффективность разобщения) аллелей *UCP1* (G аллель, rs1800592), *UCP2* (T аллель, rs660339), *UCP3* (C аллель, rs1800849), для которых ранее были показаны ассоциации с повышенным набором жировой массы. Сравнительный анализ, проведенный с помощью точного теста Фишера, выявил значимые различия в частотах встречаемости генотипов *UCP1* (rs1800592) в группах контроля и спортсменов. Так, частота встречаемости рискового генотипа GG гена *UCP1* (rs1800592) значимо выше в группе спортсменов по сравнению с группой контроля (p=0,03). В группе спортсменов наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости генотипа TT гена *UCP3* (rs1800849), однако уровень значимости не достигает порогового (p=0,07). Частота встречаемости rs660339 *UCP2* (p=0,14) в группе спортсменов значимо не отличается от группы контроля. Необходимо заметить, что обследованная группа спортсменов не однородна, в нее вошли спортсмены различных специализаций. Сравнительный анализ в подгруппах спортсменов показал, что в аэробной подгруппе возрастает частота встречаемости гетерозиготного варианта CT *UCP2* (rs660339). В группе спортсменов, специализирующихся в видах спорта со смешанных энергообеспечением и в единоборствах, увеличивается количество гомозиготного CC варианта гена *UCP2* (rs660339), который, как было показано ранее, является протекторным при ожирении и повышающим эффективность разобщения (Рис. 4).

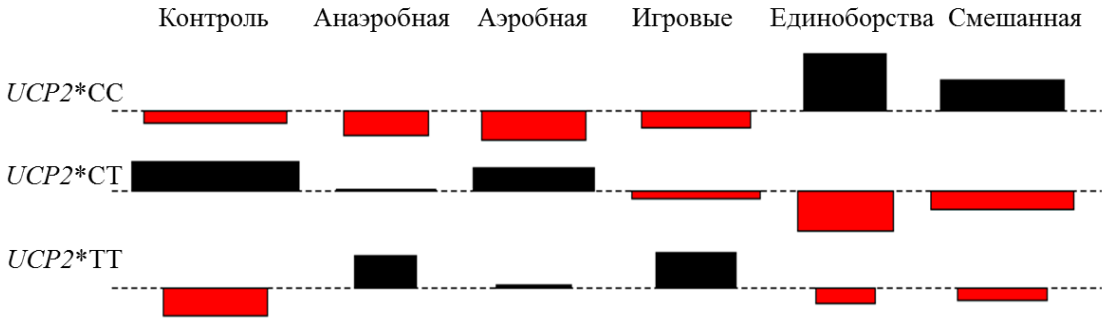

Рисунок 4. Сравнительный анализ частот встречаемости генотипов *UCP2* (rs660339), где красным обозначены фактические частоты ниже ожидаемых, а черным – фактические частоты выше ожидаемых

3. Анализ факторов, ассоциированных с функциональными показателями в группе спортсменов

В связи с тем, что в группе спортсменов, специализирующихся в аэробных видах спорта, наблюдается повышение частоты встречаемости гетерозиготного CT варианта *UCP2* (rs660339), а в группе спортсменов смешанного энергообеспечения протекторного CC генотипа гена *UCP2* (rs660339), была предпринята попытка выявить ассоциации полиморфизма гена *UCP2* (rs660339) с различными функциональными показателями в группе спортсменов.

Сравнительный анализ показателей максимального потребления кислорода в подгруппах спортсменов с различными генотипами показал, что носители CT генотипа *UCP2* (rs660339) обладают значимо более высокими значениями максимального потребления кислорода (CC генотип: 52,6±11,3, генотип CT: 58,6±8,9, p=0,004). Данная тенденция сохраняется как в группе мужчин (CC генотип: 60,4±7,2, генотип CT: 65,0±7,6, p=0,05), так и в группе женщин (CC генотип: 43,8±8,2, генотип CT: 45,2±7,6, p=0,05).

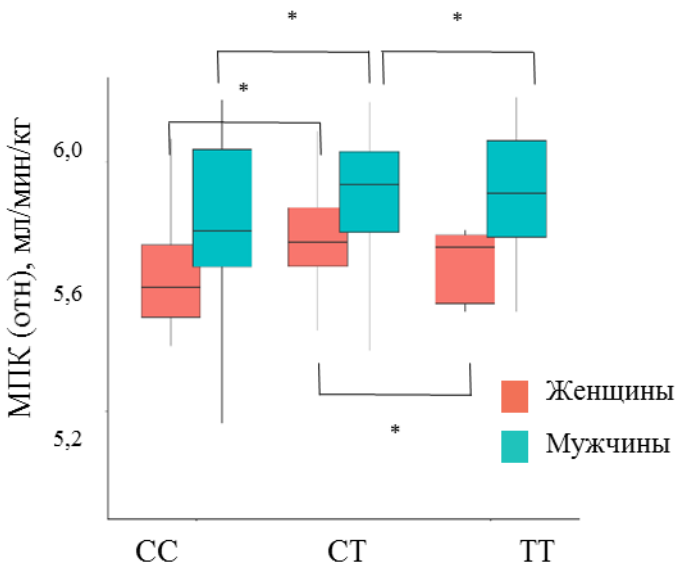

Рисунок 5. Диаграммы размаха максимального потребления кислорода (логарифмированные значения МПК отн., мл/мин/кг) в зависимости от генотипа *UCP2* (rs660339) в группе спортсменов и спортсменок

В связи с тем, что в обследованную выборку спортсменов вошли спортсмены, имеющие различный спортивный разряд и стаж, дополнительно был проведен квантильный регрессионный анализ, который позволяет оценить влияние предикторов на распределение максимального потребления кислорода. Квантильный регрессионный анализ выявил, что влияние полиморфизма гена *UCP2* (rs660339) сильнее на нижних квантилях показателей максимального потребления кислорода, затем это влияние снижается и пропадает. У испытуемых с низкими значениями максимального потребления кислорода возрастает влияние исследуемого полиморфизма гена *UCP2* (rs660339). При увеличении спортивного мастерства влияние данного полиморфизма снижается (Табл. 4).

Таблица 4. Ассоциации максимального потребления кислорода (МПК отн., мл/мин/кг) и гетерозиготного варианта CT гена *UCP2* (rs660339)

Параметр	Квантили максимального потребления кислорода				
	Q15	Q25	Q50	Q75	Q85
Коэффициент регрессии	**0,07***	**0,04***	**0,06***	0,69	0,43
Уровень значимости	0,04	0,04	0,04	0,656	0,765

Значимых ассоциаций между полиморфизмом генов -3826A/G *UCP1* (rs1800592), -55C/T *UCP3* (rs1800849) и максимальным потреблением кислорода обнаружено не было.

Сравнительный анализ относительной максимальной анаэробной мощности, определенной с помощью МАМ-теста, в группе спортсменов, специализирующиеся в шорт-треке (мужчины, N=33), с различным генотипом гена *UCP2* (rs660339) выявил значимые отличия (Рис. 6). Так, носители гомозиготного протекторного CC варианта в обследованной группе обладают значимо более высокими показателями относительной максимальной анаэробной мощности (p=0,01). Для спортсменов, специализирующихся в видах спорта, направленных на развитие анаэробной выносливости, отбор «протекторных» вариантов генов разобщающих белков, повышающих эффективность разобщения, может стать преимуществом в условиях повышенного производства активных форм кислорода [Toda et al., 2016].

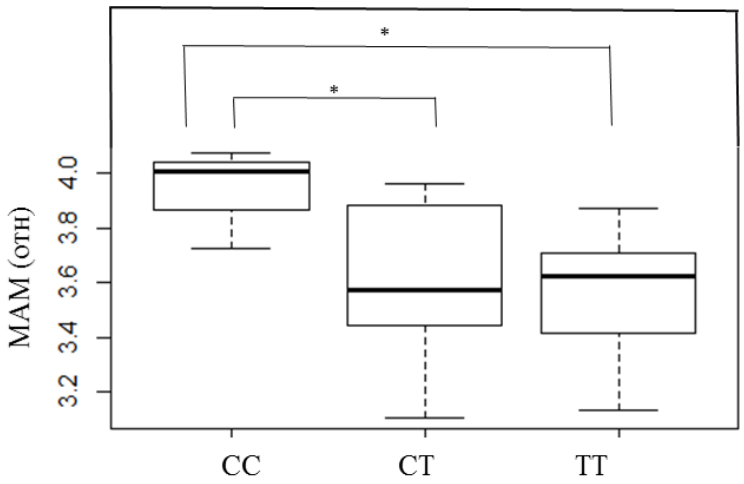

Рисунок 6. Диаграмма размаха относительной максимальной анаэробной мощности (логарифмированные значения МАМ отн., Вт/кг) в зависимости от генотипа *UCP2* (rs660339)

Предполагается, что протонофорная активность разобщающих белков может приводить к изменению в производстве лактата в различных тканях [Si et al., 2009; Xu et al., 2015; Petersen et al., 2017]. Ассоциативный анализ позволил определить локусы, ассоциированные с содержанием лактата в крови в покое. Полиморфизм гена *UCP1* (rs1800592), который, как предполагается, снижает эффективность разобщения, ассоциирован с более высоким содержанием лактата в крови в покое. Полученные результаты согласуются с результатами ранее проведенных исследований, где было показано, что усиление несократительного термогенеза приводит к снижению количества лактата в крови [Якушкин и др., 2014].

Предполагается, что повышение эффективности разобщения может быть связано с поддержанием гомеостаза при физической нагрузке. Для локусов rs1800592 (*UCP1*), rs9939609 (*FTO*) были обнаружены значимые ассоциации с максимальным содержанием лактата после нагрузки до отказа. Так, носители «бережливого» G аллеля *UCP1* (rs1800592) и T аллеля *FTO* (rs9939609) обладают более высоким содержанием лактата, измеренном сразу после физической нагрузки до отказа.

4. Сравнительный анализ частот встречаемости генов разобщающих белков в популяциях мира

Распределение частот встречаемости аллелей генов разобщающих белков *UCP1* (rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) варьирует в популяциях мира, проживающих в различных климатогеографических зонах (Рис. 7). Так, согласно данным gnomAD и проекта «1000 геномов» в северных популяциях увеличивается частота встречаемости «протекторных» аллелей генов *UCP1* (A аллель, rs1800592) и *UCP3* (T аллель, rs1800849). Предполагается, что в холодных климатических условиях протекторные в случае ожирения варианты генов *UCP1*, *UCP2*, *UCP3* (A аллель rs1800592, C аллель rs660339, T аллель rs1800849) могут стать преимуществом для их носителей. Ранее было показано, что некоторые из этих вариантов ассоциированы с усилением несократительного термогенеза в ответ на холодовое воздействие [Esterbauer et al., 2001; Nagai et al., 2003; Nau et al., 2008, Brondani et al., 2014; Nishimura et al., 2017]. В связи с этим был выполнен анализ клинальной изменчивости распределения частот встречаемости аллелей генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849). Анализ был выполнен на основе данных проекта «1000 геномов. Фаза III», находящихся в открытом доступе [https://www.ensembl.org/index.html] и климатогеографических данных проекта NASA GISTEMP [https://data.giss.nasa.gov/gistemp/]. В анализ также были включены генетические данные контрольной группы. Для уменьшения размерности климатических данных был использован метод главных компонент. Для анализа клинальной изменчивости была выбранная линейная модель со смешанными эффектами [Key et al., 2018]. Строились 2 модели: полная и нулевая модели. Полная модель, включающая климатические данные, сравнивалась с нулевой моделью, включающей показатель генетического расстояния, рассчитанный по протоколу Key F., в качестве фиксированного эффекта и этнический фенотип в качестве случайного эффекта [Key et al., 2018]. Для выбора наилучшей модели был выбран скорректированный критерий Акаике или AICc [Hurvich et al., 1993]. Лучшая модель соответствовала наименьшему значению AICc.

Анализ в популяциях мира выявил значимую взаимосвязь между климатогеографическими факторами и частотой встречаемости аллелей исследуемых генов *UCP1* (A аллель, rs1800592) и *UCP3* (T аллель, rs1800849, рис. 7). Комплекс климатогеографических факторов, включающих переменные широты и температуры, является хорошим предиктором для описания частот встречаемости «термогенного» аллеля гена *UCP1* (AICc=771,68). Наилучшей моделью для описания распределения частот встречаемости T аллеля гена *UCP3* (rs1800849) является среднегодовая минимальная температура (AICc=349,87). Частота встречаемости «термогенных», протекторных в случае ожирения, вариантов генов *UCP1* (rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) значимо выше в северных популяциях по сравнению с популяциями, обитающими в теплых условиях экваториальных широт. Частоты встречаемости «термогенных» протекторных аллелей генов *UCP1* (rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) значимо коррелируют со среднегодовой температурой, что может указывать на участие этих белков в несократительном термогенезе в различных тканях организма. В случае гена *UCP2*, модель, включающая параметры широты, лучше всего описывает имеющиеся данные (AICc=990,87). Необходимо заметить, что для данного варианта не наблюдается четкого паттерна широтной изменчивости, как в случае протекторных вариантов *UCP1* (A аллель, rs1800592) и *UCP3* (T аллель, rs1800849). В связи с этим нельзя исключать другие

факторы, как, например, особенности диеты, так как *UCP2* активно экспрессируется в различных тканях и связан с регуляцией пищевого поведения, метаболизмом глюкозы и липидов [Toda et al., 2016].

Таким образом, гипотеза об участии разобщающих белков в адаптации организма к условиям среды, где преобладают низкие температуры, подтвердилась. Более того, увеличение частот встречаемости протекторных в случае ожирения вариантов генов *UCP1*, *UCP2*, *UCP3* (A аллель rs1800592, C аллель rs660339, T аллель rs1800849) в одних популяциях по сравнению с другими может от части объяснить гетерогенность распространённости ожирения.

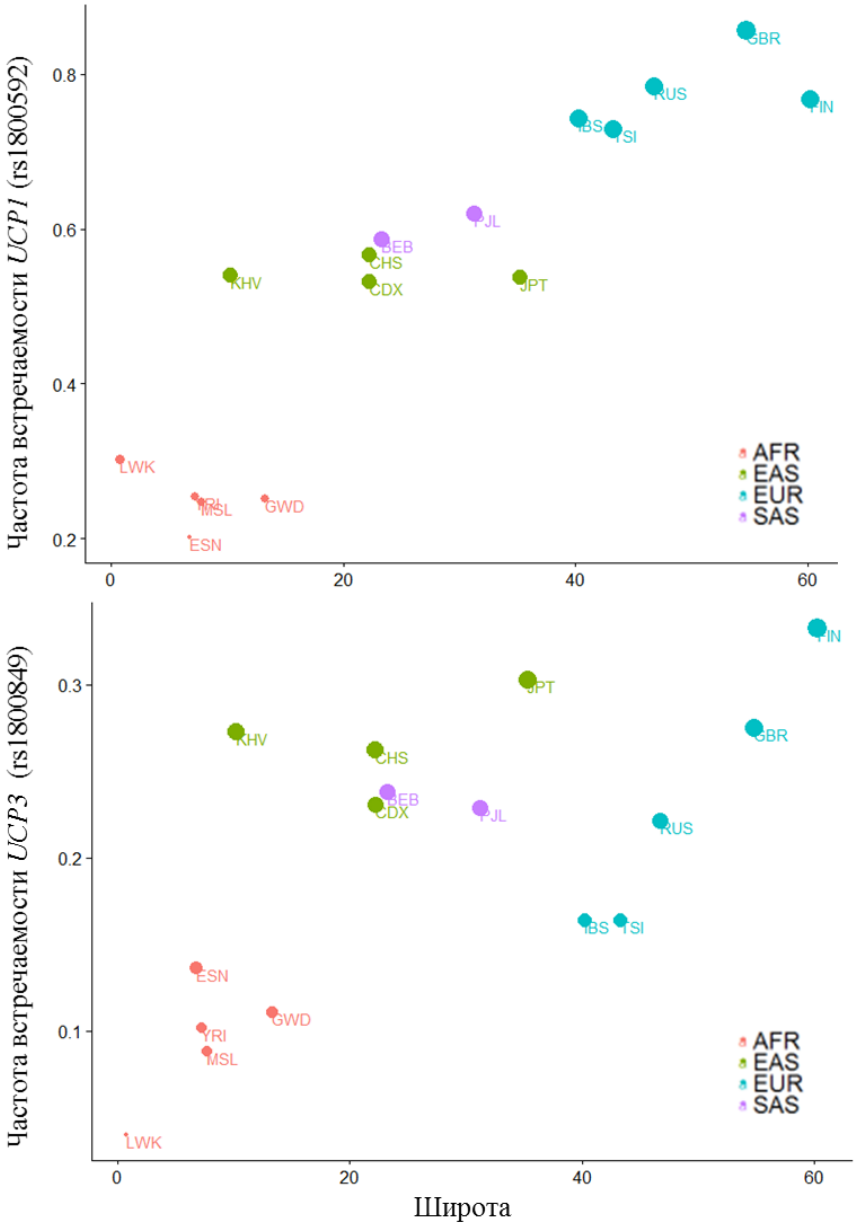

Рисунок 7. Частоты встречаемости A аллеля *UCP1* (rs1800592) и T аллеля *UCP3* (rs1800849) в зависимости от широты, данные проекта «1000 геномов. Фаза III» Примечания. Популяции: AFR – популяции, проживающие в странах Африки, SAS – популяции, проживающие в странах Южной Азии, EAS– популяции, проживающие на территории Восточной Азии, EUR– популяции, проживающие на территории Европы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разобщающие белки, чья протонофорная активность приводит к снижению степени сопряжения окислительного фосфорилирования в митохондриях, могут быть задействованы в развитии адаптаций организма к различным условиям среды. Рисковые («бережливые», снижающие эффективность разобщения) варианты генов разобщающих белков *UCP1* (G аллель, rs1800592), *UCP2* (T аллель, rs660339), *UCP3* (C аллель, rs1800849) и гена *FTO* (A аллель, rs9939609) в целом в обследованной выборке ассоциированы с накоплением жировой массы. Полиморфизм исследуемых генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849) и гена *FTO* (rs9939609) и физическая активность определяют предрасположенность к накоплению жировой массы, однако влияние физической активности значимо выше. Так, рисковый вариант гена *FTO* (A аллель, rs9939609) оказывает значимое влияние на накопление жировой массы только в случае отсутствия регулярных физических нагрузок. Данная закономерность прослеживается как в группе взрослых, так и в группе подростков. Схожая закономерность наблюдается для рискового генетического индекса и физической активности. В группе спортсменов влияние рискового генетического индекса ослабевает или пропадает.

В условиях повышенного энергопотребления, «бережливые» варианты генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849) могут стать преимуществом для их носителей, например, квалифицированных спортсменов. В группе спортсменов наблюдается увеличение частот встречаемости «бережливых» аллелей генов разобщающих белков по сравнению с группой контроля. В группе спортсменов, специализирующихся в аэробных видах спорта, наблюдается отбор гетерозиготного CT варианта, а в группе спортсменов смешанного энергообеспечения наблюдался отбор протекторного CC генотипа гена *UCP2* (rs660339). В группе спортсменов были выявлены значимые ассоциации полиморфизма генов *UCP2* (rs660339) с максимальным потреблением кислорода и показателями максимальной анаэробной мощности.

В то же время, в популяциях, которые проживают в холодных климатических условиях, преобладают протекторные (повышающие эффективность разобщения) варианты генов разобщающих белков *UCP1* (A аллель, rs1800592), *UCP2* (C аллель, rs660339), *UCP3* (T аллель, rs1800849), что может отчасти объяснить гетерогенность распространения ожирения.

Исследование генетического контроля количественных морфофункциональных признаков, контролируемого множеством генов наряду с различными средовыми факторами, может помочь раскрыть причинно-следственные связи развития метаболических заболеваний. Полученные результаты могут быть полезны не только для медицинских задач. Результаты ассоциативного исследования могут быть использованы для индивидуализации тренировочного процесса на основании генетических данных, а также в спортивном отборе.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены значимые ассоциации между исследуемыми антропометрическими показателями и полиморфизмом генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849) и *FTO* (rs9939609) в группе испытуемых, не занимающихся регулярно спортом. У носителей рисковых «бережливых» вариантов *UCP1* (G аллель, rs1800592), *UCP2* (T аллель, rs660339), *UCP3* (C аллель, rs1800849) и гена *FTO* (A аллель, rs9939609) выше такие показатели, как индекс массы тела, индекс ожирения тела и индекс центрального ожирения.

2. Выявлены значимые корреляционные связи между антропометрическими индексами (индекс массы тела, индекс талии/бедра, индекс центрального ожирения, индекс абдоминального ожирения, индекс ожирения тела) и процентным содержанием жировой массы как в группе контроля, так и в группе спортсменов.

3. Полиморфизм исследуемых генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), *FTO* (rs9939609) и физическая активность определяют предрасположенность к накоплению жировой массы, однако влияние физической активности сильнее.

4. Показано, что в группе квалифицированных спортсменов значимо выше частоты встречаемости «бережливых» рисковых генотипов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849), гена *FTO* (rs9939609), чем в группе контроля. В группе квалифицированных спортсменов выявлены значимые ассоциации между Ala55Val полиморфизмом *UCP2* (rs660339), максимальным потреблением кислорода и показателем относительной анаэробной мощности. Носители минорного варианта *UCP2* (T аллеля, rs660339) обладают более высокими показателями максимального потребления кислорода и низкими значениями максимальной анаэробной мощности, чем носители исходного варианта *UCP2* (C аллеля, rs660339). Выявлены значимые ассоциации для локусов rs1800592 (*UCP1*) и rs9939609 (*FTO*) и содержанием лактата в крови в покое и после физической нагрузки.

5. Показано, что частоты встречаемости «термогенных», протекторных в случае ожирения, аллелей генов *UCP1, UCP2, UCP3* (A аллель rs1800592, C аллель rs660339, T аллель rs1800849) в проанализированных популяциях человека зависят от географической широты проживания и других климатогеографических факторов. Частоты встречаемости «термогенных» протекторных аллелей выше в северных популяциях, чем в популяциях, проживающих ближе к экватору, что может быть связано с участием разобщающих белков UCP1 и UCP3 в несократительном термогенезе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные положения диссертации изложены в 10 публикациях, **5** из которых индексируются в международных базах RSCI, Scopus и Web of Science. Общий объем – 66 страниц, на долю автора приходится 22,09 страниц.

1. **Parfenteva O.I.,** Groth D., Scheffler C., Zaharova M.F. Influence of the A/T polymorphism of the FTO gene and sport specialization on the body composition of young Russian athletes // Anthropologischer Anzeiger; Bericht uber die biologisch-anthropologische

Literatur. 2019. Vol. 76, pp. 401-408. DOI: 10.1127/anthranz/2019/0943 (Scopus, SJR 0,335) (доля автора 0,25).

2. **Парфентьева О.И**. Широтная изменчивость частот «термогенных» аллелей разобщающих белков как один из факторов популяционного риска ожирения у современного человека // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2019. № 2. С. 126-133. DOI: 10.32521/2074-8132.2019.2.126-133. (RSCI, IF 0,500) (доля автора 1,00).

3. Bondareva E.A., **Parfenteva O.I.,** Kozlov A.V., Zhuravleva U.S., Kosyakova E.V., Karelina E.E., Ketlerova E.S., Son'kin V.D. The Ala/Val Polymorphism of the UCP2 Gene Is Reciprocally Associated with Aerobic and Anaerobic Performance in Athletes // Human Physiology. 2018. Vol. 44, 6, pp. 673-678. DOI: 10.1134/S036211971806004X. (Scopus, SJR 2019 0,181) (доля автора 0,13).

4. Бондарева Э.А., **Парфентьева О.И**., Сонькин В.Д. «Бережливый» генотип: ожирение или спортивный успех // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2017. №. 3. С. 56-67. (RSCI, IF 0,500) (доля автора 0,33).

5. Bondareva E.A., Andreev R.S., Yakushkin A.V., **Parfenteva O.I.,** Akimov E.B., Sonkin V.D. Polymorphism of Uncoupling Protein Genes in Football Players: Investigation of the Functional Role // Human Physiology. 2016. Vol. 42, 6, pp. 645-654. DOI: 10.1134/S0362119716060049 (Scopus, SJR 2019 0,181) (доля автора 0,17).

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, продолжающихся изданиях и сборниках:

6. Bondareva, E., **Parfenteva, O**. and Son'kin, V. Variation in the Uncoupling Proteins Genes in Different Sports // icSPORTS 2019 – Proceedings of the 7th International Conference on Sport Sciences Research and Technology Support. 2019, pp 38-46. ISBN: 978-989758383-4. (доля автора 0,33).

7. Левушкин С.П., Войтенко Ю.Л., Малахов М.И., **Парфентьева О.И.**, Сорокин С.А., Сонькин В.Д. Факультативные функциональные возможности: холодовая стимуляция работоспособности // Экстремальная деятельность человека 2017. № 3. С. 22-29. (Перечень ВАК, РИНЦ IF 0,247) (доля автора 0,17).

8. Akimov A.B., Kozlov AV., Yakushkin AV., **Parfenteva O.I.,** Andreev AV, Son'kin V.D. Involvement of brown adipose tissue in lactate utilization during muscular work // Beige and Brown Fat: Basic Biology and Novel Therapeutics. Snowbird, USA. 2015, p. 33. (доля автора 0,17).

9. Бондарева Э.А., **Парфентьева О.И.,** Сонькин В.Д. Полиморфизм генов разобщающих белков в различных группах видов спорта // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции по вопросам спортивной науки в детско-юношеском и адаптивном спорте. М., 2017. С. 20 (доля автора 0,33).

10. Бондарева Э.А., **Парфентьева О.И.,** Сонькин В.Д. Отбор по системам разобщающих белков у спортсменов разных специализаций // В сборнике: Олимпийский бюллетень № 19. Посвящается 100-летию со дня основания Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК). М., 2018. С. 33-39 (доля автора 0,33).