

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Проблемы изучения направленного естественного отбора у человека

С.В. Михайлова

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
✉ mikhail@bionet.nsc.ru

Аннотация. В обзоре описаны основные методы оценки направленного отбора в популяциях человека. В их числе биоинформатический анализ последовательностей ДНК, основанный на выявлении неравновесия по сцеплению и отклонения от случайного распределения частот генетических вариантов; демографические и антропометрические исследования, заключающиеся в поиске корреляции рождаемости с фенотипическими признаками; полногеномные оценки ассоциаций фертильности с генетическими локусами и полигенными индексами, а также сравнение частот аллелей между поколениями (как в современных выборках, так и в полученных из захоронений ДНК). Каждый из этих подходов имеет свои ограничения и применим к разным периодам эволюции *Homo sapiens*. Основными источниками ошибок в таких исследованиях считаются стратификация выборок, ограниченное число исследований на неевропеоидном населении, невозможность полного сопоставления найденных ассоциаций и функционально значимых каузативных вариантов, а также сложность учета всех негенетических факторов, определяющих фертильность в современных популяциях. Полученные с помощью разных методов результаты свидетельствуют о том, что направление адаптации человека к новым для него пищевым продуктам не меняется в ходе эволюции с неолита; многие из вариантов генов иммунитета, ассоциированных в современных популяциях с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, подверглись положительному отбору в период последних 2–3 тыс. лет в связи с распространением бактериальных и вирусных инфекций. По некоторым генетическим вариантам и полигенным признакам показана смена направления естественного отбора на территории Европы, среди них связанные с иммунным ответом и когнитивными способностями. Анализ корреляции фертильности и уровня образования дает противоречивые результаты. В современных популяциях в большей степени, чем ранее, наблюдается отбор по вариантам генов, отвечающих за социальную адаптацию и поведенческие фенотипы. В том числе в нескольких работах показана положительная корреляция фертильности с полигенными индексами синдрома дефицита внимания/гиперактивности.
Ключевые слова: естественный отбор; *Homo sapiens*; фертильность; адаптация; полигенный индекс; полногеномный анализ ассоциаций.

Для цитирования: Михайлова С.В. Проблемы изучения направленного естественного отбора у человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(6):684-693. DOI 10.18699/VJGB-23-79

Problems with studying directional natural selection in humans

S.V. Mikhailova

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
✉ mikhail@bionet.nsc.ru

Abstract. The review describes the main methods for assessing directional selection in human populations. These include bioinformatic analysis of DNA sequences via detection of linkage disequilibrium and of deviations from the random distribution of frequencies of genetic variants, demographic and anthropometric studies based on a search for a correlation between fertility and phenotypic traits, genome-wide association studies on fertility along with genetic loci and polygenic risk scores, and a comparison of allele frequencies between generations (in modern samples and in those obtained from burials). Each approach has its limitations and is applicable to different periods in the evolution of *Homo sapiens*. The main source of error in such studies is thought to be sample stratification, the small number of studies on nonwhite populations, the impossibility of a complete comparison of the associations found and functionally significant causative variants, and the difficulty with taking into account all nongenetic determinants of fertility in contemporary populations. The results obtained by various methods indicate that the direction of human adaptation to new food products has not changed during evolution since the Neolithic; many variants of immunity genes associated with inflammatory and autoimmune diseases in modern populations have undergone positive selection over the past 2–3 thousand years owing to the spread of bacterial and viral infections. For some genetic variants and polygenic traits, an alteration of the direction of natural selection in Europe has been documented, e.g., for those associated with an immune response and cognitive abilities. Examination of the correlation between fertility and educational attainment yields conflicting results. In modern populations, to a greater

extent than previously, there is selection for variants of genes responsible for social adaptation and behavioral phenotypes. In particular, several articles have shown a positive correlation of fertility with polygenic risk scores of attention deficit/hyperactivity disorder.

Key words: natural selection; *Homo sapiens*; fertility; adaptation; polygenic index; genome-wide association study.

For citation: Mikhailova S.V. Problems with studying directional natural selection in humans. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(6):684-693. DOI 10.18699/VJGB-23-79

Введение

В популяциях человека по всему миру растет распространенность целого ряда заболеваний. В их числе ожирение и связанные с ним сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), расстройства аутистического спектра, аллергические заболевания (Charpin, Gouita, 2001; Saklayen, 2018; Zeidan et al., 2022; Wolf et al., 2023). Эта ситуация требует новых подходов в медицине, социальном обслуживании, образовании, организации досуга и питания детей и подростков.

Однозначного мнения о причинах наблюдаемых изменений нет; проводятся многочисленные исследования связи заболеваний с образом жизни, материнским стрессом, экологией. «Окружающая среда» человека резко изменилась в последнем столетии с появлением новых химических соединений, ростом антропогенного загрязнения, прогрессом медицины, включая репродуктивные технологии. Урбанизация привела к увеличению плотности населения и повышенному социальному стрессу (Suvorov, 2021). Демографический переход вызвал «старение» популяций, рост средней продолжительности жизни повлиял на заболеваемость метаболическими расстройствами и сердечно-сосудистыми патологиями. Помимо этого, актуальным остается изучение вклада в наблюдаемый рост заболеваемости генетических факторов. Стандартные подходы медицинской генетики, направленные на поиск ассоциаций генетических вариантов с заболеваниями, не позволяют ответить на вопрос о направлении отбора у современных людей, поскольку наличие заболеваний, особенно в пострепродуктивном периоде, не связано напрямую с количеством потомков индивида. Гомо- и гетерозиготное носительство генетического варианта может по-разному влиять на приспособленность, большинство заболеваний мультифакториальны, не говоря уже о чертах личности. В настоящее время используется несколько подходов к оценке естественного отбора в популяциях человека.

Биоинформатические методы

Анализ последовательностей ДНК на больших выборках людей позволяет оценивать направление отбора в течение последних тысячелетий. Для этого были разработаны методы, алгоритмы и пакеты программ, основанные на оценках частоты полиморфных вариантов и неравновесия по сцеплению в областях их расположения (Grossman et al., 2013; Field et al., 2016; Palamara et al., 2018; Speidel et al., 2019; Abondio et al., 2022). Предполагается, что наличие в каком-либо районе генома более длинных гаплотипов (участков, не подвергавшихся рекомбинации), повышение частот производных аллелей в рядом расположенных локусах, большая, чем можно было ожидать

при генетическом дрейфе, разница частот аллеля между популяциями, а также более высокая скорость замен для каждой позиции, рассчитанная на основе геномного выравнивания 100 видов позвоночных, могут являться признаками направленного отбора в этом геномном регионе.

В работе, проведенной на базе данных «1000 геномов», были проанализированы 412 отобранных по признакам наличия направленного отбора регионов (Grossman et al., 2013). Показано, что эти области обогащены кодирующими вариантами: обнаружено 235 областей, содержащих один или несколько белок-кодирующих генов, и 177 областей без генов, кодирующих известные белки. В этих регионах найдено также 48 длинных межгенных некодирующих РНК. Среди 33 генов, содержащих наиболее высокорейтинговые однонуклеотидные варианты (ОНВ), – *SCL24A5* и *MATP*, ассоциированные со сниженной пигментацией кожи, *EDAR* (влияющий на формирование волос, потовых желез и зубов), *ARHGEF3* (влияющий на минеральную плотность костей), *BTLA* (ассоциированный с ревматоидным артритом), *CTNS* (влияющий на метаболизм цистеина), *ITPR3* (ассоциированный с сахарным диабетом 1-го типа), ген рецептора врожденного иммунитета *TLR5*, а также *ITGAE* (участвующий в клеточной адгезии и активации лимфоцитов) и *AP4B1* (ассоциированный с детским церебральным параличом). Всего обнаружено 11 областей с вариантами, связанными с ростом и пигментацией, и 79 – с предрасположенностью к инфекционным и аутоиммунным заболеваниям. При этом ген *SLC24A5*, помимо пигментации, определяет устойчивость к проказе. В локусах, ассоциированных с устойчивостью к инфекциям и имеющих признаки отбора, находятся также гены *ALMS1*, *CCR9*, *CXCR4* и *VDR*.

В другом исследовании, выполненном на данных 2478 человек разного происхождения из базы данных «1000 геномов», идентифицировано несколько регионов с положительным отбором по мультиаллельным признакам, включая число эритроцитов и белых кровяных клеток, цвет волос и индекс массы тела (ИМТ) (Speidel et al., 2019). Среди мишеней положительного отбора наблюдается обогащение по ОНВ в функциональных участках генома. Признаки положительного отбора найдены в том числе в локусах главного комплекса гистосовместимости (МНС), генов *LCT* (толерантность к лактозе), *EDAR* и *EDARADD*, *HERC1* (синдромальная умственная отсталость), *ATXN2* (сахарный диабет 1-го типа, ожирение и гипертензия). В этом же исследовании предложенный метод поиска признаков положительного отбора был использован на данных Британского биобанка, в результате получен сигнал для ОНВ, связанных с более светлым цветом волос у европейцев. Наиболее значимый из выявленных сигналов относится к ОНВ, ассоциированным со сниженным ИМТ у американцев европейского происхождения.

Максимальное количество локусов с признаками отбора найдено у европейцев, жители Восточной Азии имеют наименьшее количество сигналов (предположительно из-за эффекта «бутылочного горлышка») (Speidel et al., 2019).

При исследовании данных Британского биобанка обнаружено 12 сигналов направленного отбора, в том числе находящихся вблизи генов иммунного ответа (*TLR1-6-10*, *HLA*, *IGHG*, *STAT4*, *MUC5B*, *FAM19A5*, *ANXA*), вблизи генов, определяющих пигментацию (*GRM5* и *MC1R*), а также вблизи *LCT* (Palamara et al., 2018). В результате анализа 3195 геномов британского проекта UK10K обнаружены признаки отбора в течение последних 2–3 тыс. лет в локусах МНС, *LCT*, *WDFY4* (активация Т-клеток при вирусных инфекциях), а также в генах, отвечающих за пигментацию кожи и волос (*KITLG*, *OCA2/HERC2*, *ASIP*, *SLC24A4*). Полигенный отбор выявлен по вариантам, предрасполагающим к высокому росту и снижению общего холестерина у обоих полов и к снижению ИМТ у мужчин (Field et al., 2016). Используя этот же метод на данных Британского биобанка W. Song с коллегами (Song et al., 2021) проанализировали сигналы отбора для 870 полигенных признаков, ассоциированных с заболеваниями, и для 15 различных, не связанных с болезнями категорий фенотипических признаков. Показано, что на протяжении последних 2–3 тыс. лет 88 % полигенных признаков подвергались отбору. Наибольшие коэффициенты получены для генов, определяющих быстроту загара и более светлые волосы. Отбор по большинству связанных с заболеваниями локусов, включая ассоциированные с расстройствами аутистического спектра и повышенным уровнем холестерина, был негативным; исключение составили гены предрасположенности к болезни Крона и СДВГ. Для полигенных индексов интеллекта и бессонницы предсказана резкая смена направления адаптации около 133 поколений назад.

На материалах биобанка Японии идентифицировано 29 генетических локусов с признаками направленного отбора (Yasumizu et al., 2020). Максимальная статистическая значимость выявлена для локуса кластера алкогольдегидрогеназы (*ADH*), а также для генов *C1A02A* (связывание ионов металлов), *MYOF* (регенерация клеточных мембран), *GRIA2* (рецептор глутамата) и *ASAP2* (везикулярный транспорт). В этом исследовании подтвердилось также ранее показанное давление отбора в японской популяции на гены *EDAR* и область генов МНС.

Несколько работ были посвящены отдельно изучению эволюции генов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями. При оценке длины гаплотипов, содержащих 588 ОНВ, ассоциированных с десятью воспалительными заболеваниями в европейских популяциях, найден 21 locus с признаками относительно недавнего (в пределах 1200–2600 лет) положительного отбора; при этом отбирались именно ассоциированные с заболеваниями, а не протективные аллели (Raj et al., 2013). В результате сравнения нескольких распространенных мультифакторальных заболеваний и фенотипических признаков по количеству ассоциированных с ними ОНВ, находившихся под положительным отбором, больше всего таких ОНВ обнаружено именно для воспалительных заболеваний. Найденные генетические варианты входят в основном

в молекулярные пути, участвующие в активации Th17 лимфоцитов (*STAT1*, *STAT3*, *STAT5*, *IRF1*, *CSF2*, *IL2*, *IL3*, *IL12A*, *IL2RA*, *SOCS1*) (Raj et al., 2013). На материале Эстонского биобанка (2300 полногеномных сиквенсов) был проведен поиск признаков направленного отбора по 535 локусам, ассоциированным с 21 аутоиммунным заболеванием. Для 153 локусов были выявлены признаки отбора, при этом 29 из них отбирались из-за сцепления с другими вариантами (Pankratov et al., 2022). Наибольшее количество из найденных в этой работе локусов было ассоциировано с активацией лейкоцитов и синтезом цитокинов.

Поиск генетических вариантов, подвергшихся селекции в ходе эволюции, с помощью методов биоинформатики затруднен тем, что значительное количество областей генома, содержащих сигналы направленного отбора, находятся в межгенных областях (Grossman et al., 2013; Yasumizu et al., 2020), для которых в настоящее время невозможно предсказать какую-либо функциональную значимость. В результате нет ответа на вопрос, объясняется это только недостаточным уровнем знаний о некодирующих участках генома или связано с неточностью используемых алгоритмов.

Сравнение геномов ископаемых останков и современных людей

Накопление числа данных о последовательностях ДНК ископаемых останков людей позволяет сравнивать их с генотипами из современных баз данных. Особый интерес представляет сопоставление генотипов людей, проживавших в разное время на одной и той же территории.

При сравнении древних и современных геномов людей из Британии идентифицировано семь локусов с признаками направленного отбора за последние 4500 лет (Mathieson, Terhorst, 2022). Большинство из них связано с уровнем витамина D или кальция. При этом сила отбора по отдельным локусам менялась с течением времени, что позволяет предположить появление каких-то факторов, смягчавших его. Среди 28 проанализированных в работе сложных антропометрических и метаболических признаков свидетельства полигенного отбора были найдены только для пигментации кожи.

В останках 151 человека во временных рядах данных из Северной и Восточной Польши (I–XVIII вв. н.э.) исследовали полиморфные сайты в генах врожденного иммунитета (*SLC11A1*, *MBL2*, *TLR2*, *P2RX7*, *IL10*, *TNFA*), ассоциированных с предрасположенностью к микобактериальным инфекциям (Lewandowska et al., 2018). Анализ ДНК показал большую роль генетического дрейфа в эволюции людей этого региона, однако два ОНВ: rs17235409 транспортера дивалентных катионов *SLC11A1* и rs1800896 интерлейкина *IL10*, имели признаки неслучайной эволюции.

На коллекции из 1013 геномов европейского происхождения периода 10000 лет от мезолита до Средневековья был проведен анализ частоты варианта rs34536443 гена *TYK2*, кодирующего тирозинкиназу, которая участвует в передаче сигнала от цитокиновых рецепторов (Kerner et al., 2021). Для минорного аллеля этого ОНВ ранее была найдена ассоциация с предрасположенностью к тубер-

кулезу. Авторы обнаружили, что данный ОНВ появился вследствие единственного мутационного события во время раннего неолита ~8500 лет назад на Анатолийском полуострове, а затем распространился в Центральную Европу, где его частота сохранялась в пределах 3 % примерно до 5000 лет назад. В бронзовом веке, около 3000 лет назад частота достигла максимума (10 %), а после железного века началось ее резкое снижение до 2.9 %. Наблюдаемые изменения частоты rs34536443 связывают с распространением туберкулеза в Европе. Также был исследован вариант rs1800562 гена-регулятора метаболизма железа *HFE* (Kerner et al., 2021). Максимум его частоты в Европе (около 10 %) был достигнут в Средневековье, а затем она снизилась в Европе в среднем до 4 %.

Еще в одной работе исследованы 827 древних образцов европейского происхождения (с 25000 лет до н. э. до настоящего времени) (Kuijpers et al., 2022). В соответствии с имеющимися данными по полногеномным полигенным индексам наследуемых признаков у европейцев было проведено сравнение геномов на разных временных отрезках. Показано, что после неолита у европейского населения увеличились рост и интеллект, уменьшилась пигментация кожи, при этом увеличился риск ишемической болезни сердца за счет снижающихся концентраций липопротеинов высокой плотности. Выдвинуто предположение, что последний тренд связан с когнитивными функциями, так как вариации уровней липопротеинов коррелируют с интеллектом, обучаемостью и памятью. Для идентификации локусов, подвергавшихся селекции во время эпидемии бубонной чумы в Европе (1347–1351 гг. н. э.), был проведен анализ ассоциаций для генов иммунитета в 206 образцах ДНК, происходящих из захоронений двух разных европейских популяций до, во время и после этой эпидемии: Лондон – ~1000–1250 и 1350–1539 гг., Дания – ~850–1350 и ~1350–1800 гг. (Klunk et al., 2022). Найдено четыре локуса с признаками положительного отбора, общих для британских и датских захоронений: rs2549794, влияющий на сплайсинг мРНК гена *ERAP2*, и три ОНВ в некодирующих областях – rs11571319, rs17473484 и rs1052025. Гены *ERAP1*, *ERAP2*, *LNPEP*, *CTLA4*, *ICOS*, *TICAM2*, *TMED7*, находящиеся вблизи этих ОНВ, дифференциально экспрессируются в макрофагах в ответ на инфекцию *Yersinia pestis*.

Анализ 187 полигенных признаков в трех наборах данных о геноме древнего человека (8000–4200, ~14000–3400 и ~45000–7000 лет назад) показал, что в геномах Ближнего Востока сигналы отбора по генам, определяющим загар, варьировали в зависимости от широты; при этом признаки положительного отбора наблюдаются в регионах низких широт, а отрицательного – в высоких широтах (Song et al., 2021). Сигналы позитивной селекции в этой работе были найдены для локусов 13 заболеваний, включая болезнь Крона, атопический дерматит и периодонтит.

В ходе анализа комбинированной выборки из базы данных «1000 геномов» и 230 останков жителей Евразии, датированных с 6500 по 1000 г. до н. э., максимальный сигнал селекции выявлен вблизи локуса *LCT* (rs4988235) (Mathieson et al., 2015). Два других независимых сигнала, связанных с диетой, найдены вблизи генов *FADS1* (rs174546) и *DHCR7/NADSYN1* (rs7940244). *FADS1* и

FADS2 – десатуразы жирных кислот, участвующие в синтезе длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот из короткоцепочечных предшественников, и вариации в этом локусе связаны с концентрацией жирных кислот в плазме. Наиболее значимый ОНВ локуса (rs174546) ассоциирован также со сниженным уровнем триглицеридов. Кодлируемая геном *DHCR7* 7-дегидрохолестеролредуктаза участвует в метаболизме холестерина и витамина D. Кроме того, направленный отбор был показан для локусов генов иммунитета МНС и *TLR1-6-10*, генов *HERC2* и *SLC45A2*, отвечающих за пигментацию, а также локусов вблизи *ATXN2*, *GRM5* (рецептор глутамата), *ZKSCAN3* (регуляция транскрипции), *SLC22A4* (переносчик органических катионов).

Ограничения такого подхода к анализу направленного отбора у человека состоят в том, что данные из захоронений фрагментарны, а наблюдаемые изменения в геномах могут быть связаны с миграциями населения из разных регионов, где генетический пул формировался в том числе под действием эффектов «бутылочного горлышка» (Kerner et al., 2021) и ассортативного спаривания (Mills, Mathieson, 2022). В исследовании (Marnetto et al., 2022), выполненном на данных эстонского биобанка и банка данных древних геномов Allen Ancient DNA Resource (AADR) V44.3, обнаружено, что в смешанной популяции, сформировавшейся из ранее изолированных популяций пастухов, охотников-собирателей и земледельцев, некоторые фенотипы ассоциированы с носительством специфических для предковых популяций последовательностей в определенных районах генома. Среди прочего: уровни холестерина в крови современных эстонцев положительно коррелируют со сходством их геномов с носителями ямной культуры в областях, ассоциированных с уровнем холестерина. Таким образом, при формировании популяции наблюдаемая разница в частотах аллелей относительно предковой популяции может не говорить о направленном отборе.

Анализ числа потомков у носителей разных фенотипов и генотипов

Помимо изменения распространенности генетических вариантов или фенотипических признаков во времени, о наличии направленного естественного отбора говорит различающееся число потомков у носителей определенных генотипов или признаков. После произошедшего во многих странах демографического перехода, характеризующегося снижением младенческой и детской смертности с одновременным снижением рождаемости, для изучения современного направленного отбора в популяциях человека именно оценка числа потомков является наиболее точным методом. При этом одномоментное исследование в выборках молодых людей не отражает реальное количество потомков, так как наблюдается тенденция к откладыванию рождения первого и, соответственно, последующих детей (Balbo et al., 2013). При обследовании выборки старше 50 лет выпадают из поля зрения умершие или погибшие индивидуумы, которые тем не менее оставили потомков. Поэтому наиболее перспективны долговременные исследования, в особенности позволяющие сравнивать между собой последовательные поколения. Чаще всего для характеристики рождаемости рассматривают общее

количество рожденных в течение репродуктивного периода потомков (ОКП) для женщин старше 45 лет и для мужчин старше 55 лет, возраст рождения первого ребенка у женщин, который демонстрирует сильную обратную корреляцию с ОКП (Tropf et al., 2015; Kong et al., 2017; Sanjak et al., 2018; Архангельский и др., 2020), показатель относительного репродуктивного успеха (число детей индивида, деленное на среднее число детей в популяции) и бездетность.

Демографические и антропометрические исследования

Рождаемость является предметом изучения демографии. Особое внимание на проблемы воспроизводства населения обращено в государствах, совершивших демографический переход, поскольку наблюдающееся падение рождаемости приводит к «старению» населения, уменьшению доли трудоспособных граждан и, как следствие, к снижению темпов экономического роста. Демографы стремятся дать прогноз численности населения и рождаемости, а также найти ее ассоциации с социально-экономическими факторами, что позволило бы государствам регулировать воспроизводство населения. Таким образом, демография по сути изучает ассоциацию фенотипических признаков с естественным отбором в популяции.

Поиск связи рождаемости с показателями дохода, уровня образования, религиозностью и антропометрическими данными дал неоднозначные результаты (табл. 1).

В ряде исследований наблюдалась обратная корреляция числа детей с доходом индивидуумов и домохозяйств (Архангельский и др., 2021; Turner, Robbins, 2023), в некоторых – разнонаправленные корреляции для мужчин и женщин (Fieder, Huber, 2022). Отмечалось также, что при разделении выборки на подгруппы по уровню дохода направление корреляции изменяется (Cohen et al., 2013; Архангельский и др., 2021). Отдельное внимание демография уделяет анализу корреляции рождаемости и уровня образования. В большинстве исследований используемые показатели образования и когнитивных способностей демонстрируют обратную корреляцию с количеством потомков (Beauchamp, 2016; Reeve et al., 2018; Sanjak et al., 2018; Архангельский и др., 2020; Fieder, Huber, 2022) (см. табл. 1). Однако у мужчин уровень образования коррелирует с доходом, за счет этого эффект может меняться (Fieder, Huber, 2022). В ходе опроса 9452 женщин из 27 стран Евросоюза оказалось, что предполагаемое ОКП выше у женщин с более высоким образованием, однако в данном исследовании речь идет о намерениях, а не о фактически рожденных потомках (Testa, 2014).

В антропометрических исследованиях обнаружено медленное изменение некоторых параметров в популяциях. Например, с 1950-х гг. отмечено увеличение на 0.5 % числа случаев фетотазовой диспропорции при родах, что связывают с ослаблением естественного отбора в результате массового применения кесарева сечения (Mitteroecker et al., 2016). Показана положительная корреляция ОКП с фи-

Таблица 1. Описанные корреляции общего числа потомков с демографическими и антропометрическими признаками (если пол не указан – для обоих полов)

Фенотипический признак	Пол	Направление корреляции	Страна	Литературный источник
ИМТ		+	США	Beauchamp, 2016
Уровень образования		–		
Рост	Жен.	–		
ИМТ, вес, обхват талии	Муж.	+	Британия	Sanjak et al., 2018
Уровень образования		–		
Процент жира в организме	Муж.	+		
Кэффициент подвижного интеллекта	Жен.	–		
Рост	Жен.	–		
Доход		–	США	Turner, Robbins, 2023
Доход		–	Россия	Архангельский и др., 2021
Уровень образования	Жен.	–	Россия	Архангельский и др., 2020
Процент жира в организме	Жен.	+	Британия	Arner et al., 2021
Годы обучения		–	США	Fieder, Huber, 2022
Посещение религиозных служб		+		
Уровень образования	Муж.	+		
Доход	Муж.	+		
Доход	Жен.	–		
Кэффициент общей когнитивной способности		–	Азия, Европа и США	Reeve et al., 2018
Рост	Жен.	–	Европа	Byars et al., 2010
Вес		+		
Уровень общего холестерина		–		

зическими характеристиками: весом, ИМТ, процентным содержанием жира и др. (Byars et al., 2010; Beauchamp, 2016; Sanjak et al., 2018; Arner et al., 2021) (см. табл. 1). Современные данные об отборе по росту противоречат полученным на ископаемых образцах: число потомков у женщин отрицательно коррелирует с ростом (Byars et al., 2010; Beauchamp, 2016). Во Фрамингемском исследовании, проведенном на двух последовательных поколениях (Byars et al., 2010), выявлено также снижение уровня общего холестерина и систолического кровяного давления в европейских популяционных выборках.

Однако ОКП зависит от исторической, культурной, экономической и социальной среды (например, доступность средств контрацепции и ухода за детьми) (Barban et al., 2016). В подобных исследованиях часто невозможно установить причинно-следственные связи наблюдаемых явлений и учесть все негенетические факторы, что затрудняет использование полученных данных для целей планирования и регулирования рождаемости. В связи с этим выдвигаются предложения об интеграции генетических и демографических исследований (Hugh-Jones, Abdellaoui, 2022).

Анализ ассоциации рождаемости с генетическими маркерами

Общее число детей индивидуума имеет одну из самых высоких степеней полигенности среди всех признаков (Mathieson et al., 2023). При этом наследуемость ОКП в разных исследованиях оценивается в пределах 14–46 % (Barban et al., 2016). В выборках женщин Великобритании и Нидерландов до 10 % дисперсии ОКП определяют распространенные генетические варианты (Tropf et al., 2015). Основной способ оценки влияния генотипа на рождаемость – полногеномный анализ ассоциации показате-

лей рождаемости в выборках современных людей. Результаты таких исследований приведены в табл. 2 и 3.

Метаанализ исследований полногеномных ассоциаций ОКП (343072 человека) выявил три основных локуса: rs10908474 (вблизи генов *SLC27A3* и *GATAD2B*), rs13161115 (между генами *EFNA5* и *FBXL17*) и rs2415984 в интроне гена длинной межгенной некодирующей РНК *LINC00871* (максимальный сигнал). Дополнительное исследование выявило локус вблизи rs2415984, содержащий гены *ARHGAP27*, *PLEKHM1* и *MIR4315-1*. Анализ потенциальной функциональной значимости этих вариантов показал неравновесие по сцеплению rs13161115 с сайтом метилирования вблизи гена *EFNA5* (Barban et al., 2016) (см. табл. 2). Для найденных в этом исследовании локусов, ассоциированных с возрастом рождения первого потомка, получена обратная корреляция с уровнем образования, а для полигенного индекса ОКП – обратная корреляция с количеством лет обучения (см. табл. 3). Большинство обнаруженных в вышеописанном метаанализе корреляций для полигенных индексов ОКП и возраста рождения первого ребенка относятся к поведенческим и репродуктивным фенотипам.

В ходе недавно проведенного поиска полногеномных ассоциаций ОКП и бездетности на выборке из 785 604 человек европейского происхождения найдено 43 геномных локуса, ассоциированных со сроками полового созревания, возрастом при рождении первого ребенка, регуляцией половых гормонов, эндометриозом и возрастом наступления менопаузы (Mathieson et al., 2023) (см. табл. 2). Среди них 28 были общими для мужчин и женщин и шесть пол-специфичными для ОКП, а девять, включая один пол-специфичный, были ассоциированы с бездетностью. Вариант rs12949256, p.Ala117Thr в *ARHGAP27* был связан с более высоким ОКП, но более коротким репродуктив-

Таблица 2. Полногеномные ассоциации, выявленные для общего количества потомков индивида (если пол не указан – для обоих полов)

Генетический локус и его функциональная значимость	Ассоциированный с близлежащими генами фенотип, согласно https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/	Пол	Литературный источник
<i>SLC27A3</i> , <i>GATAD2B</i> ; метаболизм липидов, транскрипционный репрессор	Аутизм, умственная отсталость		Barban et al., 2016
<i>EFNA5</i> , <i>FBXL17</i> ; развитие центральной нервной системы, рост кровеносных сосудов	Дегенеративное заболевание нервной системы	Муж.	
<i>LINC00871</i> (<i>ARHGAP27</i> , <i>PLEKHM1</i> и <i>MIR4315-1</i>); эндоцитоз, везикулярный транспорт			
<i>MC1R</i> ; рецептор меланокортина 1	Пигментация волос		Mathieson et al., 2023
<i>FADS1/2</i> ; ферменты синтеза жирных кислот	Уровень триглицеридов сыворотки крови		
<i>ARHGAP27</i> ; клатрин-опосредованный эндоцитоз			
<i>PLEKHM1</i> ; везикулярный транспорт	Аутосомно-рецессивный остеопетроз 6-го типа		
<i>PIK3IP1</i> ; регулятор клеточного цикла	Ингибирование активации Т-клеток		
<i>ZFP82</i> ; регулятор транскрипции	Супрессия опухолей		
<i>LRP4</i> ; регулятор сигнального пути WNT	Синдром Сенани–Ленца		
<i>GLDN</i> ; формирование периферических нейронов	Летальный синдром врожденной контрактуры		
<i>RPS11</i> ; белок рибосомального комплекса			
<i>PGGHG</i> ; метаболизм углеводов			

Таблица 3. Полигенные ассоциации, найденные для общего количества потомков (если пол не указан – для обоих полов)

Полигенный признак	Направление корреляции с ОКП	Пол	Литературный источник
Риск СДВГ	+		Demontis et al., 2019
PolyEduc – полигенный индекс предрасположенности к образованию	–	Муж.	Fieder, Huber, 2022
POLYEDU – полигенный индекс предрасположенности к образованию	–		Kong et al., 2017
Рост	+	Муж.	Song et al., 2021
Цвет кожи	+	Муж.	
Высокие умственные способности	–		
Доход	–		Hugh-Jones, Abdellaoui, 2022
Уровень образования	–		
Риск СДВГ, депрессивного расстройства	+		
Риск ишемической болезни сердца	+		
ИМТ	+		
Экстраверсия	+		
Число лет обучения	–		Barban et al., 2016
Риск расстройства аутичного спектра	–		

ным периодом. Кодирующие варианты, ассоциированные с ОКП, найдены в генах *PIK3IP1* (rs2040533, p. Thr251Ser), *ZFP82* (rs17206365, p. Leu59Met), *LRP4* (rs6485702, p. Ile1086Val). Сравнение с данными, полученными на ископаемых останках европейцев (Mathieson et al., 2015) показало, что в локусе *FADS1/2* (биосинтез липидов ω -3 и ω -6) направленный отбор продолжается на протяжении нескольких тысяч лет. Обнаружена неизвестная пока роль гена рецептора меланокортина 1 (*MC1R*) в репродуктивной биологии. Его влияние на число потомков сильнее у женщин. Несмотря на то что варианты этого гена определяют ~73 % наследуемости рыжего цвета волос, фенотипически рыжий цвет в исследованной выборке не был ассоциирован с ОКП. После исключения из анализа рыжеволосых женщин его эффект на число потомков в Британском биобанке сохранялся. Также не обнаружено связи между эффектами конкретных ОНВ на цвет волос и на ОКП. Интронный инсерционно/делеционный полиморфизм экспрессирующегося в мозге гена *CADM2* показал максимальную ассоциацию с бездетностью; для этого гена, кодирующего молекулу клеточной адгезии, ранее выявлены сильный сигнал балансирующего отбора и ассоциация с рискованным поведением (Boutwell et al., 2017). Специфичную для женщин ассоциацию с бездетностью выявили для гена регулятора транскрипции *PPP3R1* (Mathieson et al., 2023). Полученные результаты подтверждены на выборке 34367 женщин FinnGen для 35 найденных локусов (Mathieson et al., 2023). Ни один из идентифицированных в этом исследовании сигналов не продемонстрировал значимых полногеномных ассоциаций с уровнем образования, посещаемостью церкви или индексами социальной депривации. При оценке потенциальной функциональной значимости найденных вариантов было показано, что значительная часть сигналов современного направленного отбора относится к гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, регулирующей фертильность и репродуктивное старение.

Несколько работ посвящено отдельно изучению связи уровня образования с числом потомков. На выборке 129808 исландцев, рожденных в период 1910–1990 гг., полигенный индекс уровня образования POLYEDU отрицательно коррелировал с ОКП, при этом отмечено постепенное его снижение в ряду наблюдаемых поколений (Kong et al., 2017). В частности, показано увеличение частоты варианта rs62056842 в интроне экспрессирующегося в клетках нервной системы гена *MAPT*, ассоциированного с пониженным уровнем образования. При исключении из анализа детей, рожденных матерями в возрасте 21 года или младше (18 % всех детей в выборке), и детей, рожденных мужчинами в возрасте 22 лет или младше (13 %), корреляция пропала (Kong et al., 2017).

Еще в одном исследовании показана пограничная по величине обратная корреляция ОКП с полигенным индексом уровня образования для мужчин, при этом количество детей значительно положительно регрессировало при взаимодействии заработной платы и полигенного индекса PolyEduc, что говорит о положительной связи заработной платы и количества детей у мужчин с более высокой генетической предрасположенностью к высшему образованию (Fieder, Huber, 2022). В ходе анализа ассоциации полигенных индексов фертильности с 33 полигенными признаками в двух поколениях европейцев из Британского биобанка (348595 человек европейского происхождения, с учетом числа сиблингов и числа потомков) полигенные показатели, предсказывающие более высокие доходы и уровень образования, коррелировали со сниженной рождаемостью. Полигенные индексы риска СДВГ, депрессивного расстройства и ишемической болезни сердца, а также более высокий ИМТ и экстраверсия, наоборот, предсказывают большее число потомков (Hugh-Jones, Abdellaoui, 2022). В исследовании было показано, что образовательный уровень, риск СДВГ и депрессивного расстройства отбираются среди молодых матерей (возраст рождения первого ребенка до 22 лет), но отбор имеет

обратное направление среди более старших. Несколько полигенных оценок антропометрических показателей, напротив, отбираются только среди матерей старшего возраста. При этом наибольший по размеру изученной выборки анализ (Mathieson et al., 2023) не выявил отбора против уровня образования.

В современном обществе с ОКП из 15 выделенных категорий генов, определяющих фенотипические признаки, коррелируют гены, отвечающие за метаболизм, особенности питания, психиатрические характеристики, дерматологические признаки (только у мужчин), социальное познание и репродукцию (Song et al., 2021).

Положительная корреляция полигенных индексов риска СДВГ и фертильности была найдена также при сравнении выборки 20 183 человек с диагностированным СДВГ и контрольной выборки, состоящей из 35 191 жителя Европы и США (Demontis et al., 2019).

Ограничение метода анализа полногеномных ассоциаций состоит в том, что он позволяет обнаружить только генетический локус, а не конкретный ген или полиморфный сайт, ассоциированный с определенным признаком. Как и при биоинформационном анализе, существенная часть ассоциаций попадает в межгенные области и не всегда может быть интерпретирована. Много споров вызывает стратификация исследуемых выборок, которая может существенно влиять на полученные результаты (Sohail et al., 2019; Mills, Mathieson, 2022). Исследователи подчеркивают неслучайное формирование когорты, так как само согласие на участие в исследовании коррелирует, например, с уровнем образования не только в часто используемой американской коммерческой выборке 23andMe, но и в Британском биобанке (Mills, Mathieson, 2022; Schork et al., 2022). Показано, что метаанализ небольших локальных выборок европейцев может дать неверные результаты по причине разной доли предковых популяций пастухов, охотников-собирателей и земледельцев, участвовавших в формировании современного населения Европы в разных регионах. При обследовании больших популяций, расселенных в разных климатических районах, необходимо учитывать влияние климатических факторов на фенотип. На территории Великобритании отмечена географическая кластеризация генетических вариантов, влияющих на сложные признаки, включая аллели, ассоциированные с уровнем образования, что предполагает влияние демографических факторов на корреляцию между генами и окружающей средой (Abdellaoui et al., 2019). Большинство исследований по поиску полногеномных ассоциаций проведено на выборках европейского происхождения, поэтому полученные выводы не могут быть автоматически экстраполированы на человечество в целом. Кроме того, количество выборок, достаточных по размеру для получения статистически значимых результатов, ограничено.

Анализ частот генетических вариантов в последовательности близких поколений

Направление отбора можно оценивать, сравнивая генотипы людей близко расположенных поколений, рожденных в одной и той же популяции в периоды, примыкающие к значимым природным, социально-экономическим или политическим событиям в регионе их рождения. Разница в

частотах аллелей при этом может отражать повышенную перинатальную, пренатальную и младенческую смертность либо разницу в числе потомков у населения репродуктивного возраста с разными генотипами в период изучаемых событий.

Подобная работа сделана на основании данных Британского биобанка (Wu et al., 2022). Был выполнен поиск полногеномных ассоциаций уровня младенческой смертности в зависимости от места и года рождения. В возрастных когортах, родившихся между 1936 и 1970 гг. на территории Англии и Уэльса, наблюдалось снижение младенческой смертности со всплесками в период Второй мировой войны. Найдено несколько значимых локусов, включая миссенс-вариант rs1446585 гена *R3HDM1* вблизи гена *LCT* и миссенс-вариант rs5743618 гена *TLR1*, а также rs2852853 в интроне гена 7-дегидрохолестеролредуктазы *DHCR7* (метаболизм витамина D), rs9944197 в интроне гена рибосомного белка *EFL1* и межгенный rs10521293. Авторы особенно заинтересовали локусы *LCT* и *TLR1/6/10*, для которых ранее выявлен отбор среди европейцев (Mathieson et al., 2015). Частота этих аллелей не различалась по годам рождения в регионах с низкой младенческой смертностью, но различалась в регионах с высокой. Максимум разницы приходился на 1942 г. (спустя год после максимума германских бомбардировок), но плотность бомбардировок по регионам не совпадала с уровнем младенческой смертности, поэтому авторы связывают наблюдаемый эффект с тяжелыми жизненными условиями и дефицитом продуктов.

В недавно опубликованной нами работе (Mikhailova et al., 2022) сравнивались частоты аллелей некоторых распространенных генетических вариантов, для которых ранее была показана ассоциация со стрессоустойчивостью и стресс-индуцированными расстройствами, в выборках 14–17-летних подростков, рожденных до, во время и после социально-экономического кризиса 1990-х гг. в России и обучавшихся в одних и тех же школах в типичном промышленном районе г. Новосибирска. Обнаружено статистически значимое повышение частот протективного против стресса варианта rs4680 G гена *COMT* и длинных (7R+8R) тандемных повторов в экзоне 3 гена *DRD4*. Оба эти гена относятся к дофаминергической системе регуляции. Предполагается, что в условиях продолжительного социального стресса носители определенных генотипов оставили больше потомков благодаря лучшей адаптации к условиям социально-экономической депривации, так как известно, что социальный стресс влияет на рождаемость.

Ограничение таких работ состоит в том, что локальные по времени изменения в частотах аллелей могут не влиять на общий генетический пул популяции, особенно в связи с падением рождаемости в популяциях в периоды значимых деструктивных событий. Кроме того, сложно учесть все факторы, которые потенциально могли вызвать изменение частот аллелей.

Заключение

Таким образом, несмотря на ограничения каждого подхода, а также недостаточность информации о признаках направленного отбора в африканских и азиатских популяциях, найдены несколько десятков генетических вариан-

тов и ряд полигенных признаков, подвергавшихся отбору в ходе эволюции человека. Выявлены генетические локусы и фенотипические признаки, вектор направленного отбора по которым неизменен на протяжении от неолита до нашего времени, хотя интенсивность отбора изменяется (*LCT*, *FAD1/2*). Для некоторых генетических вариантов направление отбора изменялось, вероятно, в результате столкновения с патогенами (rs34536443 гена *ТУК2*). В современных популяциях отмечен разворот направленного отбора относительно предшествующей эволюции для полигенных индексов роста у женщин и ИМТ у мужчин. Для значительного числа генетических вариантов, демонстрирующих в современных исследованиях ассоциацию с воспалительными заболеваниями (включая болезнь Крона и атопический дерматит), отмечен позитивный направленный отбор в прошлом, однако не ясно, находятся ли эти варианты под давлением отбора сейчас или наблюдающееся соотношение генотипов уже является результатом балансирующего отбора вследствие антагонистической плейотропии. Противоречивые данные получены для отбора по относительно недавно появившимся полигенным признакам дохода и уровня образования. Показано, что механизмы действия естественного отбора в популяциях человека изменились, а мишенями селекции в большей степени, чем в предыдущие века, становятся гены, отвечающие за социальную адаптацию и поведенческие фенотипы. Например, наблюдаемая несколькими исследователями позитивная ассоциация полигенного индекса СДВГ с фертильностью свидетельствует об отборе по этому фенотипу в современных популяциях.

Список литературы / References

- Архангельский В.Н., Шульгин С.Г., Зинькина Ю.В. Репродуктивное поведение российских женщин в зависимости от образовательного статуса. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Социология*. 2020;20(3):546-559. DOI 10.22363/2313-2272-2020-20-3-546-559.
- [Arkhangelskiy V.N., Shulgin S.G., Zinkina Yu.V. Reproductive behavior of Russian women as depending on their level of education. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhy Narodov. Seriya: Sotsiologiya = RUDN Journal of Sociology*. 2020;20(3):546-559. DOI 10.22363/2313-2272-2020-20-3-546-559. (in Russian)]
- Архангельский В.Н., Ростовская Т.К., Васильева Е.Н. Влияние уровня жизни на репродуктивное поведение россиян: гендерный аспект. *Женщина в рос. обществе*. 2021; Спец. вып.:3-24. DOI 10.21064/WinRS.2021.0.1.
- [Arkhangelskiy V.N., Rostovskaya T.K., Vasilieva E.N. Influence of the standard of living on the reproductive behavior of Russians: gender aspect. *Zhenshchina v Rossiyskom Obshchestve = Woman in Russian Society*. 2021;Spec.iss.:3-24. DOI 10.21064/WinRS.2021.0.1. (in Russian)]
- Abdellaoui A., Hugh-Jones D., Yengo L., Kemper K.E., Nivard M.G., Veul L., Holtz Y., Zietsch B.P., Frayling T.M., Wray N.R., Yang J., Verweij K.J.H., Visscher P.M. Genetic correlates of social stratification in Great Britain. *Nat. Hum. Behav.* 2019;3(12):1332-1342. DOI 10.1038/s41562-019-0757-5.
- Abondio P., Cilli E., Luiselli D. Inferring signatures of positive selection in whole-genome sequencing data: an overview of haplotype-based methods. *Genes*. 2022;13(5):926. DOI 10.3390/genes13050926.
- Arner A.M., Grogan K.E., Grabowski M., Reyes-Centeno H., Perry G.H. Patterns of recent natural selection on genetic loci associated with sexually differentiated human body size and shape phenotypes. *PLoS Genet.* 2021;17(6):e1009562. DOI 10.1371/journal.pgen.1009562.
- Balbo N., Billari F.C., Mills M. Fertility in advanced societies: a review of research: La fécondité dans les sociétés avancées: un examen des recherches. *Eur. J. Popul.* 2013;29(1):1-38. DOI 10.1007/s10680-012-9277-y.
- Barban N., Jansen R., de Vlaming R., Vaez A., Mandemakers J.J., Tropf F.C., Shen X., Wilson J.F., Chasman D.I., Nolte I.M., ... Lee J.J., Benjamin D.J., Cesarini D., Koellinger P.D., den Hoed M., Snieder H., Mills M.C. Genome-wide analysis identifies 12 loci influencing human reproductive behavior. *Nat. Genet.* 2016;48(12):1462-1472. DOI 10.1038/ng.3698.
- Beauchamp J.P. Genetic evidence for natural selection in humans in the contemporary United States. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113(28):7774-7779. DOI 10.1073/pnas.1600398113.
- Boutwell B., Hinds D.; 23andMe Research Team; Tielbeek J., Ong K.K., Day F.R., Perry J.R.B. Replication and characterization of *CADM2* and *MSRA* genes on human behavior. *Heliyon*. 2017;3(7):e00349. DOI 10.1016/j.heliyon.2017.e00349.
- Byars S.G., Ewbank D., Govindaraju D.R., Stearns S.C. Colloquium papers: natural selection in a contemporary human population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(Suppl.1):1787-1792. DOI 10.1073/pnas.0906199106.
- Charpin D., Gouitaa M. Why is the prevalence of allergic diseases increasing? A critical assessment of some classical risk factors. *Mediators Inflamm.* 2001;10(6):292-294. DOI 10.1080/09629350152700920.
- Cohen A., Dehejia R., Romanov D. Financial incentives and fertility. *Rev. Econ. Stat.* 2013;95(1):1-20. DOI 10.1162/REST_a_00342.
- Demontis D., Walters R.K., Martin J., Mattheisen M., Als T.D., Agerbo E., Baldursson G., Belliveau R., Bybjerg-Grauholm J., Bækvad-Hansen M., ... Werge T., Mors O., Mortensen P.B., Daly M.J., Faraone S.V., Børglum A.D., Neale B.M. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat. Genet.* 2019;51(1):63-75. DOI 10.1038/s41588-018-0269-7.
- Fieder M., Huber S. Contemporary selection pressures in modern societies? Which factors best explain variance in human reproduction and mating? *Evol. Hum. Behav.* 2022;43(1):16-25. DOI 10.1016/j.evolhumbehav.2021.08.001.
- Field Y., Boyle E.A., Telis N., Gao Z., Gaulton K.J., Golan D., Yengo L., Rocheleau G., Froguel P., McCarthy M.I., Pritchard J.K. Detection of human adaptation during the past 2000 years. *Science*. 2016;354(6313):760-764. DOI 10.1126/science.aag0776.
- Grossman S.R., Andersen K.G., Shlyakhter I., Tabrizi S., Winnicki S., Yen A., Park D.J., Griesemer D., Karlsson E.K., Wong S.H., Cabili M., Adegbola R.A., Bamezai R.N., Hill A.V., Vannberg F.O., Rinn J.L.; 1000 Genomes Project; Lander E.S., Schaffner S.F., Sabeti P.C. Identifying recent adaptations in large-scale genomic data. *Cell*. 2013;152(4):703-713. DOI 10.1016/j.cell.2013.01.035.
- Hugh-Jones D., Abdellaoui A. Human capital mediates natural selection in contemporary humans. *Behav. Genet.* 2022;52(4-5):205-234. DOI 10.1007/s10519-022-10107-w.
- Kerner G., Laval G., Patin E., Boisson-Dupuis S., Abel L., Casanova J.L., Quintana-Murci L. Human ancient DNA analyses reveal the high burden of tuberculosis in Europeans over the last 2,000 years. *Am. J. Hum. Genet.* 2021;108(3):517-524. DOI 10.1016/j.ajhg.2021.02.009.
- Klunk J., Vilgalys T.P., Demeure C.E., Cheng X., Shiratori M., Madej J., Beau R., Elli D., Patino M.I., Redfern R., DeWitte S.N., Gamble J.A., Boldsen J.L., Carmichael A., Varlik N., Eaton K., Grenier J.C., Golding G.B., Devault A., Rouillard J.M., Yotova V., Sindeaux R., Ye C.J., Bikaran M., Dumaine A., Brinkworth J.F., Missiakas D., Rouleau G.A., Steinrücken M., Pizarro-Cerdá J., Poinar H.N., Barreiro L.B. Evolution of immune genes is associated with the Black Death. *Nature*. 2022;611(7935):312-319. DOI 10.1038/s41586-022-05349-x.
- Kong A., Frigge M.L., Thorleifsson G., Stefansson H., Young A.I., Zink F., Jonsdottir G.A., Okbay A., Sulem P., Masson G., Gudbjartsson D.F., Helgason A., Bjornsdottir G., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. Selection against variants in the genome associated with

- educational attainment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114(5): E727-E732. DOI 10.1073/pnas.1612113114.
- Kuijpers Y., Domínguez-Andrés J., Bakker O.B., Gupta M.K., Grasshoff M., Xu C.J., Joosten L.A.B., Bertranpetit J., Netea M.G., Li Y. Evolutionary trajectories of complex traits in European populations of modern humans. *Front. Genet.* 2022;13:833190. DOI 10.3389/fgene.2022.833190.
- Lewandowska M., Jędrychowska-Dańska K., Płoszaj T., Witas P., Zamerska A., Mańkowska-Pliszka H., Witas H.W. Searching for signals of recent natural selection in genes of the innate immune response – ancient DNA study. *Infect. Genet. Evol.* 2018;63:62-72. DOI 10.1016/j.meegid.2018.05.008.
- Marnetto D., Pankratov V., Mondal M., Montinaro F., Pärna K., Valini L., Molinaro L., Saag L., Loog L., Montagnese S., Costa R.; Estonian Biobank Research Team; Metspalu M., Eriksson A., Paganini L. Ancestral genomic contributions to complex traits in contemporary Europeans. *Curr. Biol.* 2022;32(6):1412-1419.e3. DOI 10.1016/j.cub.2022.01.046.
- Mathieson I., Terhorst J. Direct detection of natural selection in Bronze Age Britain. *Genome Res.* 2022;32(11-12):2057-2067. DOI 10.1101/gr.276862.122.
- Mathieson I., Lazaridis I., Rohland N., Mallick S., Patterson N., Roodenberg S.A., Harney E., Stewardson K., Fernandes D., Novak M., Sirak K., Gamba C., Jones E.R., Llamas B., Dryomov S., Pickrell J., Arsuaga J.L., de Castro J.M., Carbonell E., Gerritsen F., Khokhlov A., Kuznetsov P., Lozano M., Meller H., Mochalov O., Moiseyev V., Guerra M.A., Roodenberg J., Vergès J.M., Krause J., Cooper A., Alt K.W., Brown D., Anthony D., Lalueza-Fox C., Haak W., Pinhasi R., Reich D. Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature.* 2015;528(7583):499-503. DOI 10.1038/nature16152.
- Mathieson I., Day F.R., Barban N., Tropf F.C., Brazel D.M.; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Vaez A., van Zuydam N., Bitarello B.D., ... Zhao W., Zhao Y., Snieder H., den Hoed M., Ong K.K., Mills M.C., Perry J.R.B. Genome-wide analysis identifies genetic effects on reproductive success and ongoing natural selection at the FADS locus. *Nat. Hum. Behav.* 2023;7(5):790-801. DOI 10.1038/s41562-023-01528-6.
- Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Yushkevich E.A., Bairqdar A., Anisimenko M.S., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Orlov P.S. Prevalence of common alleles of some stress resilience genes among adolescents born in different periods relative to the socioeconomic crisis of the 1990s in Russia. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022;45(1):51-65. DOI 10.3390/cimb45010004.
- Mills M.C., Mathieson I. The challenge of detecting recent natural selection in human populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022; 119(15):e2203237119. DOI 10.1073/pnas.2203237119.
- Mitteroecker P., Huttegger S.M., Fischer B., Pavlicev M. Cliff-edge model of obstetric selection in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113(51):14680-14685. DOI 10.1073/pnas.1612410113.
- Palamara P.F., Terhorst J., Song Y.S., Price A.L. High-throughput inference of pairwise coalescence times identifies signals of selection and enriched disease heritability. *Nat. Genet.* 2018;50(9):1311-1317. DOI 10.1038/s41588-018-0177-x.
- Pankratov V., Yunusbaeva M., Ryakhovskiy S., Zarodniuk M.; Estonian Biobank Research Team; Yunusbayev B. Prioritizing autoimmunity risk variants for functional analyses by fine-mapping mutations under natural selection. *Nat. Commun.* 2022;13(1):7069. DOI 10.1038/s41467-022-34461-9.
- Raj T., Kuchroo M., Replogle J.M., Raychaudhuri S., Stranger B.E., De Jager P.L. Common risk alleles for inflammatory diseases are targets of recent positive selection. *Am. J. Hum. Genet.* 2013;92(4): 517-529. DOI 10.1016/j.ajhg.2013.03.001.
- Reeve C.L., Heeney M.D., Woodley of Menie M.A. A systematic review of the state of literature relating parental general cognitive ability and number of offspring. *Pers. Individ. Differ.* 2018;134:107-118. DOI 10.1016/j.paid.2018.05.036.
- Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(2):12. DOI 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Sanjak J.S., Sidorenko J., Robinson M.R., Thornton K.R., Visscher P.M. Evidence of directional and stabilizing selection in contemporary humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(1):151-156. DOI 10.1073/pnas.1707227114.
- Schork A.J., Peterson R.E., Dahl A., Cai N., Kendler K.S. Indirect paths from genetics to education. *Nat. Genet.* 2022;54(4):372-373. DOI 10.1038/s41588-021-00999-5.
- Sohail M., Maier R.M., Ganna A., Bloemendal A., Martin A.R., Turchin M.C., Chiang C.W., Hirschhorn J., Daly M.J., Patterson N., Neale B., Mathieson I., Reich D., Sunyaev S.R. Polygenic adaptation on height is overestimated due to uncorrected stratification in genome-wide association studies. *eLife.* 2019;8:e39702. DOI 10.7554/eLife.39702.
- Song W., Shi Y., Wang W., Pan W., Qian W., Yu S., Zhao M., Lin G.N. A selection pressure landscape for 870 human polygenic traits. *Nat. Hum. Behav.* 2021;5(12):1731-1743. DOI 10.1038/s41562-021-01231-4.
- Speidel L., Forest M., Shi S., Myers S.R. A method for genome-wide genealogy estimation for thousands of samples. *Nat. Genet.* 2019; 51(9):1321-1329. DOI 10.1038/s41588-019-0484-x.
- Suvorov A. Population numbers and reproductive health. *Endocrinology.* 2021;162(11):bqab154. DOI 10.1210/endo/bqab154.
- Testa M.R. On the positive correlation between education and fertility intentions in Europe: individual- and country-level evidence. *Adv. Life Course Res.* 2014;21:28-42. DOI 10.1016/j.alcr.2014.01.005.
- Tropf F.C., Stulp G., Barban N., Visscher P.M., Yang J., Snieder H., Mills M.C. Human fertility, molecular genetics, and natural selection in modern societies. *PLoS One.* 2015;10(6):e0126821. DOI 10.1371/journal.pone.0126821.
- Turner N., Robbins K. Association between county-level natality and income in the US, 2000–2020. *JAMA Pediatr.* 2023;177(2):198-202. DOI 10.1001/jamapediatrics.2022.4814.
- Wolf E., Sonenklar N., Schefft M., Haskell H., James J. Is there evidence of ADHD overdiagnosis in children? *Am. Fam. Physician.* 2023;107(3):292-296.
- Wu Y., Furuya S., Wang Z., Nobles J.E., Fletcher J.M., Lu Q. GWAS on birth year infant mortality rates provides evidence of recent natural selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022;119(12):e2117312119. DOI 10.1073/pnas.2117312119.
- Yasumizu Y., Sakaue S., Konuma T., Suzuki K., Matsuda K., Murakami Y., Kubo M., Palamara P.F., Kamatani Y., Okada Y. Genome-wide natural selection signatures are linked to genetic risk of modern phenotypes in the Japanese population. *Mol. Biol. Evol.* 2020; 37(5):1306-1316. DOI 10.1093/molbev/msaa005.
- Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Res.* 2022;15(5):778-790. DOI 10.1002/aur.2696.

ORCID ID

S.V. Mikhailova orcid.org/0000-0002-0897-5473

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-28-00866.**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 29.04.2023. После доработки 03.07.2023. Принята к публикации 03.07.2023.