

Новикова Е.А., Баирова Т.А., Рычкова Л.В.

СВЯЗЬ ТАНДЕМНОГО ПОВТОРА 48BP VNTR ГЕНА DRD4 С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Распространённость избыточного веса и ожирения в современном мире имеет общемировой масштаб. По данным Всемирной организации здравоохранения (2014), в мире около 2 млрд взрослых имеют избыточный вес. Избыточной массой тела или ожирением страдают 42 млн детей в возрасте до 5 лет.

Представлен взгляд на ожирение как на бихевиоральное заболевание, возникающее вследствие нарушений в функционировании генов рецепторов дофаминергической системы 2-го типа, а именно гена DRD4. Проведён анализ литературных данных, посвящённых поиску взаимосвязи полиморфного варианта гена DRD4 с нарушениями пищевого поведения, избыточной массой тела и ожирением. Наибольший интерес представляет тандемный повтор 48bp VNTR. Данные литературы по поиску взаимосвязи 48bp VNTR полиморфизма с избыточной массой тела, ожирением и нарушением пищевого поведения крайне противоречивы: во взрослой популяции Польши, Швеции, Канады, США, а также в детской популяции Канады установлена положительная связь между носительством длинной 7R-аллели и индексом массы тела, ожирением, нарушениями пищевого поведения. Однако исследования, проведённые в США, Бразилии, не выявив указанной связи, показали значимость других, в том числе коротких аллелей, тандемного повтора VNTR. Третья группа исследователей не обнаружила статистически значимых связей ни для длинной, ни для короткой аллелей VNTR полиморфизма DRD4 в популяциях Германии, Турции и Испании.

Таким образом, в статье представлен обзор литературы, призванный обобщить взаимосвязь между тандемным повтором 48bp VNTR гена DRD4 и избыточным весом, ожирением и нарушением поведения, уделяя при этом особое внимание различиям в методологии и результатах исследования.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, дофамин, рецепторы дофамина 2-го типа, DRD4, locus VNTR, система подкрепления, нарушения пищевого поведения

CORRELATION OF THE 48BP VNTR LOCUS OF DRN4 GENE WITH OVERWEIGHT/OBESITY (LITERATURE REVIEW)

Novikova E.A., Bairova T.A., Rychkova L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Obesity is one of the five global health risks; it is a worldwide problem. Mortality of obesity is 2.6 million per year. Recently, obesity is considered as a neurobehavioural disorder with defects appetite control. The central dopamine system regulates eating behavior. The cause of obesity is the diminished dopaminergic neurotransmission, which provokes an increase of food stimulus that leads to an increasing of the body mass index (BMI). In this case, the main candidate genes will be genes of dopamine type 2 receptors: dopamine receptor D2 (DRD2), D3 (DRD), D4 (DRD4).

The article focuses on the DRD4 gene. The latest literature data about the relationship of various polymorphic variants of the DRD4 gene with eating disorders, overweight and obesity are analyzed. It has been clarified, that the 48bp VNTR is the main and most significant polymorphism.

One part of the researches shows a positive correlation of the tandem repeat VNTR DRN4 gene with overweight, obesity, eating disorders, including the DRD4-S and DRD4-L alleles. The other part denies the correlation of the tandem repeat VNTR DRN4 gene with these indicators.

Perhaps the contradictions are due to differences in research design, as well as ethnic, gender and age differences in cohorts, and due to the fact, that in vitro changes do not always correspond to changes in vivo.

Key words: overweight, obesity, dopamine, dopamine 4 receptors, VNTR locus, reward, eating disorders

ОЖИРЕНИЕ КАК ПРОБЛЕМА ОБЩЕМИРОВОГО МАСШТАБА

Проблема избыточного веса – это проблема общемирового масштаба. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2014 г., около 2 млрд взрослых имеют избыточный вес, в том числе 670 млн страдают ожирением 1-й степени (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 98 млн – ожирением 2-й и 3-й степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²). Если сложившаяся тенденция сохранится, то к 2025 г. количество людей с избыточным весом достигнет 2,7 млрд, из них около 1 млрд будут с ожирением

1-й степени и 177 млн – с ожирением 2-й степени [39]. Данная проблема актуальна как для взрослого, так и для детского населения, в разные периоды онтогенеза [1, 17]. По оценкам Всемирной федерации ожирения (World Obesity Federation, 2013), около 224 млн детей школьного возраста имеют избыточный вес, из них в возрасте до 5 лет – 42 млн. К 2025 г. ВОЗ прогнозирует увеличение числа детей с данной проблемой до 70 млн [5]. Ежегодно от избыточной массы тела или ожирения умирает приблизительно 2,6 млн людей [38].

Различают моногенное и алиментарное (экзогенно-конституциональное) ожирение. В генезе последнего важна роль экзогенных и биологических факторов. В настоящее время существует ряд теорий, объясняющих роль наследственности, генетических факторов в реализации ожирения. Идентификация значительного числа генов, отвечающих за развитие редких моногенных форм ожирения, не объясняет генетические механизмы, лежащие в основе экзогенно-конституционального ожирения. В отличие от моногенных форм, экзогенно-конституциональное ожирение является полигенным заболеванием, возникающим в результате совместного вклада множества независимо действующих или взаимодействующих между собой полиморфных генов.

Для установления ассоциаций между генотипом и фенотипом патологических состояний в 2005 г. создан международный проект GWAS (Genome-Wide Association Studies) – полногеномный поиск ассоциаций, обладающий высокой статистической мощностью за счёт больших исследуемых групп [11]. По итогам реализации GWAS на 31.07.2017 г. в каталоге Национального института генома человека США (National Human Genome Research Institute) и Европейского института биоинформатики (European Bioinformatics Institute) опубликовано 66 исследований, посвящённых ожирению/избыточной массе тела, в ходе которых установлена статистически значимая связь ($p < 1,0 \times 10^{-5}$) 1921 однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism (SNP)) разных метаболических систем с фенотипическими показателями, ассоциированными с ожирением (ИМТ, масса тела, окружность талии и пр.).

М. Rask-Andersen (2010) выделяет следующие ассоциированные с ожирением системы [24]:

1) система энергетического обмена: разобщающие белки/термогенины 2 и 3 (uncoupling proteins 2 and 3 (UCP2/UCP3));

2) система регуляции аппетита: лептин, грелин, рецепторы меланокортина (melanocortin 4 receptor (MC4R)), AGRP, MSH, NPY, холецистокинин (cholecystokinin (CCK));

3) система пищевой мотивации: опиоидные рецепторы (OPRD1), эндогенные каннабиониды и их рецепторы (анандамид (AEA), THC, CBR1);

4) система вознаграждения: рецепторы дофамина D2, D3, D4, переносчик – катехоламин-О-метилтрансфераза (catecholamine-O-methyl transferase (COMT)).

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ

Одной из доминирующих теорий ожирения считается теория, рассматривающая ожирение как следствие дисбаланса энергетического обмена [36]. Наряду с генетически детерминированными изменениями в энергетическом балансе, немаловажная роль отводится наследуемым различиям в поведенческих чертах, касающихся пищевого поведения (голод, сытость, чувство удовлетворения от приёма пищи), что позволило S. O’Rahilly et al. (2008) рассматривать

ожирение как бихевиоральное заболевание, включающее дефекты контроля аппетита, пищевой мотивации и вознаграждения как составляющие пищевого поведения [20].

Известно, что пищевое поведение контролируется системой вознаграждения. Система вознаграждения, или система внутреннего подкрепления, – это совокупность структур нервной системы, участвующих в регуляции поведения человека путём формирования удовольствия как положительного стимула [28]. Гистологически система вознаграждения представлена дофаминергическими, глутаматергическими, ГАМК-ергическими нейронами. Ключевым моментом в функционировании системы подкрепления является активация дофаминергических клеток префронтальной коры головного мозга, вентральной области покрышки, чёрного вещества, полосатого тела (стриатум), лимбической системы, в которую входят гиппокамп, гипоталамус, миндалевидное тело [25, 40].

Дофаминергическая система, являясь медиаторной системой головного мозга, реализует свои эффекты через две группы рецепторов: D1-подобные (к ним относятся D1 и D5 дофаминовые рецепторы) и D2-подобные (D2, D3, D4 дофаминовые рецепторы) [19]. В функционировании системы вознаграждения наибольшее значение имеют D2-подобные рецепторы, связанные с G_i -белком, ингибирующим аденилатциклазу и вызывающим снижение цАМФ в клетке, что ведёт к открытию K^+ -каналов с последующей гиперполяризацией клетки и ингибированию Ca^{+2} -каналов [21].

Рецепторы D2 и D3 находятся как на пре-, так и на постсинаптической мембране нейрона, D4 – только на постсинаптической мембране. Структура и количество дофаминовых рецепторов определяются соответствующими генами: ген рецептора D2 (*DRD2*), D3 (*DRD3*), D4 (*DRD4*). Одним из наиболее изученных является ген дофаминового рецептора *DRD4*. Согласно базе данных заболеваний человека MalaCards (на 29.07.2017), изменения в структуре гена *DRD4* ассоциированы с различными нарушениями поведения [6], включая алкогольную зависимость [14], синдром дефицита внимания и гиперактивности [12], шизофрению [37], поиск новизны как одну из особенностей личности [8], а также с нарушениями пищевого поведения в виде нервной булимии [41] и нервной анорексии [4]).

ГЕН *DRD4*

Ген рецептора дофамина D4 (*DRD4*), локализован в 11-й хромосоме (11p15.5) [10], имеет 3 интрона в кодирующей области и 4 экзона [35]. Для него описано 924 полиморфизма (Gene Cards) [7]. По результатам поисковых запросов «body weight gene *DRD4*», «receptors dopamine D4 overweight», «obesity gene *DRD4*», «receptors dopamine D4 obesity» в базе данных PubMed получено 116 публикаций, отражающих результаты исследований взаимосвязи между полиморфными локусами гена *DRD4* и показателями, ассоциированными с избыточной массой тела/ожирением и нарушениями пищевого поведения. Наибольшее

количество публикаций посвящено полиморфному локусу *48bp VNTR DRD4*.

Полиморфный локус *48bp VNTR* гена *DRD4* и его связь с избыточной массой тела и нарушением пищевого поведения

Локус *48bp VNTR* расположен в 3-м экзоне гена *DRD4* и состоит из переменного числа tandemных повторов (variable number of tandem repeats (*VNTR*)) последовательности из 48 пар азотистых оснований (*48bp*). Возможные аллели – от *2R* до *11R* (*R*-гереат, повтор) [22]. Однократный повтор участка *VNTR* кодирует 16 аминокислот, двойной повтор 48 пар оснований (аллель *2R*) кодирует 32 аминокислоты (2×16); *11R*-аллель – 176 аминокислот (11×16) [25]. Если в аллели количество повторов меньше 7, такой аллель называется «коротким» и обозначается как *DRD4-S* (short), если повторов 7 и более – «длинным» (*DRD4-L*, long) (рис. 1).

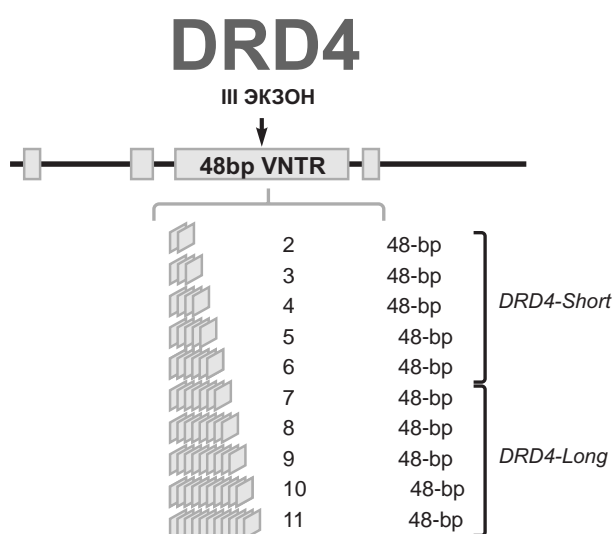


Рис. 1. Варианты tandemных повторов полиморфного локуса *48bp VNTR* гена *DRD4*.

Fig. 1. Tandem repeats of *48bp VNTR* *DRD4* gene.

Носители длинных аллелей *DRD4-L* (*7R-11R*) имеют большую массу тела, по сравнению с теми, кто лишён их, и подвержены риску ожирения [15, 16], повышенной тяге к пище в ответ на пищевые сигналы [32], склонности к курению [18], алкоголизму [13] и тяге к героину [29].

Сравнение различных полиморфных вариантов гена *DRD4* в ходе экспериментальных испытаний (Asghari V. et al., 1995) показало, что рецептор, кодируемый *7R*-аллелью, обладает в два-три раза меньшей способностью связывать дофамин, чем варианты рецептора, кодируемые аллелями *2R* или *4R*, детерминируя тем самым снижение межнейрональной передачи дофамина [3]. Более того, у носителей *7R* аллели, помимо сниженной аффинности связывания рецептора с дофамином, наблюдается малое количество самих рецепторов на постсинаптической мембране нейрона [27].

Результаты вышеуказанных экспериментальных испытаний подтверждены в ходе клинических исследований. W. Poston (1998) при обследовании 115 взрослых пациентов с ожирением, проживающих

в Швеции (23 % мужчин и 77 % женщин; средний ИМТ – 38,81 кг/м²; группа контроля отсутствовала; этническая и расовая принадлежность респондентов не указана), обнаружил взаимосвязь длинной *DRD4-L* аллели с ожирением ($p = 0,007$) с поправкой на такие личностные особенности, как поиск новых ощущений [23]. Такие нарушения, как сезонное аффективное расстройство и нервная булимия, характеризуются рядом поведенческих и личностных особенностей, в том числе компульсивным перееданием. Сотрудники Центра профилактики наркозависимости и психических нарушений (Centre for Addiction and Mental Health) при Университете Торонто, Канада (University of Toronto, Canada) R. Levitan et al. (2004) доказали связь tandemного повтора *VNTR* гена *DRD4* с ожирением у женщин-носителей *7R*-аллели, имеющих эпизоды компульсивного переедания на фоне сезонных аффективных расстройств ($n = 131$; европеоиды – 92,7 %; средний максимальный ИМТ в течение жизни – $30,7 \pm 7,8$ кг/м²; группа контроля отсутствовала) [16]. В последующих своих работах (2008) авторы подтвердили вышеописанные результаты на группе женщин с нервной булимией, доказав статистически значимую связь между гипофункциональным *7R*-аллелем и высоким ИМТ ($n = 163$; европеоиды – 100 %; средний максимальный ИМТ в течение жизни – $25,5 \pm 4,2$ кг/м²; группа контроля отсутствовала) [15].

Часть учёных изучают вклад в развитие ожирения не только *7R*-аллели, объединяя носителей *7R-11R*-аллелей в одну группу (*DRD4-L*). В частности, в 2013 г. M. Sikora на выборке 506 взрослых женщин европеоидной расы (Польша) показал, что носители длинной аллели *DRD4-L* имеют больший ИМТ, по сравнению с носителями короткой *DRD4-S* аллели (средний ИМТ – 33,4 кг/м²; $p = 0,029$) [30].

Существуют данные о том, что аллель *7R* определяет пищевые предпочтения уже в раннем детском возрасте. P. Silveira et al. (2014), оценивая пищевое поведение 150 детей европеоидной расы (Канада) в возрасте до 4 лет (52 % мальчиков и 48 % девочек; средний ИМТ – 16,07 кг/м²), пришли к выводу, что носители *7R*-аллели вне зависимости от пола выбрали менее здоровую пищу, предпочитая мороженое и шоколад овощам, яйцам и орехам ($p = 0,011$). Более того, в ходе исследования были продемонстрированы гендерные различия: девочки, являющиеся носителями *7R*-аллели, потребляли больше жира ($p = 0,022$) и белка ($p = 0,049$), в сравнении с девочками, у которых данный аллель отсутствовал; носительство *7R*-аллели среди мальчиков не влияло на их потребление жира ($p = 0,110$) и белка ($p = 0,111$). Полученные результаты позволили авторам предположить, что генетически детерминированная склонность к перееданию у носителей *7R*-аллели уже в дошкольные годы формирует нарушение пищевых привычек с последующим развитием ожирения [31]. В 2010 г. исследователи из института Орегона, США (Oregon Research Institute, USA) E. Stice и S. Yokum сделали вывод о том, что носительство аллели *7R* у девочек подросткового возраста различных этнических групп ($n = 39$, в том числе 84,1 % европеоидов, 4,5 %

индейцев, 2,3 % афроамериканцев; средний возраст 15,5 лет; средний ИМТ – 24,6 кг/м²; $p = 0,02$) способно привести к увеличению массы тела [33]. Однако дальнейшие исследования данного научного коллектива (2014) позволили сделать прямо противоположные выводы. Так, авторы в течение двух лет наблюдения оценивали три разные группы [42]: группу подростков с варьирующим весом – от дефицита веса до ожирения (1-я группа ($n = 30$); средний возраст – 15,2 года; 56,7 % девочек и 43,3 % мальчиков; среди нескольких рас европеоидов – 63,3 %, латиноамериканцев – 20 %; средний ИМТ – 26,9 ± 5,4 кг/м²), группу подростков с дефицитом веса (2-я группа ($n = 162$); средний возраст – 15,3 года; 50,6 % девочек и 49,4 % мальчиков; 78,4 % европеоидов, 11,2 % латиноамериканцев; средний ИМТ – 20,8 ± 1,9 кг/м²); группу молодых женщин с избыточной массой тела и ожирением (3-я группа ($n = 34$); средний возраст – 20,9 года; 73,5 % европеоидов, 11,8 % азиатов; средний ИМТ – 28,2 ± 3,0 кг/м²) [42]. Полученные результаты не отрицают связи tandemного повтора *VNTR* с высокой массой тела, однако, в отличие от результатов предыдущего исследования, к рискованной аллели ожирения авторы отнесли *DRD4-S*-аллель, у носителей которой было показано большее увеличение ИМТ в 1-й и 3-й группах, чем у носителей *DRD4-L*.

Результаты E. Stice et al. согласуются с данными бразильских учёных (Fontana C. et al., 2015), отвергающих вклад аллели *7R* в развитие избыточной массы тела/ожирения и возникновение нарушений пищевого поведения. В ходе обследования детей разных рас ($n = 354$, в т. ч. европеоидов – 68,2 %; 57,1 % мальчиков и 42,9 % девочек) авторы выделили две группы детей: в одной – носители *7R*-аллели, в другой – носители других вариантов аллелей от *2R* до *10R*, исключив носителей *7R*-аллели. Было обнаружено, что дети 2-го года жизни (средний возраст – 12,9 месяцев), не имеющие аллель *7R*, имели более высокий показатель Z-стандартизации ИМТ (средний Z-показатель – 0,67; SD = 1,06), по сравнению с группой носителей *7R*-аллели ($p = 0,019$). Дети 3–4 лет (средний возраст – 47,7 месяцев), у которых данный аллель отсутствовал, чаще употребляли продукты с высокими вкусовыми характеристиками ($p = 0,024$) и имели наибольшие показатели окружности талии ($p = 0,017$) [9].

В третью группу результатов по поиску взаимосвязи tandemного повтора *VNTR* гена *DRD4* с избыточной массой тела/ожирением/нарушением пищевого поведения следует отнести данные клинического исследования Obeldicks (Roth C., 2013, Германия), не подтвердившие вклад ни одного аллельного варианта гена *DRD4* в изучаемую патологию. В ходе этого исследования изучалось носительство аллельных вариантов гена в группе детей с избыточной массой тела или ожирением ($n = 451$; средний возраст – 12,0 лет; 45 % мальчиков и 55 % девочек; средний ИМТ – 27,9 кг/м²) и в группе взрослых с нормальной массой тела или её дефицитом ($n = 583$; средний возраст – 25,3 года; 39,6 % мужчин и 60,4 % женщин; средний ИМТ – 18,6 кг/м²). Как у детей, так и у взрослых не выявлено взаимосвязи *7R*-аллели с индексом

массы тела [26]. Схожие результаты получены в ходе исследования M. Uzun (2015) 382 взрослых жителей Турции (основная группа с ожирением ($n = 234$): 60,7 % женщин и 39,3 % мужчин, средний ИМТ – 39,0722 ± 0,3586 кг/м²; контрольная группа ($n = 148$): 43,2 % женщин и 56,8 % мужчин, средний ИМТ – 21,7391 ± 0,1897 кг/м²; расовая принадлежность не указана). У носителей короткой аллели *DRD4-S (2R-5R)* связи с ожирением не выявлено ($p = 0,925$), аллель *DRD4-L* не изучался [34]. M. Ariza et al. (Испания, 2012) также не подтвердили взаимосвязи носительства *7R*-аллели гена *DRD4* с нарушениями пищевого поведения ($p = 0,20$), по данным опросника на булимию (BITE, Bulimic Investigatory Test Edinburgh) у пациентов с ожирением без нервной булимии (основная группа ($n = 42$): 93 % европеоидов, 7 % латиноамериканцев, средний возраст – 31,81 года, 66,6 % женщин и 33,4 % мужчин, средний ИМТ – 38,30 кг/м²; контрольная группа ($n = 42$): 93 % европеоидов, 7 % латиноамериканцев, средний возраст – 29,67 лет, 69 % женщин и 31 % мужчин, средний ИМТ – 22,07 кг/м²). По результатам углублённого исследования авторы не выявили взаимосвязи как длинных, так и коротких аллелей гена *DRD4* с ожирением [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дофаминовые рецепторы 2-го типа локализуются в гипоталамусе и в лимбической системе, отвечают за пищевое поведение и систему вознаграждения. Функционирование рецепторов определяется в том числе геном *DRD4*.

Интерес представляет взаимосвязь tandemного повтора *48bp VNTR* гена *DRD4* с нарушениями пищевого поведения и изменением массы тела. Проведено значительное количество исследований, результаты которых крайне противоречивы. Часть клинических исследований подтверждает результаты экспериментов (Poston W.S. et al., 1998; Levitan R.D. et al., 2004, 2008; Stice E. et al., 2010; Sikora M. et al., 2013; Silveira P.P. et al., 2014), выявивших статистически значимую связь *7R*-аллели (либо *DRD4-L*) с избыточной массой тела/ожирением/нарушениями пищевого поведения. Другая группа исследователей отрицает значимость *7R*-аллели (в том числе длинной *DRD4-L*-аллели), но показывает связь короткого аллеля *DRD4-S* с изучаемой патологией (Stice E. et al., 2014; Fontana C. et al., 2015). Также следует выделить третью группу авторов, не выявивших связь ни коротких, ни длинных аллелей tandemного повтора *VNTR* гена *DRD4* с изучаемыми показателями (Ariza M. et al., 2012; Roth C.L. et al., 2013; Uzun M. et al., 2015).

Согласно фундаментальной теоретической работе V. Asghari et al. (1995), носители аллеля *7R* (в том числе длинного аллеля *DRD4-L*) имеют низкую связывающую способность рецептора, по сравнению с коротким *2R-6R*-аллелем (*DRD4-S*), что не соотносится с данными клинических исследований. Возможно, существующие противоречия экспериментальных и клинических исследований обусловлены различиями методологических подходов к формированию дизайна исследований, а также этническими, половыми и возрастными различиями изучаемых когорт.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Колосов Ю.А., Колесников С.И., Анищенко А.П., Бурдюкова Е.В., Гуревич К.Г. Избыточная масса тела и ожирение у детей, подростков и взрослых: причины развития и факторы риска // Патогенез. – 2016. – № 4. – С. 9–14.
- Kolosov YA, Kolesnikov SI, Anishchenko AP, Burdyukova EV, Gurevich KG. (2016). Overweight and obesity in children, adolescents and adults: causes of development and risk factors [Izbytochnaya massa tela i ozhirenie u detey, podrostkov i vzroslykh: prichiny razvitiya i faktory riska]. *Patogenez*, (4), 9-14.
2. Ariza M, Garolera M, Jurado MA, Garcia-Garcia I, Hernan I, Sánchez-Garre C, Vernet-Vernet M, Sender-Palacios MJ, Marques-Iturria I, Pueyo R, Segura B, Narberhaus A. (2012). Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: their interaction with obesity. *PLoS One.*, 7 (7), e41482. doi: 10.1371/journal.pone.0041482.
3. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, van Tol HH. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*, 65 (3), 1157-1165.
4. Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH, Kremer I, Elizur Y, Nemanov L, Golan M, Blank S, Gritsenko I, Ebstein RP. (2007). Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B (6), 748-756. doi: 10.1002/ajmg.b.30505.
5. Cruz C, Camarena B, King N, Páez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H. (1997). Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett*, 231 (1), 1-4.
6. DRD4 gene. Gene Cards. Available at: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD4&keywords=drd4>.
7. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12 (1), 78-80. doi: 10.1038/ng0196-78.
8. Commission on Ending Childhood Obesity. Facts and figures on childhood obesity. Available at: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en>.
9. Fontana C, Vitolo MR, Campagnolo PD, Mattevi VS, Genro JP, Almeida S. (2015). DRD4 and SLC6A3 gene polymorphisms are associated with food intake and nutritional status in children in early stages of development. *J Nutr Biochem.*, 26 (12), 1607-1612. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.030.
10. Gelernter J, Kennedy JL, van Tol HH, Civelli O, Kidd KK. (1992). The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics*, 13 (1), 208-210.
11. GWAS catalog. Available at: <http://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=obesity>.
12. Henríquez BH, Henríquez HM, Carrasco ChX, Rothhammer AP, Llop RE, Aboitiz F, Rothhammer EF. (2008). Combination of DRD4 and DAT1 genotypes is an important risk factor for attention deficit disorder with hyperactivity families living in Santiago, Chile. *Rev Med Chil*, 136 (6), 719-724. doi: /S0034-98872008000600005.
13. Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A, Swift RM. (2002). The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol*, 21 (2), 139-146.
14. Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Arinami T. (2000). Association study between genetic polymorphisms in the 14-3-3 eta chain and dopamine D4 receptor genes and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 24 (3), 343-347.
15. Kaplan AS, Levitan RD, Yilmaz Z, Davis C, Tharmalingam S, Kennedy JL. (2008). A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*, 41 (1), 22-28.
16. Levitan RD, Masellis M, Basile VS, Lam RW, Kaplan AS, Davis C, Muglia P, Mackenzie B, Tharmalingam S, Kennedy SH, Macciardi F, Kennedy JL. (2004). The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder: an evolutionary perspective. *Biol Psychiatry*, 56 (9), 665-669.
17. Lobstein T. (2004). The prevention of obesity in children. *Pediatr Endocrinol Rev*, 1, Suppl 3, 471-475.
18. McClernon FJ, Hutchison KE, Rose JE, Kozink RV. (2007). DRD4 VNTR polymorphism is associated with transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)*, 194 (4), 433-441. doi: 10.1007/s00213-007-0860-6.
19. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78 (1), 189-225.
20. O'Rahilly S, Farooqi IS. (2008). Human obesity: a heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions. *Diabetes*, 57 (11), 2905-2910. doi: 10.2337/db08-0210.
21. Oldenhof J, Vickery R, Anafi M, Oak J, Ray A, Schoots O, Pawson T, von Zastrow M, van Tol HH. (1998). SH3 binding domains in the dopamine D4 receptor. *Biochemistry*, 37 (45), 15726-15736.
22. Polimorphic site: Exon 3 *48bp_VNTR*. *The Allele Frequency Database*. Available at: https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?condition=sites.site_uid=%-27SI000224I.
23. Poston WS 2nd, Ericsson M, Linder J, Haddock CK, Hanis CL, Nilsson T, Aström M, Foreyt JP. (1998). D4 dopamine receptor gene exon III polymorphism and obesity risk. *Eat Weight Disord*, 3 (2), 71-77.
24. Rask-Andersen M, Olszewski PK, Levine AS, Schiöth HB. (2010). Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res Rev*, 62 (2), 147-164. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.10.007.
25. Rondou P, Haegeman G, van Craenenbroeck K. (2010). The dopamine D4 receptor: biochemical and signalling properties. *Cell Mol Life Sci*, 67 (12), 1971-1986. doi: 10.1007/s00018-010-0293-y.
26. Roth CL, Hinney A, Schur EA, Elfers CT, Reinehr T. (2013). Association analyses for dopamine receptor gene polymorphisms and weight status in a longitudinal analysis in obese children before and after lifestyle intervention. *BMC Pediatr*, 13, 197. doi: 10.1186/1471-2431-13-197.
27. Schoots O, van Tol HH. (2003). The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expres-

sion. *Pharmacogenomics J*, 3 (6), 343-348. doi: 10.1038/sj.tpj.6500208.

28. Schultz W. (2015). Neuronal reward and decision signals: from theories to data. *Physiol Rev*, 95 (3), 853-951. doi: 10.1152/physrev.00023.2014.

29. Shao C, Li Y, Jiang K, Zhang D, Xu Y, Lin L, Wang Q, Zhao M, Jin L. (2006). Dopamine D4 receptor polymorphism modulates cue-elicited heroin craving in Chinese. *Psychopharmacology (Berl)*, 186 (2), 185-190.

30. Sikora M, Gese A, Czepicki R, Gašior M, Tretyń A, Chojnowski J, Bieliński M, Jaracz M, Kamińska A, Junik R, Borkowska A. (2013). Correlations between polymorphisms in genes coding elements of dopaminergic pathways and body mass index in overweight and obese women. *Endokrynol Pol*, 64 (2), 101-107.

31. Silveira PP, Portella AK, Kennedy JL, Gaudreau H, Davis C, Steiner M, Soares CN, Matthews SG, Sokolowski MB, Dubé L, Loucks EB, Hamilton J, Meaney MJ, Levitan RD; MAVAN Study Team. (2014). Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene (DRD4) and spontaneous food intake in pre-school children. *Appetite*, 73, 15-22. doi: 10.1016/j.appet.2013.10.004.

32. Sobik L, Hutchison K, Craighead L. (2005). Cue-elicited craving for food: a fresh approach to the study of binge eating. *Appetite*, 44 (3), 253-261.

33. Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. (2010). Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*, 50 (4), 1618-1625. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.081.

34. Uzun M, Saglar E, Kucukyildirim S, Erdem B, Unlu H, Mergen H. (2015). Association of VNTR polymorphisms in DRD4, 5-HTT and DAT1 genes with

obesity. *Arch Physiol Biochem*, 121 (2), 75-79. doi: 10.3109/13813455.2014.985686.

35. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358 (6382), 149-152. doi: 10.1038/358149a0

36. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. (2009). The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet*, 10 (7), 431-442. doi: 10.1038/nrg2594.

37. Weiss J, Mägert HJ, Cieslak A, Forssmann WG. (1996). Association between different psychotic disorders and the DRD4 polymorphism, but no differences in the main ligand binding region of the DRD4 receptor protein compared to controls. *Eur J Med Res*, 1 (9), 439-445.

38. World Health Organization. (2005). Preventing chronic diseases: a vital investment. Available at: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en.

39. World Obesity Federation. Available at: <http://www.worldobesity.org/what-we-do/aboutobesity>.

40. Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. (2015). The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience*, 301, 529-441. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033.

41. Yilmaz Z, Kaplan AS, Levitan RD, Zai CC, Kennedy JL. (2012). Possible association of the DRD4 gene with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder in women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*, 45 (4), 622-625. doi: 10.1002/eat.20986.

42. Yokum S, Marti CN, Smolen A, Stice E. (2014). Relation of the multilocus genetic composite reflecting high dopamine signaling capacity to future increases in BMI. *Appetite*, 87, 38-45. doi: 10.1016/j.appet.2014.12.202.

Сведения об авторах

Information about the authors

Новикова Евгения Анатольевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-73-67; e-mail: europe411@mail.ru)

Novikova Evgeniya Anatolyevna – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-73-67; e-mail: europe411@mail.ru)

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: tbairova38@mail.ru)

Bairova Tatyana Ananyevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: tbairova38@mail.ru)

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Rychkova Lyubov Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)