



# БИОЛОГИЧЕСКАЯ АНТРОПОЛОГИЯ

Козлов А.И.<sup>1, 2, 3)</sup>, Гасанов Е.В.<sup>2)</sup>, Парфентьева О.И.<sup>4)</sup>

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

<sup>2)</sup> Международная лаборатория исследований социальной интеграции,  
НИУ ВШЭ, ул. Мясницкая, д. 11, каб. 529, Москва, 101000, Россия

<sup>3)</sup> Медико-генетический научный центр, ул. Москворечье, д. 1.,  
Москва, 115522, Россия

<sup>4)</sup> Лаборатория молекулярной генетики человека,  
ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина ФМБА,  
ул. Малая Пироговская, д. 1а, Москва, 119435, Россия

## СОВРЕМЕННЫЕ ТРАКТОВКИ ЭВОЛЮЦИОННЫХ И АНТРОПОЭКОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ГИПОТЕЗЫ «ЭКОНОМНОГО ГЕНОТИПА»

**Введение.** Существует целый ряд генов, отдельные аллели которых или их комбинации обеспечивают склонность носителя к заболеванию. В случае диабета 2 типа, ожирения, метаболического синдрома была выдвинута гипотеза «экономного генотипа» как подобной комбинации аллелей генов, обеспечивавшей их носителям преимущества в историческом и доисторическом прошлом, но провоцирующей заболеваемость ныне. Подобный генотип должен был ранее подвергаться положительному отбору, тогда как в современном мире может играть негативную роль. Также очевидно, что выраженность «экономного генотипа», равно как и формирующие его гены и их аллели, должны зависеть от антропоэкологических условий: экологии региона проживания популяции людей и системы их хозяйствования.

Цель предлагаемого обзора – систематизация современных взглядов на проблему «экономного генотипа» с особым вниманием к эволюционным и антропоэкологическим аспектам проблемы.

**Материалы и методы.** Работа представляет собой обзор рецензируемой научной литературы. Мы рассматриваем основные положения гипотезы «экономного генотипа», её обоснование, доводы сторонников и критиков. Обсуждаются эволюционные, антропологические и экологические аспекты гипотезы «экономного генотипа».

**Результаты.** Значительное число публикаций и обобщающих работ даёт представление о распределении «экономных генотипов» в различных по происхождению и антропологической принадлежности популяциях. Однако уровни охвата материала и включения в анализ популяционных данных неравномерны. Геноеография «экономных генотипов» остаётся неравномерно и чаще всего недостаточно изученной. Актуальной задачей остаётся максимально полная и методически корректная систематизация первичных материалов о распространённости «экономных генотипов», их связи с экологическими условиями природной среды и антропогенными факторами, включая традиционные типы хозяйствования и обусловленный ими характер питания.

**Заключение.** Мы считаем комплексный экологический подход наиболее перспективным направлением теоретических исследований проблемы «экономных генотипов». Подход с позиций концепции формирования (конструирования) ниш снимает кажущиеся противоречия между основными гипотезами, рассмотренными в нашем обзоре – экономным генотипом, дрейфующим генотипом и экономным фенотипом.

**Ключевые слова:** «экономный генотип»; метаболические заболевания; генетическая изменчивость; антропологическая изменчивость; естественный отбор; аллели генов; экология

DOI: 10.32521/2074-8132.2023.4.047-057

## Введение

Целый ряд социально значимых заболеваний человека, если не является наследственным, то имеет явную наследственную составляющую. Если в первом случае «ответственным» за проявление патологии является один ген с понятным «менделевским» наследованием, то во втором имеет место целый ряд генов, отдельные аллели которых или их комбинации провоцируют развитие болезни. В таком случае можно говорить о генотипе, обеспечивающем склонность носителя к заболеванию. Так, причины быстрого распространения в современном мире диабета 2 типа, ожирения, метаболического синдрома, часто рассматриваются через призму концепций «экономного генотипа» [Neel, 1962] и «экономного фенотипа» [Hales, Barker, 2001].

Гипотеза «экономного генотипа» была предложена Джеймсом Нилом [Neel, 1962; Neel, 1999]. Суть её сводилась к следующему. В популяциях, периодически оказывавшихся в условиях острой или хронической нехватки пищи, преимущество получали генотипы, позволявшие направлять часть дефицитной глюкозы не только на покрытие сиюминутных требований мозга и мышц, но и на сохранение её в печени в виде гликогена. Формировавшийся благодаря таким «экономным», или «бережливым» (“thrifty”) генам и их наиболее активным аллелям запас энергетического вещества, который мог быть использован в критические периоды, позволял успешнее противостоять периодическим гипокалорийным стрессам, снижая риск быстрой гибели от голода и повышая шанс на передачу активных аллелей генов следующему поколению. В результате концентрация наиболее «экономных» аллелей генов в генофонде популяции нарастала.

Однако в условиях стабильной доступности пищи, «экономный генотип» повышает риск развития инсулиннезависимого сахарного диабета (диабета 2 типа), ожирения и метаболического синдрома: накапливаемый запас жировой ткани не используется, что ведёт к нарушению динамического равновесия (гомеореза) состава тела и энергетического баланса организма. Это наиболее резко проявляется в «модернизированном мире», в котором душевное потребление дефицитных ранее пищевых сахаров и жиров возрастает как абсолютно, так и относи-

тельно, вследствие дисбаланса получаемой энергии на фоне снижения суточных энергозатрат. Подтверждающим влияние антропологических факторов на проявления «экономного генотипа» может служить исследование Дж. Розенквиста с соавторами [Rosenquist et al., 2015]. В этой работе показано, что аллели гена *FTO*, широко распространённые и строго ассоциированные с ожирением у лиц, рождённых в США после 1942 г., никакого влияния на массу тела поколения, рождённого до 1942 г., не оказали.

Гипотеза «экономного генотипа» в своих ранних редакциях предлагала элегантную эволюционную трактовку причин охватившей современный мир эпидемии метаболических нарушений, а её развитие оказало существенное влияние на формирование концепций эволюционной и теоретической медицины (некоторые из них рассмотрены в статье [Genné-Bacon, 2014]).

Первоначально речь шла об одном или нескольких генах-регуляторах углеводного обмена (во главу угла ставилась проблема сахарного диабета), но в конце 1990-х годов в качестве кандидатов на включение в группу «экономных» рассматривался уже целый ряд детерминант различных этапов метаболизма углеводов и липидов [Joffe, Zimmet, 1998; Sharma, 1998; Corbo, Scacchi, 1999], а позже – и энергетического обмена в целом [Southam et al., 2009]. Сегодня к концепции «экономного генотипа» прибегают при рассмотрении особенностей популяционных частот аллелей ряда генов, не связанных напрямую с метаболическим синдромом, например, гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* [Li et al., 2011], гена уриказы, играющей важную роль в метаболизме мочевой кислоты [Johnson et al., 2022], генов лептина *LEP* и лептинового рецептора *LEPR* [Koerber-Rosso et al., 2021], ассоциированного с регуляцией массо-ростовых соотношений гена *TCF7L2* [Meeks et al., 2021] и ряда других.

Сегодня гипотеза Дж. Нила [Neel, 1962; Neel, 1999] по-прежнему вызывает интерес научного сообщества и является важным элементом фундаментальной концепции эволюционной медицины [Genné-Bacon, 2014; Johnson et al., 2022; Wu, Xu, 2023]. Естественно, что за прошедшие 60 лет появилось множество публикаций, как посвященных решению ряда проблем,

которые ставила гипотеза «экономного генотипа», так и рассматривавших возникавшие по мере развития концепции новые научные вопросы. Оказалось, в частности, что большинство отдельных генов, которые рассматриваются как маркеры риска метаболических нарушений, вносят относительно невысокий вклад в реальное развитие ожирения [Elks et al., 2010; Wang, Speakman, 2016]. При этом, согласно ряду сообщений, эффект нарастает с увеличением числа потенциально негативных аллелей генов-регуляторов в генотипе отдельного индивида [Бондарева с соавт., 2017; Joffe, Zimmet, 1998; Moreles et al., 2012] и модифицируется влиянием внешних факторов, таких, как уровень физической активности, характер питания и т.п. [McDermott, 1998; Bernstein et al., 2002; Chakravarthy, Booth, 2004; Jobling et al., 2004; Kozlov et al., 2012]. При этом ряд включаемых в группу «экономных» генов может обладать плейотропным действием, оказывая влияние на разные системы организма [Reddon et al., 2018].

Рассмотрение идей и аргументов, развивающих или дополняющих те или иные теоретические аспекты гипотезы «экономного генотипа», будет полезно специалистам, работающим в области биомедицинской антропологии, генетики, физиологии, антропоэкологии.

**Цель предлагаемого обзора** – систематизация современных взглядов на проблему «экономного генотипа» с особым вниманием к эволюционным и антропоэкологическим аспектам проблемы.

#### *Факторы эволюции и возможная роль отбора*

Если при традиционных формах обеспечения продовольствием, когда в обществе отсутствовало его перепроизводство, носительство «экономного генотипа» давало преимущества, то на протяжении подавляющего периода истории отбор должен был поддерживать носительство аллелей, способствующих накоплению запасов жировой ткани. В условиях стабильной достаточности пищи такие генотипы повышают риски развития диабета и ожирения, но отрицательный отбор по отношению к ним проявиться не успел, поскольку срок его действия слишком мал. Исходя из этого, в генетической структуре

популяций можно ожидать обнаружения следов положительного (действовавшего в прошлом), но не отрицательного (условно – действующего сегодня) отбора «экономных генотипов».

Проверка этой идеи стала возможной по мере накопления молекулярно-генетических данных и развития биоинформационных технологий.

Одно из первых таких исследований проведено около 15 лет назад [Southam et al., 2009]. По материалам базы данных *HarMap* с применением комплекса статистических процедур была проведена оценка популяционных характеристик для 30 локусов, ассоциированных с ожирением и диабетом 2 типа в группах европейского, африканского и азиатского происхождения. Результаты подтвердили влияние отбора для некоторых локусов, но убедительного доказательства того, что отбор влияет на «экономный генотип» как целостный комплекс, получено не было.

Сходные результаты дали и дальнейшие исследования подобной идеологии и дизайна. В частности, для совокупности из 65 ассоциированных с предрасположенностью к диабету 2 типа локусов признаков положительного влияния отбора не было выявлено, но при этом для 14 отдельных локусов из рассматриваемого комплекса давление отбора подтверждалось [Ayub et al., 2014].

Исследованием [Wang, Speakman, 2016] было установлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) влияние отбора для девяти из 115 одонуклеотидных полиморфизмов, опосредующих массо-ростовой индекс (ИМТ), но только для четырёх из этих девяти обнаружены проявления отбора на поддержание повышенной массы тела. По мнению авторов, этот результат недостаточен для подтверждения гипотезы о носительстве «экономного генотипа», как поддерживавшегося отбором эволюционно благоприятного признака.

Не подтвердили влияния отбора в отношении ассоциированного с изменениями массы тела и играющего центральную роль в регуляции чувствительности к инсулину локуса *PPARGC1A* исследования в выборках полинезийцев, самоанцев и маори [Cadzow et al., 2016].

Недавно проведённый анализ полногеномного исследования 8094 образцов ДНК и клинико-лабораторных показателей 734 практи-

чески здоровых представителей европеоидной, негроидной и американоидной рас (в терминологии авторов – «групп континентальных предков») показал, что распространенность диабета 2 типа и изменчивость связанных с ним характеристик (массо-ростового индекса, уровня инсулина до и после сахарной нагрузки) не выходят за рамки нейтралистских ожиданий, основанных на наследуемости и генетических расстояниях. Результаты не исключили умеренного вклада естественного отбора в формирование межрасовой изменчивости связанных с диабетом фенотипических различий, но и не подтвердили гипотезу о том, что их возникновение обусловлено действием дизруптивного отбора [Hanson et al., 2020].

В целом, как подтверждает обзор посвящённых рассматриваемой проблеме публикаций [Aisyah et al., 2022], пока нет данных, однозначно указывающих, подвержен был естественному отбору составляющий «экономный генотип» комплекс, или он оставался селективно нейтральным.

С позиций эволюционной медицины это обстоятельство является существенным, и его рассмотрению был посвящён ряд публикаций.

Один из наиболее последовательных критиков гипотезы «экономного генотипа», Дж. Спикмэн [Speakman, 2006], считал отсутствие явных следов отбора критическим фактом, опровергающим эту идею. Выдвигавшиеся им аргументы сводились к следующему. Если следовать логике концепции Дж. Нила, выживаемость различающихся по генетической предрасположенности к худощавости и тучности индивидов в условиях голода должна различаться. Но недостаток пищи влияет не только на выживание, но и на фертильность. Исходя из этого следует ожидать, что люди с повышенным содержанием жировой ткани при нехватке продовольствия будут сохранять плодовитость дольше. Однако, по мнению Дж. Спикмэна, это мнение ошибочно, поскольку в группах, переживших гипокалорийный стресс, почти всегда отмечается повышенная рождаемость, компенсирующая спад числа рождений во время длительной голодовки. Следовательно, суммарного воздействия голода на плодовитость недостаточно, чтобы обеспечить селективное давление в пользу носительства и распространения «экономных генотипов».

Поскольку свидетельств подверженности «экономных генотипов» действию естественного отбора в первом десятилетии XXI века обнаружено не было (как, заметим, их нет и до сих пор), в следующей своей публикации Дж. Спикмэн [Speakman, 2008] выдвинул идею о том, что межпопуляционные различия в аллельных частотах могут объясняться действием не естественного отбора, а другой движущей силы эволюции – случайным ненаправленным дрейфом генов. В этом случае различия в частотах как рискованных, так и протективных вариантов будут обусловлены случайными причинами. Соответственно, следует рассматривать роль не «экономного» (“thrifty”), а «дрейфующего» гена (“drifty gene”). Теоретические рамки концепций экономического и дрейфующего генотипов представлены в таблице 1.

Более мягкую интерпретацию причин слабой выраженности селективного давления на «экономные гены» предлагает гипотеза «поздней экономности» (“thrifty late” hypothesis). Согласно ей, на ранних этапах эволюционной истории человека в популяциях сохранялось относительно равномерное распределение «рисковых» и «защитных» генетических регуляторов метаболизма, а отбор в пользу «экономных генотипов» начал действовать сравнительно поздно, в изменившихся условиях обитания [Ayub et al., 2014]. В рамках этих взглядов, начало селективного давления в пользу носительства «экономных генов» относят к периоду распространения земледельческих обществ 12–10 тыс. лет назад [Jobling et al., 2004; Prentice, 2005]. По мнению сторонников таких взглядов, группы охотников-собирателей были в меньшей степени подвержены гипокалорийным стрессам по сравнению с общинами земледельцев, у которых периоды нехватки продовольствия из-за неурожая стали относительно частым явлением. Из-за недавнего, по эволюционным меркам, возникновения нового селективного фактора, следы действия отбора могли остаться слабо выраженными.

Подчеркнём, что ни слабая выраженность положительного отбора генотипов, благоприятных для формирования запасов жировой ткани в организме, ни вероятность того, что отбор мог в сходных пропорциях подхватывать как рискованные, так и протективные генетические детерминанты

метаболизма, не противоречат представлениям об эволюционном, то есть протекающем на уровне популяции, формировании как «экономных», так и «дрейфующих» генотипов (табл.1).

Ряд исследователей, однако, предпочитает рассматривать причины распространения метаболических нарушений не на популяционном, а на индивидуальном уровне.

Согласно гипотезе экономного фенотипа [Hales, Barker, 1992; Hales, Barker, 2001], вызванный белковой недостаточностью гипокалорийный статус плода (обычно обусловленный недоеданием и низким качеством жизни матери) ведёт к малым размерам тела и устойчивому снижению секреции инсулина на ранних этапах постнатального онтогенеза. У детей, которые продолжают плохо питаться и в дальнейшем, при сохранении небольших размеров тела низкий уровень инсулина остаётся достаточным для поддержания концентрации в крови глюкозы, необходимой для деятельности мозга. При этом количество поступающих нутриентов слишком мало, чтобы за счёт гликолиза обеспечить накопление гликогена; содержание жировой ткани остаётся низким. В условиях среды со скудными ресурсами малые тотальные размеры, по-

ниженное развитие жировой клетчатки и невысокая продукция инсулина – благоприятные «экономные» характеристики, но переход к стабильной доступности качественной пищи выводит организм из адаптивных параметров достигнутого метаболического гомеостаза. Последствия схожи с постулируемыми в рамках концепции «экономного генотипа»: поступление вещества и калорий оказывается избыточным, что ведёт к развитию ожирения и инсулиннезависимого диабета 2 типа (табл.1).

Поскольку сочетание недостатка вещества и энергии в период внутриутробного развития и младенчества со сменой образа жизни и избыточным питанием на более поздних этапах онтогенеза часты при переходе от традиционного к «вестернизированному» укладу, концепция «экономного фенотипа», по мнению её авторов, вполне заменяет гипотезу «экономного генотипа». При этом, поскольку проявления «экономного фенотипа» реализуются на уровне индивида, эпидемиологическая картина не будет зависеть от соотношения носителей протективных или рискованных аллелей в группе, а вопрос о влиянии естественного отбора теряет актуальность.

**Таблица 1. Теоретические рамки адаптивных механизмов, лежащих в основе кардиометаболических нарушений. Источник: [Meeks et al., 2021, p.R112, с изменениями]**  
**Table 1. Theoretical frameworks for adaptive mechanisms underlying cardiometabolic disorders. Source: [Meeks et al., 2021, p.R112, with changes]**

Гипотеза	Экономный генотип (Thrifty genotype)	Дрейфующий генотип (Drifty genotype)	Экономный фенотип (Thrifty phenotype)
Уровень	Популяционный	Популяционный	Индивидуальный
Адаптивное окно	Историческое	Историческое	Ранний период жизни
Средовые воздействия в адаптивном окне	Периоды голодовок Высокие физические нагрузки		Недостаточное питание матери, плода и младенца
Геномный ответ	Отбор благоприятных вариантов	Случайный дрейф аллелей риска метаболической патологии	Эпигенетическое программирование
Средовые воздействия на взрослый организм в прошлом	Периоды голодовок Высокие физические нагрузки		
Исход	Повышение выживаемости	Случайно закрепленные частоты аллелей риска метаболической патологии	Повышение выживаемости
↓ Урбанизация и эпидемиологический переход ↓			
Средовые воздействия на взрослый организм в настоящем	Изобилие пищи Малые физические нагрузки		
Исход	Повышенный риск кардиометаболической патологии		

Наиболее острой проблемой для гипотезы «экономного фенотипа» стал поиск механизмов, вызывающих отсроченный на десятилетия ответ на средовые воздействия в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе (обзоры: [Gluckman, Hanson, 2004; Gluckman et al., 2007; Meeks et al., 2021]). Решение пришло в результате синтеза концепций фетального программирования [Barker, 2003; Gicquel et al., 2008] и эпигенеза [Li, 2002; Entringer et al., 2018; Meeks et al., 2019]. Влияние факторов внутриутробной среды на траекторию реализации генома подтверждено на молекулярном уровне для различных форм сердечно-сосудистой патологии, ожирения, сахарного диабета, аутоиммунных и ряда других заболеваний [Максименко, 2019].

#### *Экологические аспекты проблемы*

По сути, гипотезы «экономных» (включая «дрейфующие») генотипов и фенотипов сводятся к представлению о ключевой роли изменений среды в развитии патологических процессов: современный образ жизни формирует новую для *Homo sapiens* нишу, в которой поддерживавшиеся на протяжении жизни предыдущих поколений морфо-физиологические характеристики становятся дезадаптивными. Учитывая это, можно уделить основное внимание не поиску направлений отбора или дрейфа «экономных генов», а анализу характеристик среды, имеющих прогностическую ценность для выявления групп с повышенным риском нарушений липидного метаболизма и энергетического обмена.

Такая точка зрения высказывалась рядом авторов [Козлов, 2014; Jobling et al., 2004; Li et al., 2011]. В частности, Селлайя с соавторами предложили за «точку отсчёта» принять экологические условия, определявшие адаптивные характеристики интенсивности основного обмена и содержания жировой ткани у представителей разных популяций в период от 60-40 до 10 тыс. лет назад [Sellayah et al., 2014]. По мнению указанных исследователей, катализатором (но не причиной) распространения ожирения в современном мире стали массовые миграции представителей этих адаптированных в древности групп в урбанизированные условия с малым давлением природных холодных и теплых

стрессов, прекращением голодовок, доступностью и калорийной избыточностью пищи [Sellayah et al., 2014]. К перечисленным факторам следует добавить нутриционные инновации современного мира: появление и распространение новых продуктов, способных вызывать метаболические нарушения в организме из-за отсутствия необходимых для их усвоения ферментов [Козлов с соавт., 2021; Baschetti, 1998; Kozlov et al., 2005].

Анализ ассоциированности носительства «экономных генотипов» с экологическими характеристиками прошлых и современных регионов обитания и условий жизни требует специальных исследований и обобщения имеющихся материалов.

В частности, для контролирующего транспорт липидов и особенности их усвоения аллеля APOE\*ε4 гена аполипопротеина E (APOE) выявлена связь с географической широтой региона проживания популяции, современными и древними (эпохи палеолита) температурами, а также, возможно, уровнем инсоляции [Боровкова с соавт., 2010; Borinskaya et al., 2007; Eisenberg et al., 2010; Kozlov et al., 2012]. При этом показано, что распределение аллелей гена APOE связано не только с климатическими факторами, но и с типом природопользования и характером питания коренного населения различных регионов [Козлов с соавт., 2009].

Рядом исследований показана географическая и климатическая специфика распределения в древних и современных популяциях вариантов генов разобщающих белков UCP1 и UCP3, чьи продукты локализованы в бурой жировой ткани и задействованы в несократительном термогенезе [Hancock et al., 2011; Raghavan et al., 2015; Nishimura et al., 2017; Bhopal, 2019; Sellayah, 2019; Watanabe et al., 2021]. Поскольку масса и плотность бурой жировой ткани у человека отрицательно ассоциирована с общим содержанием жировой ткани у женщин и висцеральным жиротложением у мужчин [Tanaka et al., 2020], изменение экспрессии разобщающих белков UCPs и их содержания, в современных условиях рассматривается как риск развития общего и висцерального ожирения.

Ассоциация с избыточной массой и ожирением установлена для некоторых вариантов гена *FTO* [Shinozaki et al., 2014; Huang et al.,

2022]. Влияющий на терморегуляцию, распределение бурого жира и вес новорожденных аллель *FTO* rs1421085 распространен в европеоидных группах, причём его носительство нарастает с юга на север и с запада на восток, достигая пиковых значений у жителей Сибири [Zhang et al., 2021]. Поскольку для африканских популяций этот вариант гена *FTO* не характерен, его носительство можно рассматривать как свидетельство адаптации к холодным условиям Евразии при её заселении африканским человечеством в плейстоцене [Гасанов, 2022].

Следует обратить внимание на тот факт, что большинство из известных мутаций *FTO*, способствуя повышенному потреблению сахаров, приводит к ожирению только в условиях пониженной физической активности [Chermon, Birk, 2022]. Это подтверждает мнение о том, что при анализе вклада средовых характеристик в происхождение связанных с «экономными генотипами» метаболических нарушений следует учитывать влияние не только природных, но и антропогенных факторов (уровня повседневных нагрузок, характера природопользования и питания и т.п.). Свидетельства такого рода приведены в ряде публикаций [Козлов с соавт., 2009; Bindon, Baker, 1997; Prentice, 2005; Egert et al., 2012; Rosenquist et al., 2015]

### Заключение

Проведённый краткий обзор позволяет заключить следующее.

Значительное число публикаций и обобщающих работ даёт представление о распределении «экономных генотипов» в различных по происхождению и антропологической принадлежности популяциях, в частности, африканских [Hancock et al. 2011; Meeks et al., 2021], азиатских [Ho et al., 2008; Raghavan et al., 2015; Watanabe et al., 2021], американских [Raghavan et al., 2015; Watanabe et al., 2021], полинезийских и меланезийских [Bindon, Baker, 1997; Aisyah et al., 2022], европейских группах [Corbo, Scacchi, 1999; Eisenberg et al., 2010; Hancock et al., 2011]. Однако уровни охвата материала и включения в анализ популяционных данных очень неравномерны. Это хорошо видно на примере одного из наиболее изученных «экономных генов» – *APOE*. Несмотря на давние публикации о часто-

тах аллелей *APOE* в популяциях Старого Света [Corbo, Scacchi, 1999; Eisenberg et al., 2010], а также в различных группах населения Российской Федерации и сопредельных государств [Боровкова с соавт., 2010; Borinskaya et al., 2007; Kozlov et al., 2012], в обзорах последних лет [Abondio et al., 2019] приводятся «усреднённые» и обобщённые показатели, совершенно дезориентирующие исследователя, стремящегося к оценке популяционного разнообразия.

Можно заключить, что геногеография «экономных генотипов» остаётся неравномерно и чаще всего недостаточно изученной. Актуальной задачей остаётся максимально полная и методически корректная систематизация первичных материалов о распространённости «экономных генотипов», их связи с экологическими условиями природной среды и антропогенными факторами, включая традиционные типы хозяйствования и обусловленный ими характер питания.

Серьёзной проблемой остаётся недостаточное фундаментальное обоснование причин межпопуляционных различий в частотах генов, повышающих при определенных условиях риск развития метаболических нарушений.

На современном этапе мы считаем перспективным направлением теоретических исследований комплексный экологический подход. Он позволяет рассматривать проблему современной эпидемии ожирения и метаболических расстройств в дискурсе концепции формирования (конструирования) ниш, согласно которой популяция в ходе приспособления модифицирует среду своего обитания, а изменённая среда задаёт новые векторы изменений [Odling-Smee et al., 2003]. При этом первая фаза процесса, то есть индивидуальные фенотипические и эпигенетические реакции на влияние средовых факторов в раннем онтогенезе, отвечают теоретическим рамкам гипотезы «экономного фенотипа». Дальнейшие этапы, протекающие на групповом (популяционном) уровне и включающие селективное давление на «экономные генотипы», относятся уже к микроэволюционным изменениям.

Таким образом, снимаются кажущиеся противоречия между основными гипотезами, рассмотренными в нашем обзоре – экономным генотипом, дрейфующим генотипом и экономным фенотипом.

## Благодарности

Исследование выполнено в рамках исследовательской темы Антропология евразийских популяций (AAAA-A19-119013090163-2) НИИ и Музея антропологии МГУ, Государственного задания для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики». Исследование поддержано грантом РФФ 22-75-10122 «Оценка влияния эндогенных и экзогенных факторов на развитие различных типов ожирения» (О. Парфентьева).

## Библиография

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.

Боровкова Н.П., Шереметьева В.А., Евсюков А.Н., Спицын В.А. Закономерности распределения аллелей аполилопротеина Е (APOE) среди мирового народонаселения // Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология, 2010. № 2. С. 21–35.

Гасанов Е.В. Гибридизация в эволюции человека // Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология, 2022. № 3. С. 72–85. DOI: 10.32521/2074-8132.2022.3.072-085.

Козлов А.И. Изменение генофонда северных популяций: «закат этносов» или формирование новой адаптивной группы? // Вестник археологии, антропологии и этнографии, 2014. №3. С. 99–107.

Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Балановская Е.В с соавт. Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран. Вопросы питания, 2021. Т. 90. № 5. С. 96–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103.

Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лисицын Д.В., Санина Е.Д., Атеева Ю.А. Пермские и волжские финны: медицинская антропология в экологической перспективе. Пермь: ПГПУ. 2009. 160 с.

Максименко Л.В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни // Профилактическая медицина, 2019. Т. 22. №2. С. 115–120. DOI: 10.17116/profmed201922021115.

Максименко Л.В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни // Профилактическая медицина, 2019. Т. 22. №2. С. 115–120. DOI: 10.17116/profmed201922021115.

## Информация об авторах

Козлов Андрей Игоревич, д.б.н., ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com;

Гасанов Евгений Валерьевич, к.х.н., ORCID ID: 0000-0002-5020-9406; gasanovev@gmail.com;

Парфентьева Ольга Ивановна, к.б.н., ORCID ID: 0000-0001-7895-6887; parfenteva.olga@gmail.com.

Поступила в редакцию 18.09.2023,  
принята к публикации 09.10.2023.

Kozlov A. <sup>1, 2, 3)</sup>, Gasanov E. <sup>2)</sup>, Parfenteva O. <sup>4)</sup>

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

<sup>2)</sup> National Research University – Higher School of Economics, Myasnitskaya str., 11, of. 529, Moscow, 101000, Russia

<sup>3)</sup> Research Centre of Medical Genetics, Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>4)</sup> Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Malaya Pirogovskaya st., 1a, Moscow, 119435, Russia

## MODERN INTERPRETATIONS OF EVOLUTIONARY, ANTHROPOLOGICAL AND ECOLOGICAL ASPECTS OF THE “THRIFTY GENOTYPE” HYPOTHESIS

**Introduction.** *There are a number of genes, individual alleles of which or their combinations make the carrier susceptible to the disease. In the case of type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome, the hypothesis of a “thrifty genotype” was put forward as a combination of gene alleles that provided their carriers with advantages in the prehistoric and historical past, but provoked morbidity now. Such a genotype should have previously been under the positive selection, whereas in the modern world it may play a negative role. It is also obvious that the expression of the thrifty genotype as well as the genes that form it and their alleles, should depend on anthropological and ecological conditions: the ecology of the region where the human population lives and their traditional subsistence and farming systems.*



The aim of the proposed review is to systematize modern views on the problem of thrifty genotype with special attention to the evolutionary anthropological, and ecological aspects of the problem.

**Materials and methods.** Herein we represent a review of current data regarding the thrifty genotype hypothesis. The paper reviews the main theses of the hypothesis, its basis, and the arguments of supporters and critics. The evolutionary, anthropological, and ecological aspects of the thrifty genotype hypothesis are discussed.

**Results.** A significant number of experimental studies and reviews give an idea of the distribution of thrifty genotypes in populations of different origins and anthropological affiliations. However, the coverage of material and inclusion of population data in the analysis is uneven. The genetic geography of thrifty genotypes remains poor and, commonly, insufficiently studied. The most complete and methodologically correct systematization of primary materials on the prevalence of thrifty genotypes, their connection with the ecological conditions of the natural environment, and anthropogenic factors, including traditional subsistence and farming systems and the nature of nutrition, remains still relevant.

**Conclusion.** We consider the integrated ecological approach to be the most promising direction of theoretical research on the problem of “thrifty genotype”. The approach from the standpoint of the concept of “niche construction” removes the seeming contradictions between the main hypotheses considered in our review – the thrifty genotype, the drift genotype and the thrifty phenotype.

**Keywords:** thrifty genotype; metabolic diseases; genetic diversity; anthropological diversity; natural selection; gene alleles; ecology

DOI: 10.32521/2074-8132.2023.4.047-057

## References

- Bondareva E.A., Parfenteva O.I., Sonkin V.D. “Beregiviy” genotype: ozirenie ili sportivnii uspech [“Thrifty” genotype: obesity or success in sport]. *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moscovskogo Universiteta. Seriya XXIII. Antropologia], 2017, 3, pp 56–67. (In Russ.).
- Borovkova N.P., Sheremetyeva V.A., Evsyukov A.N., Spitsyn V.A. Zaconomernosti raspredeleniya allele apolipoproteina E (APOE) sredi mirovogo narodonaseleniya [Frequency distribution of apolipoprotein e (apoe) alleles in world population] *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moscovskogo Universiteta. Seriya XXIII. Antropologia], 2010, 2, pp. 21–35. (In Russ.).
- Gasanov E.V. [Hybridization events in the human evolution]. *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moscovskogo Universiteta. Seriya XXIII. Antropologia], 2022, 3, pp. 72–85. (In Russ.) DOI: 10.32521/2074-8132.2022.3.072-085.
- Kozlov A.I. Izmenenie genofonda severnich populacii; “zakat etnosov” ili formirovanie novoi adaptivnoi gruppi? [Changing of a gene pool with northern populations: «the dawn of ethnoses» or formation of a new adaptive group?]. *Vestnik arheologii, antropologii i etnografii* [Archaeology, Anthropology and Ethnography Bulletin], 2014, 3, pp. 99–107. (In Russ.).
- Kozlov A.I., Balanovsky O.P., Vershubskaya G.G., Gorin I.O., Balanovska E.V. et al. Geneticheski determinirovannaya nedostatochnost tregalasi v razlichnich gruppach naselenia Rossii I sopredelnich stran [Genetically determined trehalase deficiency in various population groups of Russia and neighboring countries]. *Voprosi Pitania* [Problems of nutrition], 2021, 90 (5), pp. 96–103. (In Russ.). DOI:10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103.
- Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Lisitsyn D.V., Sanina E.D., Ateeva Y.A. *Permskiye i Volzhskiy Finny: Meditsinskaya antropologiya v ekologicheskoy perspektive* [Permian and Volga Finns: Medical Anthropology in Ecological Perspective]. Perm, PSPU Publ., 2009. 160 p. (In Russ.).
- Maksimenko LV. Epigenetika kak dokazatelnaia baza obraza zisni na zdorovie i bolezni [Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease]. *Profilacticheskaya medicina* [The Russian Journal of Preventive Medicine], 2019, 22 (2), pp. 115–120. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201922021115.
- Abondio P., Sazzini M., Garagnani P., Boattini A., Monti D. et al. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes*, 2019, 10 (3), pp. 222. DOI: 10.3390/genes10030222.
- Aisyah R., Sadewa A.H., Patria S.Y., Wahab A. The PPARGC1A is the gene responsible for thrifty metabolism related metabolic diseases: a scoping review. *Genes*, 2022, 13, pp. 1894. DOI: 10.3390/genes13101894.
- Ayub Q., Moutsianas L., Chen Y., Panoutsopoulou K., Colonna V. et al. Revisiting the thrifty gene hypothesis via 65 loci associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2014, 94 (2), pp. 176–185.
- Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. *Br. Med. J.*, 2003, 327, pp. 1428–1430.
- Baschetti R. Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J. Roy. Soc. Med.*, 1998, 91 (12), pp. 622–625.
- Bernstein M.S., Costanza M.C., James R.W. et al. Physical activity may modulate the effects of APOE genotype on the lipid profile. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22 (1), pp. 133–140.
- Bhopal R.S. Genetic explanations 1: the thrifty genotype and its variants. *Epidemic of Cardiovascular Disease and Diabetes: Explaining the Phenomenon in South Asians Worldwide*. Oxford, 2019; online edn. Oxford Academic, pp. 38–57. DOI: 10.1093/med/9780198833246.003.0002.

- Bindon J.R., Baker P.T. Bergmann's rule and the thrifty genotype. *Amer. J. Phys. Anthropol.*, 1997, 104 (2), pp. 201–210.
- Borinskaya S.A., Kal'ina N.R., Sanina E.D., Kozhekbaeva ZH.M., Veselovskij E.M. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene (APOE) in the populations of Russia and neighboring countries. *Russ. J. Genet.*, 2007, 43, pp. 1201–1207. DOI: 10.1134/S1022795407100158.
- Cadzow M., Merriman T.R., Boocock J., Dalbeth N., Stamp L.K. et al. Lack of direct evidence for natural selection at the candidate thrifty gene locus, PPARGC1A. *BMC Medical Genetics*, 2016, 17 (1), pp. 80–93.
- Chakravarthy M.V., Booth F.W. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *Journal of Applied Physiology*, 2004, 96, pp. 3–10.
- Chermon D., Birk R. FTO common obesity SNPs interact with actionable environmental factors: physical activity, sugar-sweetened beverages and wine consumption. *Nutrients*, 2022, 14 (19), pp. 4202. DOI: 10.3390/nu14194202.
- Corbo R.M., Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE\*4 a 'thrifty' allele? *Ann. Hum. Genet.*, 1999, 63 (4), pp. 301–310.
- Egert S., Rimbach G., Huebbe P. ApoE genotype: From geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2012, 71 (3), pp. 410–424. DOI:10.1017/S0029665112000249.
- Eisenberg D.T., Kuzawa C.W., Hayes M.G. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 2010, 143 (1), pp. 100–111.
- Elks C.E., Loos R.J.F., Sharp S.J., Langenberg C., Ring S.M. et al. Genetic markers of adult obesity risk are associated with greater early infancy weight gain and growth. *PLoS Med.*, 2010, 7 (5), pp. e1000284.
- Entringer S., de Punder K., Buss C., Wadhwa P.D. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 2018, 373, pp. 20170151. DOI: 10.1098/rstb.2017.0151.
- Genné-Bacon EA. Thinking evolutionarily about obesity. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2014, 87 (2), pp. 99–112.
- Gicquel C., El-Osta A., Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 22, pp. 1–16.
- Gluckman P.D., Hanson M.A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 2004, 305, pp. 1733–1736.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Beedle A.S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Amer. J. Hum. Biol.*, 2007, 19, pp. 1–19.
- Hales C.N., Barker D.J.P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992, 35, pp. 595–601.
- Hales C.N., Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis. *Br. Med. Bull.*, 2001, 60, pp. 5–20. DOI: 10.1093/bmb/60.1.5.
- Hancock A.M., Clark V.J., Qian Y., Di Rienzo A. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance. *Mol. Biol. Evol.*, 2011, 28 (1), pp. 601–614.
- Hanson R.L., Van Hout C.V., Hsueh W.C., Shuldiner A.R., Kobes S. et al. Assessment of the potential role of natural selection in type 2 diabetes and related traits across human continental ancestry groups: comparison of phenotypic with genotypic divergence. *Diabetologia*, 2020, 63 (12), pp. 2616–2627. DOI: 10.1007/s00125-020-05272-8.
- Ho Cha M., Soo Kim K., Suh D., Chung S.I., Yoon Y. A UCP1-412A> C polymorphism is associated with abdominal fat area in Korean women. *Hereditas*, 2008, 145 (5), pp. 231–237. DOI: 10.1111/j.1601-5223.2008.02071.x.
- Huang C., Chen W., Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases. *Genes & Diseases*, 2022, DOI: 10.1016/j.gendis.2022.04.014.
- Jobling M.A., Hurler M.E., Tyler-Smith C. *Human Evolutionary Genetics*. NY, Garland Publ., 2004. 523 p. ISSN 2522-3042.
- Joffe B., Zimmet P. The thrifty genotype in type 2 diabetes: an unfinished symphony moving to its finale? *Endocrine*. 1998,9 (2), pp.139–141. DOI: 10.1385/ENDO:9:2:139.
- Johnson R.J., Sánchez-Lozada L.G., Nakagawa T., Rodriguez-Iturbe B., Tolan D. et al. Do thrifty genes exist? Revisiting uricase. *Obesity*, 2022, 30 (10), pp. 1917–1926. DOI: 10.1002/oby.23540.
- Koerber-Rosso I., Brandt S., von Schnurbein J., Fischer-Posovszky P., Hoegel J. et al. A fresh look to the phenotype in mono-allelic likely pathogenic variants of the leptin and the leptin receptor gene. *Mol. Cell. Pediatr.*, 2021, 8, p. 10. DOI<sup>10.1186/s40348-021-00119-7</sup>.
- Kozlov A.I., Borinskaya S.A., Sanina E.D. The APOE gene ε4/ε4 "thrifty genotype" and risk of metabolic disorders in populations of the Ural region. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, 2012, 2 (2), pp.135–140.
- Kozlov A., Vershubsky G., Borinskaya S., Sokolova M., Nuvano V. Activity of disaccharidases in Arctic populations: Evolutionary aspects. *J. Physiol. Anthropol.*, 2005, 24, pp. 473–476.
- Li E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat. Rev. Genet.*, 2002, 3, pp. 662–673.
- Li X., Sun X., Jin L., Xue F. Worldwide spatial genetic structure of angiotensin-converting enzyme gene: a new evolutionary ecological evidence for the thrifty genotype hypothesis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2011, 19 (9), pp. 1002–1008. DOI: 10.1038/ejhg.2011.66.
- McDermott R. Ethics, epidemiology and the thrifty gene: biological determinism as a health hazard. *Soc. Sci. Med.*, 1998, 47 (9), pp. 1189–1195.
- Meeks K.A.C., Bentley A.R., Adeyemo A.A., Rotimi C.N. Evolutionary forces in diabetes and hypertension pathogenesis in Africans. *Hum. Mol. Genet.*, 2021, 30, pp. R110–R118.
- Meeks K.A.C., Henneman P., Venema A., Addo J., Bahendeka S. et al. Epigenome-wide association study in whole blood on type 2 diabetes among sub-Saharan African individuals: findings from the RODAM study. *Int. J. Epidemiol.*, 2019, 48, pp. 58–70.
- Moleres A., Rendo-Urteaga T., Zulet M.A., Marcos A., Campoy C. et al. Obesity susceptibility loci on body mass index and weight loss in Spanish adolescents after a lifestyle intervention. *J. Pediatr.*, 2012, 161 (3), pp. 466–470.
- Neel J.V. Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am. J. Hum. Genet.*, 1962, 14 (4), pp.353–362.
- Neel J.V. The "Thrifty Genotype" in 1998. *Nutr. Rev.*, 1999, 57 (5, Pt II), pp. 2–9.

- Nishimura T., Katsumura T., Motoi M., Oota H., Watanuki S. Experimental evidence reveals the UCP1 genotype changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans. *Sci. Rep.*, 2017, 7 (1), pp. 1–7. DOI: 10.1038/s41598-017-05766-3
- Odling-Smee F.J., Laland K.N., Feldman M.W. *Niche Construction: The Neglected Process in Evolution*. Princeton: Princeton University Press, 2003, pp. 488
- Prentice A.M. Starvation in humans: evolutionary background and contemporary implications. *Mech Ageing Dev.*, 2005, 126 (9), pp. 976–981.
- Raghavan M., Steinrücken M., Harris K., Schiffls S., Rasmussen S. et al. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science*, 2015, 349 (6250), pp. aab3884. DOI: 10.1126/science.aab3884
- Reddon H., Patel Y., Turcotte M., Pigeyre M., Meyre D. Revisiting the evolutionary origins of obesity: lazy versus peppy-thrifty genotype hypothesis. *Int. J. Obes.*, 2018, 19 (11), pp. 1525–1543. DOI: 10.1111/obr.12742.
- Rosenquist J.N., Lehrer S.F., Malley A.J., Zaslavsky A.M., Smoller J.W., et al. Cohort of birth modifies the association between FTO genotype and BMI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, 112 (2), pp. 354–359. DOI: 10.1073/pnas.1411893111
- Sellayah D. The impact of early human migration on brown adipose tissue evolution and its relevance to the modern obesity pandemic. *J. Endocrine Soc.*, 2019, 3 (2), pp. 372–386. DOI: 10.1210/js.2018-00363.
- Sellayah D., Cagampang F., Cox R. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology*, 2014, 155 (5), pp. 1573–1588. DOI:10.1210/en.2013-2103.
- Sharma A.M. The thrifty-genotype hypothesis and its implications for the study of complex genetic disorders in man. *J. Mol. Med.*, 1998, 76 (8), pp. 568–571.
- Shinozaki K., Okuda M., Hinoda Y., Okayama N., Fukuda T., et al. Fat-mass and obesity-associated gene variant and changes of body mass index from ages 3 to 13 years. *I. Pract.*, 2014, 8 (4), pp. 382–387. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.07.005.
- Southam L., Soranzo N., Montgomery S.B., Frayling T.M., McCarthy M.I. et al. Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants? *Diabetologia*, 2009, 52 (9), pp. 1846–1851. DOI: 10.1007/s00125-009-1419-3.
- Speakman J.R. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome – time to call off the search? *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2006, 3 (1), pp. 7–11.
- Speakman J. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis. *Int. J. Obes.*, 2008, 32, pp. 1611–1617. DOI: 10.1038/ijo.2008.161.
- Tanaka R., Fuse S., Kuroiwa M., Amagasa S., Endo T. et al. Vigorous-intensity physical activities are associated with high brown adipose tissue density in humans. *Intern. J. Environ. Res. Publ. Health*, 2020, 17 (8), pp. 2796. DOI: 10.3390/ijerph17082796.
- Wang G., Speakman J.R. Analysis of positive selection at single nucleotide polymorphisms associated with body mass index does not support the "thrifty gene" hypothesis. *Cell Metabolism*, 2016, 24 (4), pp. 531–541. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.014.
- Watanabe M., Risi R., Tafuri M.A., Silvestri V., D'Andrea D. et al. Bone density and genomic analysis unfold cold adaptation mechanisms of ancient inhabitants of Tierra del Fuego. *Sci. Rep.*, 2021, 11 (1), pp. 23290. DOI: 10.1038/s41598-021-02783-1.
- Wu T., Xu S. Understanding the contemporary high obesity rate from an evolutionary genetic perspective. *Hereditas*, 2023, 160, p. 5. DOI: 10.1186/s41065-023-00268-x.
- Zhang Z., Chen N., Liu R., Yin N., He Y. et al. The rs1421085 variant within FTO promotes but not inhibits thermogenesis and is potentially associated with human migration. *BioRxiv*. 2021, pp. 456245. DOI: 10.1101/2021.08.13.456245.

#### Information about the Authors

Kozlov Andrew I., PhD, D.Sci.; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com;

Eugeni Gasanov, PhD, ORCID ID: 0000-0002-5020-9406; gasanovev@gmail.com;

Olga Parfenteva, PhD, ORCID ID: 0000-0001-7895-6887; parfenteva.olga@gmail.com.

© 2023. This work is licensed under a CC BY 4.0 license