







DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-3

УДК 575.113.2

Анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина и гамма-аминомасляной кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа

О.В. Кочетова^{1,2} , Д.Ш. Авзалетдинова² , Г.Ф. Корытина^{1,2} ,
Т.В. Викторова² 

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, г. Уфа, Российская Федерация
Автор для переписки: О.В. Кочетова (Olga_mk78@mail.ru)

Резюме

Актуальность: СД2 одно из наиболее распространенных заболеваний 21 века. СД2 имеет многофакторную природу, в его этиологии ведущую роль играют такие факторы, как возраст и ожирение, а также генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмом ряда генов. **Цель исследования:** Анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTRD* rs674386, *HTR1F* rs56398417, *HTR2A* rs6313, *HTR3A* rs1062613, *HTR2C* rs6318, гена рецептора гамма-аминомасляной кислоты *GABRA2* rs279845, среди больных СД2, проживающих в РБ. **Материалы и методы:** Образцы ДНК включали группу больных СД2 691 человек и контроль 1096 человек. Исследование полиморфных маркеров проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) TaqMan. **Результаты:** В результате изучения 6 полиморфных локусов генов нейротрансмиттерной системы были выявлены протективные маркеры, включающие генотипы СТ и СС полиморфного локуса rs1062613 гена *HTR3A* ($OR=0,73$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,0007$) и генотипы риска GC и СС полиморфного локуса rs6318 гена *HTR2C* ($OR=2,21$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,0045$) среди женщин, генотип СС является рискованным и среди мужчин ($OR=4,05$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,0045$). Мультилокусный анализ комбинаций генотипов и аллелей выявил пять сочетаний повышенного и пониженного риска развития СД2. Наиболее значимая ассоциация была выявлена для комбинации *HTR3A* rs1062613 аллель С+*HTR2A* rs6313 аллель А+*HTRD* rs674386 аллель А+*HTR1F* rs55639841 генотип СС ($OR=1,74$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,0004$). Проведенный анализ ROC кривых показал, что исследуемые локусы *HTRD* rs674386, *HTR1F* rs56398417, *HTR3A* rs1062613, *GABRA2* rs279845 и такие переменные как пол, возраст обследуемых и уровень ИМТ, включенные в построение модели расчета риска, могут предсказывать развитие СД2 с чувствительностью 79,0% и специфичностью 75,0%, площадь под кривой АUC составила 83,40% (95% CI 83,50-87,40). **Заключение:** Полученные результаты могут свидетельствовать о высоком уровне прогностической значимости полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерной системы в оценке предрасположенности к риску СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; нейротрансмиттерная система; рецепторы серотонина; рецептор гамма-аминомасляной кислоты

Для цитирования: Кочетова ОВ, Авзалетдинова ДШ, Кoryтина ГФ, и др. Анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина и гамма-аминомасляной кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(3): 322-332. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-3

Analysis of polymorphic variants of serotonin and gamma-aminobutyric acid receptor genes in patients with type 2 diabetes mellitus

Olga V. Kochetova^{1,2} , Diana Sh. Avzaletdinova² , Gulnaz F. Korytina^{1,2} ,
Tatiana V. Viktorova² 

¹ Ufa Scientific Center, RAS,

71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University,

3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Corresponding author: Olga V. Kochetova (Olga_mk78@mail.ru)

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an expanding global health problem of the 21st century. There has been a global increase in the number of patients with T2DM. It has established a strong association of obesity and age with T2DM. **The aim of the study:** To analyze polymorphic variants of the serotonin receptor genes *HTRD* rs674386, *HTR1F* rs56398417, *HTR2A* rs6313, *HTR3A* rs1062613, *HTR2C* rs6318, the gamma-aminobutyric acid receptor gene *GABRA2* rs279845, in patients with type 2 diabetes living in the Republic of Bashkortostan. **Materials and methods:** DNA samples included a group of patients with T2DM – 691 individuals and control – 1096 individuals. The study of polymorphic markers was carried out using the polymerase chain reaction (PCR) TaqMan. **Results:** As a result of the study of 6 polymorphic loci of the genes of the neurotransmitter system, protective markers were identified, including the CT and CC genotypes of the rs1062613 polymorphic locus of the *HTR3A* gene (OR=0.73, P_{cor_FDR}=0.0007) and the GC and CC risk genotypes of the rs6318 polymorphic locus of the *HTR2C* gene (OR=2.21, P_{cor_FDR} =0.0045) among women, the CC genotype is also at risk among men (R=4.05, P_{cor_FDR}=0.0045). Multilocus analysis of combinations of genotypes and alleles revealed five combinations of increased and decreased risk of developing T2DM. The most significant association was found for the combination of *HTR3A* rs1062613 allele C + *HTR2A* rs6313 allele A + *HTRD* rs674386 allele A + *HTR1F* rs55639841 CC genotype (OR=1.74, P_{cor_FDR}=0.0004). The analysis of ROC curves showed that the studied loci *HTRD* rs674386, *HTR1F* rs56398417, *HTR3A* rs1062613, *GABRA2* rs279845 and variables such as gender, age of the subjects and the level of BMI included in the construction of the risk calculation model can predict the development of T2DM with a sensitivity of 79.0% and a specificity of 75.0%, the area under the AUC curve was 83.40% (95% CI 83.50-87.40). **Conclusion:** The results obtained may indicate a high level of prognostic significance of polymorphic variants of the genes of the neurotransmitter system in the formation of predisposition to T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; neurotransmitter system; serotonin receptors; gamma-aminobutyric acid receptor

For citation: Kochetova OV, Avzaletdinova DSh, Korytina GF, et al. Analysis of polymorphic variants of serotonin and gamma-aminobutyric acid receptor genes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(3):322-332. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-3

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является метаболическим заболеванием, характеризующимся повышенным содержанием глюкозы в крови, его развитие обусловлено формированием резистентности инсулину [1]. Распространенность СД2 увеличивается во всем мире, приводя к снижению качества жизни и преждевременной смерти [1]. Основываясь на концепции психобиосоциальной модели патогенеза СД2 и рассматривая образ жизни в качестве триггерного фактора формирования СД2, актуальным и целесообразным представляется изучение нейротрансмиттеров при развитии СД2. Одним из нейромедиаторов центральной нервной системы является серотонин (5-НТ), который принимает участие в регуляции сложного поведения, например, такого как агрессия и контроль аппетита [2]. Серотонин встречается в организме в двух разных пулах, один в центральной нервной системе и другой в периферических тканях. Примерно 90% всего 5-НТ, присутствующего в организме, вырабатывается клетками желудочно-кишечного тракта, выделяемый нейромедиатор принимает участие в контроле секреции инсулина [3]. Установлено, что измененные функции серотонина обуславливают дисфункцию β -клеток поджелудочной железы и в конечном итоге приводят к развитию СД2 [4]. Bennet H., 2015 установили, что повышенная экспрессия генов *HTR1D* и *HTR2A* в ткани β -клеток поджелудочной железы среди больных СД2 по сравнению со здоровым контролем [5]. Исследования связи СД2 и серотонинергической системы выявили ассоциацию полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTR2A*, *HTR2C* с риском развития СД2 типа у европеоидов [6, 7], полиморфные варианты гена *HTR3B* ассоциированы с СД2 типа у корейцев [8], полиморфизм гена *HTR2C* связан с СД2 у иранцев [9]. Полиморфные варианты гена *GABRA2*, кодирующий $\alpha 2$ субъединицу рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК- α),

были связаны с риском зависимости от алкоголя [10]. Также эти рецепторы, играют важную роль в регуляции секреции инсулина и высвобождения глюкагона в островковых клетках поджелудочной железы как у здоровых, так и у пациентов СД2 [11]. По результатам GWAS исследований среди жителей Арабских Эмиратов для генов ГАМК- α были определены маркеры риска развития СД2 [12]. Однако роль нейротрансмиттеров в патогенезе СД2 остается мало изученной. В этой связи анализ полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерной системы представляет актуальную проблему.

Цель исследования. Анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTRD* rs674386, *HTR1F* rs56398417, *HTR2A* rs6313, *HTR3A* rs1062613, *HTR2C* rs6318, гена рецептора гамма-аминомасляной кислоты *GABRA2* rs279845, среди больных СД2, проживающих в Республике Башкортостан (РБ).

Материалы и методы исследования. В работе были использованы образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Группа больных СД2 включала 691 человек. Клинический диагноз СД2 определялся согласно диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения (1999-2013 гг.) и Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом от 2021 г.: концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак более или равно 7,0 ммоль/л, либо концентрация глюкозы в плазме венозной крови через 2 часа после проведения ПГТТ более или равно 11,1 ммоль/л [1]. Группа пациентов была сформирована с учетом клинико-инструментального исследования на базе многопрофильного стационара Городская клиническая больница №21 г. Уфа. Контрольная группа включала 1096 практически здоровых индивидов. Характеристика групп пациентов и контроля представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика выборок, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of the samples included in the study

Параметры	Контроль n = 1096	СД2 n = 691	P value
Возраст, лет, среднее ± Std,Dv	51,82 ± 9,70	58,08 ± 12,28	0,050
Мужчины, n (%)	263 (23,90)	158 (22,20)	0,483
Женщины, n (%)	833 (76,01)	555 (77,80)	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²), среднее ± SD	26,72 ± 2,78	31,12 ± 5,82	< 0,0001
Ожирение, n (%)	-	612 (85,80)	-
Длительность СД2, медиана [Q1;Q3]	-	7,23 [2; 15]	-
Артериальная гипертензия, n (%)	-	602 (84,50)	-
Сердечно сосудистые заболевания, n (%)	-	256 (36,00)	-
HbA _{1c} (%), медиана [Q1;Q3]	4,90 [3,8; 5,90]	9,20 [7,10; 14,00]	< 0,0001
Глюкоза натощак (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	4,80 [3,20; 5,90]	8,36 [8,31; 15,00]	< 0,0001
Общий холестерин (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	4,50 [3,30; 6,12]	5,30 [3,20; 10,30]	0,0008
ЛПНП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	2,70 [0,79; 3,99]	3,20 [1,60; 7,09]	< 0,005
ЛПВП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	1,10 [0,87; 1,40]	1,10 [0,85; 1,30]	0,080
Триглицериды (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	1,32 [1,10; 2,07]	1,67 [1,15; 2,17]	0,029

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, Std. dv. – стандартное отклонение

Note: ЛПНП – low density lipoproteins, ЛПВП – high density lipoproteins, Std. dv. – standard deviation

Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УФИЦ РАН. От всех участников исследования получали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях.

ДНК выделяли из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфных маркеров проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) TaqMan (<https://oligos.ru>, ООО «ДНК-синтез», Россия) на приборе CFX Bio-Rad Laboratories Inc., USA. Флуоресценцию «по конечной точке» и дискриминацию генотипов определяли по протоколу BioRad CFX96™, используя программу CFX Manager™ Software.

Статистическая обработка. Оценку соответствия частота генотипов и аллелей равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 (P_{Х-В}). Анализ ассоциаций с развитием СД2 проводили с использованием программы PLINK v.1.9 [13]. Поправку на множественность сравнения

P_{cor_FDR} оценивали с помощью он-лайн калькулятора

<https://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>. Ассоциация считалась значимой при уровне P_{cor_FDR} менее 0.05, а 95% доверительный интервал не пересекал единицу. Анализ ассоциаций рассчитанной для основной группы представлен в моделях: кодоминантной и аддитивной, а также в виде аллельного теста. Множественной логистический регрессионный анализ и ROQ-анализ проводился с использованием SPSS v.22. Анализ ген-генных ассоциаций с СД2 между аллелем и или/генотипом был рассчитан с помощью программы APSampler 3.6.0 (<http://apsampler.sourceforge.net>).

Результаты и обсуждения. Для проведения анализа ассоциаций первоначально был произведен расчет на соответствие распределения частот генотипов исследованных полиморфных локусов равновесию Харди-Вайнберга, с учетом частоты редкого аллеля (MAF) среди больных и здоровых испытуемых (Табл. 2).

Таблица 2

Описание исследуемых генов и равновесие Харди-Вайнберга

Table 2

Description of the studied genes and the Hardy-Weinberg equilibrium

Полиморфизм	Ген	Локализация	P x-в контроль	P x-в пациенты	MAF (European)	MAF
rs279845	GABRA2	chr 4:46327706	0,10	0,05	44,8	44,0
rs1062613	HTR3A	chr11:113975284	0,06	0,42	22,6	25,0
rs6318	HTR2C	chrX:114731326	0,52	0,26	16,2	8,0
rs6313	HTR2A	chr 13:46895805	0,11	0,39	42,0	48,0
rs674386	HTRD	chr1:23192984	0,28	0,79	22,1	27,0
rs56398417	HTR1F	chr3:87975836	0,42	0,01	28,8	17,0

Примечание: X-В уровень значимости при определении равновесия Харди-Вайнберга, MAF (European) частота минорного аллеля в популяция европеоидов (проект 1000 геномов), MAF – частота минорного аллеля в контрольной группе.

Note: X-B significance level in determining the Hardy-Weinberg equilibrium, MAF (European) minor allele frequency in the Caucasian population (1000 genomes project), MAF – minor allele frequency in the control group.

Локус гена *HTR2C* расположенного в X-хромосоме анализировали отдельно у женщин и мужчин. Анализ проводился в кодоминантной и аддитивной моделях, а также оценивался аллельный тест, данные представлены в таблице 3. Статистически значимые различия были получены для локуса rs1062613 гена *HTR3A* в кодоминантной модели для генотипов СТ и СС (OR=0,71 и OR=0,59, P_{cor_FDR}=0,004). В аддитивной модели показатель OR составил 0,73, P_{cor_FDR}=0,0007. Для полиморфного локуса rs6318 гена *HTR2C* получены статистически значимые различия в группе женщин. В кодоминантной модели ассоциация с риском развития СД2 определена для генотипов GC и СС (OR=2,37 (95% CI 1,74-3,24), P_{cor_FDR}=0,0045, OR=2,77 (95% CI 0,93-8,25), P_{cor_FDR}=0,0045). Учитывая, что доверительный интервал во-втором случае пересек 1, наиболее статистически значимой моделью является аддитивная OR=2,21 (95% CI 1,66-2,94), P_{cor_FDR}=0,0045). Среди мужчин генотип СС также ассоциировал с риском развития СД2 (OR=4,05, P_{cor_FDR}=0,0045). Анализ локуса rs279845 гена *GABRA2* выявил тенденцию к увеличению частоты генотипа ТТ среди пациентов до 37,2% по сравнению с 31,0% в контроле (OR=0,75 и OR=0,79, P_{cor_FDR}=0,046), соответственно для проективных генотипов СТ и СС.

В результате проведения мультилокусного анализа ассоциаций определено

пять сочетаний генотипов и аллелей, показавших статистическую значимость с СД2. Аллель С локуса rs1062613 гена *HTR3A* входил в состав двух моделей повышенного риска СД2 и аллель Т входит в состав трех моделей пониженного риска. В трех моделях встречался локус rs674386 гена *HTRD*, в этом случае аллель А представлена в модели повышенного риска заболевания, аллель G определялся в составе моделей пониженного риска (P_{cor_FDR}=0,007 и P_{cor_FDR}=0,001). При индивидуальном анализе ассоциация аллель G также чаще встречался среди здоровых. наиболее значимая ассоциация была выявлена для сочетания *HTR3A* rs1062613 аллель С +*HTR2A* rs6313 аллель А+*HTRD* rs674386 аллель А+*HTR1F* rs55639841 генотип СС (OR=1,74, P_{cor_FDR}=0,0004).

При анализе ROC кривых для оценки прогностической значимости выявленных рисков значений в развитии СД2 были построены две модели, для первой модели были учтены только полиморфные локусы: *HTRD* rs674386, *HTR1F* rs56398417, *HTR3A* rs1062613, *GABRA2* rs279845, во вторую модель были включены эти же локусы, а также такие переменные как пол, возраст обследуемых и ИМТ. Эффективность прогноза измеряли с использованием площади под кривой (AUC). ROC-анализ показал AUC равную 56.70% (95% CI 53,90-59,40) для модели, включающей только исследуемые полиморфные варианты.

Таблица 3 (начало)

Ассоциация исследованных полиморфных локусов генов рецепторов серотонина и *GABRA2*

Beginning of Table 3

Association of studied polymorphic loci of serotonin receptor genes and *GABRA2*

Ген, ОНП	Модель	Аллель, генотип	СД2 n / (%)	Контроль n/(%)	OR (95 CI)	P	P _{FDR}
<i>HTR1D</i> rs674386	Кодоминантная	GG/AG/AA	330 (47,80)/ 296 (42,90)/ 63 (9,10)	591 (53,90)/ 418 (38,10)/ 87 (7,90)	1,00/ 1,27 (1,04-1,56)/ 1,30 (0,91-1,84)	0,045	0,062
<i>HTR1D</i> rs674386	Аллельный тест	G/A	957 (69,00)/ 423 (31,00)	1600 (73,00)/ 592 (27,00)	1,19 (1,02-1,39)	0,019	0,046
<i>HTR1D</i> rs674386	Аддитивная	---	---	---	1,19 (1,03-1,38)	0,021	0,046
<i>HTR1F</i> rs56398417	Кодоминантная	CC/CT/TT	499 (72,30)/ 165 (23,90)/ 26 (3,80)	780 (71,20)/ 294 (26,80)/ 22 (2,00)	1,00/ 0,88 (0,70-1,09)/ 1,85 (1,04-3,30)	0,041	0,062
<i>HTR1F</i> rs56398417	Аллельный тест	C/T	1163 (84,00)/ 217 (16,00)	1854 (85,00)/ 338 (17,00)	1,02 (0,85-1,23)	0,843	0,932
<i>HTR1F</i> rs56398417	Аддитивная	---	---	---	1,02 (0,85-1,23)	0,812	0,932
<i>GABRA2</i> rs279845	Кодоминантная	TT/AT/AA	257 (37,20)/ 307 (44,40)/ 127 (18,40)	340 (31,00)/ 542 (49,50)/ 214 (19,50)	1,00/ 0,75 (0,60-0,93) / 0,79 (0,60-1,03)	0,023	0,046
<i>GABRA2</i> rs279845	Аллельный тест	T/A	821 (59,00)/ 561 (41,00)	1222 (56,00)/ 970 (44,00)	0,86 (0,75-0,98)	0,034	0,055
<i>GABRA2</i> rs279845	Аддитивная	---	---	---	0,86 (0,76-0,99)	0,034	0,055
<i>HTR3A</i> rs1062613	Кодоминантная	CC/CT/TT	440 (63,70)/ 227 (32,90)/ 24 (3,50)	604 (55,10)/ 435 (39,70)/ 57 (5,20)	1,00/ 0,71 (0,58-0,87)/ 0,59 (0,36-0,96)	0,0012	0,004
<i>HTR3A</i> rs1062613	Аллельный тест	C/T	1107 (80,00)/ 275 (20,00)	1643 (74,90)/ 549 (25,00)	0,74 (0,63-0,88)	0,0001	0,00045
<i>HTR3A</i> rs1062613	Аддитивная	---	---	---	0,73 (0,64-0,88)	0,0002	0,0007
<i>HTR2A</i> rs6313	Кодоминантная	CC/CA/AA	177 (25,60)/ 356 (51,60)/ 157 (22,80)	290 (26,50)/ 559 (51,00)/ 247 (22,50)	1,00 / 1,04 (0,83-1,31)/ 1,04 (0,79-1,37)	0,931	0,931
<i>HTR2A</i> rs6313	Аллельный тест	C/A	710 (51,00)/ 670 (49,00)	1139 (52,00)/ 1053 (48,00)	1,02 (0,89-1,17)	0,931	0,931
<i>HTR2A</i> rs6313	Аддитивная	---	---	---	1,02 (0,89-1,17)	0,761	0,931

Таблица 3 (окончание)

Ассоциация исследованных полиморфных локусов генов рецепторов серотонина и *GABBR2*

End of Table 3

Association of studied polymorphic loci of serotonin receptor genes and *GABBR2*

Ген, ОНП	Модель	Аллель, генотип	СД2 n / (%)	Контроль n / (%)	OR (95 CI)	P	P _{FDR}
<i>HTR2C</i> rs6318	Кодоминантная женщины	GG/GC/CC	554 (68,70)/ 235 (29,10)/ 18 (2,20)	341 (84,00)/ 61 (15,00)/ 4 (1,00)	1,00 2,37 (1,74-3,24)/ 2,77 (0,93-8,25)	0,0001	0,00045
<i>HTR2C</i> rs6318	Аллельный тест женщины	G/C	1343 (83,00)/ 271 (17,00)	743 (92,00)/ 69 (8,00)	2,17 (1,64-2,87)	0,0001	0,00045
<i>HTR2C</i> rs6318	Аддитивная женщины		---	---	2,21 (1,66-2,94)	0,0001	0,00045
<i>HTR2C</i> rs6318	Мужчины гемизиготы	G/C	114 (75,50)/ 37 (24,50)	237 (92,60)/ 19 (7,40)	1,00/ 4,05 (2,23-7,35)	0,0001	0,00045

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, ОНП – однонуклеотидный полиморфизм.

Note: Statistically significant differences are in bold, SNPs are single nucleotide polymorphisms.

Для второй модели AUC составила 83,40% (95% CI 83,50-87,40) с чувствительностью 79,0% и специфичностью 75,0%, что указывает на высокую способность показателей включенных в анализ правильно классифицировать индивидов с СД2 и здоровых.

Наибольшее количество ассоциаций продемонстрировал полиморфный вариант rs1062613 гена *HTR3A*. Данный полиморфизм расположен в 5'UTR области гена, установлено, что аллель С данного полиморфного локуса влияет на аффинность связывания фактора транскрипции CTCF с промоторной областью гена *HTR3A* [14]. По данным ряда авторов аллель С ассоциирован с низкой экспрессией гена *HTR3A* [15] и высоким уровнем метилирования [16]. Низкая экспрессия, в свою очередь, обуславливает снижение уровня серотонина в центральной нервной системе, приводит к изменению пищевого поведения и развитию гиперфагии, а впоследствии и ожирения, провоцирующего развитие СД2 [17]. Ассоциация с развитием СД2 была показана для локуса rs6318 гена *HTR2C*. Данный полиморфизм обусловлен заменой аминокислоты Cys на Ser в 23 положении. Показано, что белок, кодируемый аллелем Ser23 или С имеет пониженную аффинность к серотонину [18]. Рядом авторов установлена ассоциация данного локуса с риском развития депрессии [18], а также ожирения и СД2, что подтверждает наши данные [19-21]. Локус rs279845 гена *GABRA2* ассоциирован с алкоголизмом, носители аллеля Т в меньшей степени страдают алкоголизмом [22, 23].

Заключение. В данном исследовании мы провели оценку влияния полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерной системы на риск развития СД2 с помощью анализа комбинаций генотипов и аллелей, а также анализа ROC кривых. Показано, что набор генетических вариантов (*HTRD* rs674386, *HTR1F* rs56398417, *HTR3A* rs1062613, *GABRA2* rs279845) и таких показателей как пол, возраст и значение ИМТ,

достоверно улучшает прогнозирование развития СД2 среди жителей РБ. Анализ комбинаций генотипов и аллелей выявил пять сочетаний повышенного и пониженного риска развития СД2. Тем не менее, необходимы дальнейшие масштабные исследования нейротрансмиттерной системы для подтверждения значимости генов рецепторов серотонина в развитии СД2.

Информация о финансировании

Исследование поддержано Российским научным фондом (№22-25-00010).

Financial support

The study was supported by the Russian Science Foundation (No22-25-00010).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. М.; 2021. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Cataldo Bascuñan LR, Lyons C, Bennet H, et al. Serotonergic regulation of insulin secretion. *Acta Physiologica*. 2019;225(1):e13101. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13101>
3. Choi WG, Choi W, Oh TJ, et al. Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(23):e145331. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI145331>
4. Georgescu T, Lyons D, Heisler LK. Role of serotonin in body weight, insulin secretion and glycaemic control. *Journal of Neuroendocrinology*. 2021;33(4):e12960. DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.12960>
5. Bennet H, Balhuizen A, Medina A, et al. Altered serotonin (5-HT) 1D and 2A receptor expression may contribute to defective insulin and glucagon secretion in human type 2 diabetes. *Peptides*. 2015;71:113-120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.07.008>

6. Kring SI, Werge T, Holst C, et al. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6696. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006696>
7. Iordanidou M, Tavridou A, Vasiliadis MV, et al. The-759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor is associated with type 2 diabetes in male and female Caucasians. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2008;18(2):153-159. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3282f4ae93>
8. Kwon YJ, Hong KW, Park BJ, et al. Serotonin receptor 3B polymorphisms are associated with type 2 diabetes: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;153:76-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.032>
9. Asadzadeh A, Seyedhosseini GH, Sholehvar F, et al. Investigation of the Association between 5-Hydroxytryptamine Transporter Gene-Linked Polymorphic Region with Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity and Biochemical Profiles of Serum in Iranian Population. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2019;11(3):239-244.
10. Gajos JM, Russell MA, Cleveland HH, et al. Romantic Partner Alcohol Misuse Interacts with GABRA2 Genotype to Predict Frequency of Drunkenness in Young Adulthood. *Journal of Contemporary Criminal Justice*. 2019;35(1):7-20. DOI: <https://doi.org/10.1177/1043986218810578>
11. Al-Kuraishy HM, Hussian NR, Al-Naimi MS, et al. The Potential Role of Pancreatic γ -Aminobutyric Acid (GABA) in Diabetes Mellitus: A Critical Reappraisal. *International Journal of Preventive Medicine*. 2021;12:19. DOI: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_278_19
12. Al Safar HS, Cordell HJ, Jafer O, et al. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in an extended Arab family. *Annals of Human Genetics*. 2013;77(6):488-503. DOI: <https://doi.org/10.1111/ahg.12036>
13. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-75. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>
14. Jahn K, Kurz B, Sinke C, et al. Serotonin system-associated genetic and epigenetic changes in pedophilia and child sexual offending. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;145:60-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.11.042>
15. Suchancka A, Chmielowiec J, Chmielowiec K, et al. Serotonin Receptor HTR3A Gene Polymorphisms rs1985242 and rs1062613, E-Cigarette Use and Personality. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(8):4746. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19084746>
16. Ledermann K, Hasler G, Jenewein J, et al. 5'UTR polymorphism in the serotonergic receptor HTR3A gene is differently associated with striatal Dopamine D2/D3 receptor availability in the right putamen in Fibromyalgia patients and healthy controls-Preliminary evidence. *Synapse*. 2020;74(5):e22147. DOI: <https://doi.org/10.1002/syn.22147>
17. Manfredi L, Accoto A, Couyoumdjian A, et al. A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. *Nutrients*. 2021;13(3):848. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030848>
18. Levchenko A, Vyalova NM, Nurgaliev T, et al. NRG1, PIP4K2A, and HTR2C as Potential Candidate Biomarker Genes for Several Clinical Subphenotypes of Depression and Bipolar Disorder. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:936. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00936>
19. Drago A, Serretti A. Focus on HTR2C: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;150(5):601-637. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30864>
20. Bah J, Westberg L, Baghaei F, et al. Further exploration of the possible influence of polymorphisms in HTR2C and 5HTT on body weight. *Metabolism*. 2010;59(8):1156-1163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.11.007>
21. Santos-Júnior AD, Henriques TB, de Mello MP, et al. Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *International Journal of Endocrinology*. 2016;2016:5872423. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5872423>
22. Schlomer GL, Cleveland HH, Deutsch AR, et al. Developmental Change in Adolescent Delinquency: Modeling Time-Varying Effects of a Preventative Intervention and GABRA2 Haplotype Linked to Alcohol Use. *Journal of Youth and Adolescence*. 2019;48(1):71-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10964-018-0929-z>
23. Kim J, Park A. A systematic review: Candidate gene and environment interaction on alcohol use and misuse among adolescents and young adults. *American Journal on Addictions*. 2018;10:10.1111/ajad.12755. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajad.12755>

References

1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY., editors. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. Moscow; 2021. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Cataldo Bascuñan LR, Lyons C, Bennet H, et al. Serotonergic regulation of insulin secretion. *Acta Physiologica*. 2019;225(1):e13101. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13101>
3. Choi WG, Choi W, Oh TJ, et al. Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(23):e145331. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI145331>
4. Georgescu T, Lyons D, Heisler LK. Role of serotonin in body weight, insulin secretion and glycaemic control. *Journal of Neuroendocrinology*. 2021;33(4):e12960. DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.12960>
5. Bennet H, Balhuizen A, Medina A, et al. Altered serotonin (5-HT) 1D and 2A receptor expression may contribute to defective insulin and glucagon secretion in human type 2 diabetes. *Peptides*. 2015;71:113-120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.07.008>
6. Kring SI, Werge T, Holst C, et al. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6696. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006696>
7. Iordanidou M, Tavridou A, Vasiliadis MV, et al. The-759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor is associated with type 2 diabetes in male and female Caucasians. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2008;18(2):153-159. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3282f4ae93>
8. Kwon YJ, Hong KW, Park BJ, et al. Serotonin receptor 3B polymorphisms are associated with type 2 diabetes: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;153:76-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.032>
9. Asadzadeh A, Seyedhosseini GH, Sholehvar F, et al. Investigation of the Association between 5-Hydroxytryptamine Transporter Gene-Linked Polymorphic Region with Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity and Biochemical Profiles of Serum in Iranian Population. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2019;11(3):239-244.
10. Gajos JM, Russell MA, Cleveland HH, et al. Romantic Partner Alcohol Misuse Interacts with GABRA2 Genotype to Predict Frequency of Drunkenness in Young Adulthood. *Journal of Contemporary Criminal Justice*. 2019;35(1):7-20. DOI: <https://doi.org/10.1177/1043986218810578>
11. Al-Kuraishy HM, Hussian NR, Al-Naimi MS, et al. The Potential Role of Pancreatic γ -Aminobutyric Acid (GABA) in Diabetes Mellitus: A Critical Reappraisal. *International Journal of Preventive Medicine*. 2021;12:19. DOI: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_278_19
12. Al Safar HS, Cordell HJ, Jafer O, et al. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in an extended Arab family. *Annals of Human Genetics*. 2013;77(6):488-503. DOI: <https://doi.org/10.1111/ahg.12036>
13. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-75. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>
14. Jahn K, Kurz B, Sinke C, et al. Serotonin system-associated genetic and epigenetic changes in pedophilia and child sexual offending. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;145:60-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.11.042>
15. Suchanecka A, Chmielowiec J, Chmielowiec K, et al. Serotonin Receptor HTR3A Gene Polymorphisms rs1985242 and rs1062613, E-Cigarette Use and Personality. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(8):4746. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19084746>
16. Ledermann K, Hasler G, Jenewein J, et al. 5'UTR polymorphism in the serotonergic receptor HTR3A gene is differently associated with striatal Dopamine D2/D3 receptor availability in the right putamen in Fibromyalgia patients and healthy controls-Preliminary evidence. *Synapse*. 2020;74(5):e22147. DOI: <https://doi.org/10.1002/syn.22147>
17. Manfredi L, Accoto A, Couyoumdjian A, et al. A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. *Nutrients*. 2021;13(3):848. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030848>
18. Levchenko A, Vyalova NM, Nurgaliev T, et al. NRG1, PIP4K2A, and HTR2C as Potential Candidate Biomarker Genes for Several Clinical Subphenotypes of Depression and Bipolar Disorder. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:936. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00936>
19. Drago A, Serretti A. Focus on HTR2C: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*.

2009;150(5):601-637. DOI:
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30864>

20. Bah J, Westberg L, Baghaei F, et al. Further exploration of the possible influence of polymorphisms in HTR2C and 5HTT on body weight. *Metabolism*. 2010;59(8):1156-1163. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.11.007>

21. Santos-Júnior AD, Henriques TB, de Mello MP, et al. Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *International Journal of Endocrinology*. 2016;2016:5872423. DOI:
<https://doi.org/10.1155/2016/5872423>

22. Schlomer GL, Cleveland HH, Deutsch AR, et al. Developmental Change in Adolescent Delinquency: Modeling Time-Varying Effects of a Preventative Intervention and GABRA2 Haplotype Linked to Alcohol Use. *Journal of Youth and Adolescence*. 2019;48(1):71-85. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s10964-018-0929-z>

23. Kim J, Park A. A systematic review: Candidate gene and environment interaction on alcohol use and misuse among adolescents and young adults. *American Journal on Addictions*. 2018;10:10.1111/ajad.12755. DOI:
<https://doi.org/10.1111/ajad.12755>

Статья поступила в редакцию 1 сентября 2022 г.
Поступила после доработки 28 октября 2022 г.
Принята к печати 24 декабря 2022 г.

Received 1 September 2022

Revised 28 October 2022

Accepted 24 December 2022

Информация об авторах

Ольга Владимировна Кочетова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: Olga_mk78@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>.

Диана Шамилевна Авзалетдинова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный

медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ecolab_203@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>.

Гульназ Фаритовна Корытина, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: guly_kory@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1695-5173>.

Татьяна Викторовна Викторова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: t_vict@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8900-2480>.

Information about the authors

Olga V. Kochetova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Associate Professor at the Department of Biology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: Olga_mk78@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>.

Diana Sh. Avsaleydiniva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Endocrinology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: ecolab_203@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>.

Gulnaz F. Korytina, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Professor at the Department of Biology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: guly_kory@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1695-5173>.

Tatiana V. Viktorova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: t_vict@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8900-2480>.