



## АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *GHRL* И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Кочетова О.В., <sup>2</sup>Авзалетдинова Д.Ш., <sup>2</sup>Булгакова А.З.,  
<sup>1</sup>Горбатовская К.С., <sup>1</sup>Ларкина А.П., <sup>1</sup>Корытина Г.Ф., <sup>2</sup>Викторова Т.В.

<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, Проспект Октября 71, E-mail: [Olga\\_mk78@mail.ru](mailto:Olga_mk78@mail.ru)

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, ул. Ленина, д.3, Уфа, 450008, Уфа, Россия

### Резюме

Сахарный диабет 2-го типа - многофакторное хроническое заболевание, развивающееся вследствие инсулинорезистентности. Одной из причин резистентности к инсулину является наличие ожирения. Целью нашего исследования явился анализ полиморфных вариантов гена грелина *GHRL* с развитием СД2 у жителей Республики Башкортостан. Группа больных СД2 включала 396 человек, в контрольную группу вошло 380 условно здоровых индивидов. Исследование проведено с помощью ПЦР-ПДРФ метода.

Установлено повышение частоты редкого аллеля *T (Met)* гена *GHRL rs696217* в контрольной группе ( $P=0.004$ ,  $OR=0.56$  (95%CI 0.39-0.81)). Проведен анализ количественных показателей психологического тестирования уровня импульсивности, пищевого поведения у больных СД2 и в контроле. Среди больных ассоциация была выявлена с уровнем импульсивности ( $P=0.039$ ), нарушениями в пищевом поведении по опроснику EAT-26 ( $P=0.016$ ) и опроснику DEBQ для Эмоциогенного пищевого поведения у больных ( $P=0.0062$ ). Анализ психодиагностических параметров в контрольной группе выявил ассоциацию с повышенной массой тела носителей генотипа *Leu/Leu* ( $P=0.0026$ ), уровнем ИМТ ( $P=0.02$ ) и нарушением Экстернального типа пищевого поведения ( $P=0.04$ ). Анализ ROC кривой показывает, что площадь под кривой (AUC) составила 82.4% (95% CI 83.5-87.4) с чувствительностью 79.0% и специфичностью 75%, что указывает на хорошую пригодность выбранных параметров (ген грелин, включенный в анализ, а также возраст, пол и ИМТ) классифицировать индивидов на наличие СД2 в популяции татар.

В данном исследовании мы провели оценку влияния полиморфных вариантов гена *GHRL* на развитие СД2 в популяции Республики Башкортостан (РБ). Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о протективном эффекте маркера *rs696217* гена *GHRL* в развитии СД2 у населения РБ, что соотносится с данными, полученными для европеоидов, но отличается от данных, характерных для популяций Азии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, грелин, полиморфизм, ожирение, пищевое поведение

**Цитирование:** Кочетова О.В., Авзалетдинова Д.Ш., Булгакова А.З., Горбатовская К.С., Ларкина А.П., Корытина Г.Ф., Викторова Т.В. Анализ полиморфных вариантов гена *GHRL* и показателей психологического скрининга у больных сахарным диабетом 2 типа // *Biomics*. 2022. Т.14(4). С. 322-328. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-32

© Авторы

## ANALYSIS OF *GHRL* GENE POLYMORPHISMS AND INDICATORS OF PSYCHOLOGICAL SCREENING IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

<sup>1</sup>Kochetova O.V., <sup>2</sup>Avzaletdinova D.Sh., <sup>2</sup>Bulgakova A.Z., <sup>1</sup>Gorbatovskaya K.S.,  
<sup>1</sup>Larkina A.P., <sup>1</sup>Korytina G.F., <sup>2</sup>Viktorova T.V.

<sup>1</sup>Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IBG UFRC RAS), Ufa, Russian Federation, 450054, Pr. Oktyabrya, 71

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation, 450008, Lenina Str, 3.

Type 2 diabetes mellitus is a multifactorial chronic disease that develops as a result of insulin resistance. One of the causes of insulin resistance is the presence of obesity. The aim of our study was to analyze polymorphic variants of the ghrelin gene *GHRL* with the development of T2D in the population of the Republic of Bashkortostan. The group of T2D patients included 396 people, the control group included 380 individuals. The study was carried out using the PCR-RFLP method.

An increase in the frequency of the rare allele *T (Met)* of the *GHRL rs696217* gene was found in the control group ( $P=0.004$ ,  $OR=0.56$  (95% CI 0.39-0.81)). An analysis was made of quantitative indicators of psychological testing of the level of impulsivity, eating behavior in patients with type 2 diabetes and in controls. Among patients, an association was found with the level of impulsivity ( $P=0.039$ ), eating disorders according to the EAT-26 questionnaire ( $P=0.016$ ) and the DEBQ questionnaire for Emotional Eating Behavior in patients ( $P=0.0062$ ). Analysis of psychological parameters in the control group revealed association with increased body weight of carriers of the *Leu/Leu* genotype ( $P=0.0026$ ), BMI level ( $P=0.02$ ) and violation of the External type of eating behavior ( $P=0.04$ ). Analysis of the ROC curve shows that the area under the curve (AUC) was 82.4% (95% CI 83.5-87.4) with a sensitivity of 79.0% and a specificity of 75%, indicating a good ability of the selected parameters (the ghrelin gene included in the analysis, as well as age, gender and BMI) to classify individuals for the presence of T2D in the Tatar population.

In this study, we assessed the effect of polymorphic variants of the *GHRL* gene on the development of T2D in the population of Republic of Bashkortostan. The results obtained in our study indicate a protective effect of the locus in the development of T2D in the Republic of Bashkortostan population, which is consistent with the data obtained for Caucasians, but differs from the data typical for Asian populations.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, ghrelin, polymorphism, obesity, eating behavior.

**Citation:** Kochetova O.V., Avzaletdinova D.Sh., Bulgakova A.Z., Gorbatovskaya K.S., Larkina A.P., Korytina G.F., Viktorova T.V. Analysis of ghrl gene polymorphisms and indicators of psychological screening in patients with type 2 diabetes. *Biomcs*. 2022. V.14(4). P. 322-328. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-32 (In Russian)

© Authors

### Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) гетерогенное заболевание, характеризующееся инсулиновой резистентностью. Одной из причин развития СД2 является наличие ожирения у пациента [Дедов и др. (Dedov et al.), 2022]. Ген грелина (*GHRL*) кодирует пептид, который участвует в формировании аппетита, индуцирует рост массы тела и адипогенез. Ряд однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *GHRL* ассоциированы с метаболическими заболеваниями, ожирением и СД2. В некоторых исследованиях описаны защитные эффекты полиморфных вариантов гена грелина, тогда как в других эти же аллели являются рисковыми. Так полиморфный локус *Leu72Met (rs696217)* гена *GHRL* обуславливает протективный эффект при СД2 у мексиканцев, но не у

китайцев. Основываясь на противоречивости данных литературы можно предположить, что данный эффект зависит от этнической принадлежности [Li et al., 2019, Huang et al., 2018].

Грелин является гормоном голода, отвечает за аппетит и стимулирует потребление пищи. Секретируется клетками желудка, тонкого кишечника, а также гипоталамусом. Высокие концентрации грелина обнаруживают у истощенных плохо питающихся людей, тогда как у людей с ожирением уровень грелина в плазме ниже, чем у индивидов с нормальной массой тела. Также известно, что грелин обладает свойством, защищающим сосуды и известна его протективная роль при кардиометаболических заболеваниях [Papatheodorou et al., 2016].

Целью исследования явился анализ ассоциации полиморфного локуса *rs696217 (Leu72Met)* гена *GHRL* с развитием СД2, уровнями количественных показателей метаболического профиля, а также психологическими показателями характеризующие импульсивность и пищевое поведение у жителей Республики Башкортостан (РБ).

#### Материал и методы

Было проведено исследование по принципу случай-контроль, в которое мы включили 776 человек. В работе были использованы образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Группа больных СД2 включала 396 человек. Диагноз СД2 ставился на совокупности кодов МКБ-10, данные количественных параметров, определяющих уровни риска СД2 такие как возраст, ИМТ, окружность талии, бедер, липопротеины низкой плотности, уровни липопротеинов высокой плотности, триглицериды [Дедов и др. (Dedov et al.), 2022]. Группа пациентов была сформирована с учетом клинико-

инструментального исследования на базе многопрофильного стационара Городская клиническая больница №21, г.Уфа. Контрольная группа включала 380 практически здоровых индивидов. Характеристика групп пациентов и контроля представлена в таблице 1.

Исследование одобрено комитетом по этике Института биохимии и генетики 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 полиморфного маркера проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим расщеплением эндонуклеазой рестрикции *BsrI* (ПЦР-ПДРФ анализ). Праймеры и условия проведения реакции были представлены в работе Yang et al., 2012. Последовательность праймеров: 5'GCTGGGCTCCTACCTGAGC3' и 5'GGACCCTGTTCACCTGCCAC3',  $T_{отжига}$  составила 65 °C.

Таблица 1

Характеристика выборок, включенных в исследование

Параметры	Контроль, n = 396	СД2, n = 380	P value
Возраст, лет, среднее ± Std.Dv	51.82 ± 9.70	58.08 ± 12.28	0.05
Мужчины, n (%)	95 (23.9)	84 (22.2)	0.51
Женщины, n (%)	301 (76.1)	296 (77.8)	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м <sup>2</sup> ), среднее ± Std.Dv	25.88 ± 2.78	32.33 ± 5.82	< 0.0001
Ожирение, n (%)	-	612 (85.8)	-
Длительность СД2, лет среднее	–	7.23± 3.35	–
Артериальная гипертензия, n (%)	–	602 (84.5)	–
Сердечно сосудистые заболевания, n (%)	–	256 (36.0)	–
HbA <sub>1c</sub> (%), среднее ± Std.Dv	4.8 ± 1.91	9.20 ± 2.12	< 0.0001
Глюкоза натощак (ммоль/л), среднее ± Std.Dv	4.80 ± 1.83	8.36 ± 1.34	< 0.0001
Общий холестерин (ммоль/л), среднее ± Std.Dv	4.50 ± 2.12	5.30 ± 1.52	0.0008
ЛПНП (ммоль/л), среднее ± Std.Dv	2.70 ± 1.14	3.20 ± 1.11	< 0.005
ЛПВП (ммоль/л), среднее ± Std.Dv	1.10 ± 0.41	1.10 ± 0.33	0.08
Триглицериды (ммоль/л), среднее ± Std.Dv	1.32 ± 0.35	1.67 ± 0.11	0.029

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

Table 1 - Characteristics of the samples included in the study

Parameters	Контроль, n = 396	СД2, n = 380	P value
Age, mean $\pm$ Std.Dv	51.82 $\pm$ 9.70	58.08 $\pm$ 12.28	0.05
Men, n (%)	95 (23.9)	84 (22.2)	0.51
Women, n (%)	301 (76.1)	296 (77.8)	
Body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	25.88 $\pm$ 2.78	32.33 $\pm$ 5.82	< 0.0001
Obesity, n (%)	-	612 (85.8)	-
Duration of T2D, mean $\pm$ Std.Dv	-	7.23 $\pm$ 3.35	-
Arterial hypertension, n (%)	-	602 (84.5)	-
Cardiovascular disease, n (%)	-	256 (36.0)	-
HbA1C (%), mean $\pm$ Std.Dv	4.8 $\pm$ 1.91	9.20 $\pm$ 2.12	< 0.0001
Fasting glucose (mmol/l), mean $\pm$ Std.Dv	4.80 $\pm$ 1.83	8.36 $\pm$ 1.34	< 0.0001
Total cholesterol (mmol/l), mean $\pm$ Std.Dv	4.50 $\pm$ 2.12	5.30 $\pm$ 1.52	0.0008
LDL (mmol/l), mean $\pm$ Std.Dv	2.70 $\pm$ 1.14	3.20 $\pm$ 1.11	< 0.005
HDL (mmol/l), mean $\pm$ Std.Dv	1.10 $\pm$ 0.41	1.10 $\pm$ 0.33	0.08
Triglycerides (mmol/l), mean $\pm$ Std.Dv	1.32 $\pm$ 0.35	1.67 $\pm$ 0.11	0.029

**Note:** LDL - low density lipoproteins, HDL - high density lipoproteins, Std. dv. - standard deviation

Статистическая обработка. Оценку соответствия частоты генотипов и аллелей равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Анализ ассоциаций с развитием СД2 проводили с использованием программы PLINKv.1.9 [Purcell et al., 2013]. Множественной логистической регрессионный анализ и ROQ-анализ проводился с использованием SPSSv.22.

Психодиагностическое тестирование было проведено с использованием специальных опросников. Импульсивность измерялась с помощью методики «Диагностика потенциала коммуникативной импульсивности» В.А.Лосенкова. Для выявления нарушения пищевого поведения были проведены исследования с использованием: тест отношения к приему пищи (Eating Attitudes Test; EAT-26) Garner D.M. в адаптации О.А. Скугаревского и С.В. Сивухи (имеющая в русскоязычном варианте название «Опросник пищевых предпочтений –26») [Garner, 1982; Лобашова, (Lobashova et al.), 2018] и Голландского опросника пищевого поведения описание представлено в работе Kochetova et al., 2021. Данные опросники были валидизированы для русскоговорящей популяции.

## Результаты

Прежде чем приступить к анализу ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием сахарного диабета 2 типа была проведена проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Для группы контроля были получены следующие результаты: *GHRL rs696217 (Leu72Met)* ( $P_{Х-В}=0.67$ ), для пациентов ( $P_{Х-В}=1.00$ ).

### Анализ ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием

В таблице 2 представлены данные по распределению частот генотипов и аллелей изученного локуса, значимость различий между группами по распределению частот генотипов и аллелей, показатели отношения шансов, рассчитанные для редкого аллеля *T (Met)*. Статически значимые различия были выявлены по распределению генотипов ( $P=0.004$ ) и аллелей ( $P=0.004$ ). Частота редкого аллеля *T (Met)* гена *GHRL rs696217 (Leu/Met)* была выше в контрольной группе ( $P=0.004$ , OR=0.56 (95% CI 0.39-0.81)). Также выше была частота гетерозиготного генотипа *Leu/Met* и гомозиготного *Met/Met* в контрольной группе ( $P=0.004$ ) (табл.2). Наиболее значимой моделью явилась аддитивная  $P=0.002$ , OR=0.58 (95% 0.41-0.83).

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей локуса *Leu72Met* гена *GHRL* у больных и в контроле  
Table 2 - The frequency of genotypes and alleles *GHRL* gene *Leu72Met* polymorphism

Генотип Genotype	Частота n (%) / Frequency n (%)		P	OR (IC 95%)	P <sup>a</sup>
	СД2 n / T2D n/, %	Контроль n (%) Control n (%)			
Leu/Leu	330 (0.868)	315 (0.800)	0.004	1.00	0.001
Leu/Met	49 (0.129)	73 (0.180)		0.64 (0.43-0.95)	
Met/Met	1 (0.003)	8 (0.20)		0.12 (0.01-0.96)	
Аллель Allele					
Leu	709 (0.93)	703 (0.89)	0.004	1.00	0.001
Met	51 (0.07)	89 (0.11)		0.56 (0.39-0.81)	

<sup>a</sup> Поправка на возраст, пол, ИМТ с использованием логистического регрессионного анализа

**Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена GHRL с различными фенотипами СД2**

С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с фенотипами СД2 мы провели анализ контрольной группы и пациентов, дифференцированных по наличию и отсутствию ожирения. Были выделены фенотипы СД2 с ожирением и без ожирения, если ИМТ не превышал 29.0 кг/м<sup>2</sup>. Статистически значимые различия были получены в группе пациентов с развитием фенотипа СД2 с ожирением ассоциация показана для частого генотипа *Leu/Leu* (*GG*), P=0.002, (OR=0.46,95%CI 0.29-0.77). В контрольной выборке статистически значимых различий выявлено не было.

**Анализ психологических параметров в развитии СД2**

Проведен анализ количественных показателей психологического тестирования уровня импульсивности и пищевого поведения у больных СД2 и в контроле. Данные представлены в таблицах 3 и 4. Анализ проводился отдельно в группе пациентов и в контроле. Среди больных ассоциация была выявлена с уровнем импульсивности, измеряемой с помощью опросника В.А.Лосенкова, так носители генотипа *Leu/Leu* обладали меньшей импульсивностью по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа. (P=0.039). Анализ нарушений пищевого поведения установленный по опроснику EAT-26 выявил, что носители генотипа *Leu/Leu* имели более высокие значения, достигавшие 3.5 баллов по сравнению с 2.6 баллов для носителей генотипа *Leu/Met* (P=0.016). Статически значимая ассоциация была выявлена и для Эмоциогенного пищевого поведения у больных (P=0.0062). Носители генотипа *Leu/Leu* имели повышенные

значения холестерина (P=0.028) и триглицеридов (P=0.038).

При анализе ROC кривых для оценки прогностической значимости выявленных рисков значений в развитии СД2 были построены две модели, для первой модели был учтен только полиморфный локус *GHRL rs696217 (Leu/Met)*, во вторую модель были включены исследуемый полиморфный локус гена грелина, а также такие переменные как пол, возраст обследуемых и ИМТ. Эффективность прогноза измеряли с использованием площади под кривой (AUC). ROC-анализ показал AUC равную 57.1% (95% CI 53.9-59.4) для первой модели. Для второй модели AUC составила 82.4% (95% CI 83.5-87.4) с чувствительностью 79.0% и специфичностью 75%, что указывает на высокую пригодность показателей включенных в анализ правильно классифицировать индивидов с СД2 и здоровых.

Известно, что грелин принимает участие в метаболизме глюкозы, способствуя выработке инсулина, вместе с тем секреция грелина подавляется инсулином. Например, у людей с ожирением с повышенным уровнем глюкозы в плазме уровень грелина был снижен из-за гиперинсулинемии. Также было замечено, что концентрация грелина в плазме отрицательно коррелирует с уровнем инсулина натощак, гипертонией, резистентностью к инсулину и распространенностью СД2 [Li et al., 2019]. Уровни циркулирующего грелина были даже снижены у здоровых потомков СД2. Эксперименты на животных и клинические исследования показали, что низкий уровень грелина может служить прогностическим индикатором ожирения и СД2 [Rivera-León et al., 2020]. В 2002 г. Саад и соавт. сообщили, что введение

грелина снижает секрецию инсулина у человека [Saad et al., 2002].

Полиморфный локус *Leu72Met* гена *GHRL* не оказывает влияние на функциональную активность зрелого грелина, вместе с тем обуславливает изменения стабильности мРНК, что может способствовать развитию СД2, влияя на секрецию и активность грелина. В 2008 г. Zavarella et al. [2008] наблюдали значительную тенденцию к снижению уровня инсулина натощак, триглицеридов и индекса НОМА-IR от *Leu/Leu* к *Leu/Met* и гомозиготным субъектам к *Met/Met*, а также тенденцию к увеличению уровня грелина. Их наблюдения показали, что вариант *Met* может играть защитную роль в модулировании резистентности к инсулину. Они также предположили, что неизвестный функциональный вариант *Met* в неравновесном сцеплении может повышать уровень грелина и, вероятно, улучшать чувствительность к инсулину [Zavarella et al., 2008]. В нашем исследовании была показана протективная роль аллеля *Met* в развитии СД2 у жителей РБ. Вместе с тем исследования, проводимые на популяции китайцев установили, что аллель *Met* способствует риску развития СД2, свидетельствуя о наличии значительных межэтнических различий в распределении частот аллелей этого локуса и соответственно, наличии противоречивых результатов при интерпретации данных [Becer et al., 2021].

#### Заключение

В данном исследовании мы провели оценку влияния полиморфных вариантов гена грелина на развитие СД2. Показано, что полиморфные варианты локуса *Leu72Met* гена грелина в сочетании с такими показателями как пол, возраст и уровни ИМТ, достоверно улучшает прогнозирование развития СД2 среди жителей РБ. Учитывая генетическую неоднородность в отношении данного локуса, необходимы дальнейшие масштабные исследования полиморфных маркеров грелина для подтверждения значимости этого гормона в развитии СД2.

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

#### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 202. Т.24(1S), 1-148. DOI: 10.14341/DM12802
2. Лобашова, В.Л., Шепелькевич, А.П., Скугаревский, О.А., Сивуха, С.В., Дыдышко, Ю.В., Навменова, Я.Л., Шарко, Д.Д. Психометрическая адаптация и валидизация русскоязычной версии опросника Diabetes Eating Problem Survey-Revised (DEPS-R) //

*Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2018. (5), 42-46.

3. Becer E, Ergoren MC. Dual Effect of the *GHRL* Gene Variant in the Molecular Pathogenesis of Obesity // *Balkan J Med Genet*. 2021. V.24(1). P.27-34. doi: 10.2478/bjmg-2021-0011
4. Garner D.M., Olmsted, M.P., Bohr, Y., Garfinkel, P.E. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates // *Psychological medicine*. 1982. V.12(4), P. 871-878.
5. Huang R, Tian S, Cai R, Sun J, Shen Y, Wang S. Ethnicity-Specific Association Between Ghrelin *Leu72Met* Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility: An Updated Meta-Analysis // *Front Genet*. 2018. V.4(9). P.541. doi: 10.3389/fgene.2018.00541
6. Kochetova, O.V., Avzaletdinova, D.S., Shangareeva, Z.A., Akhmadishina, L.Z., Korytina, G.F., Victorov, V.V., Victorova, T.V. Association of Polymorphisms in Neurotransmitter Genes and the *TMEM18* Gene with Eating Behavior in Obese Patients // *Russian Journal of Genetics*. 2021. V.57(5). P. 598-606.
7. Li YY, Lu XZ, Yang XX, Wang H, Geng HY, Gong G, Zhan YY, Kim HJ, Yang ZJ. *GHRL* Gene *Leu72Met* Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis Involving 8,194 Participants // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. V.8(10) P.559. doi: 10.3389/fendo.2019.00559
8. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016 // *J Diabetes Res*. 2016. 6989453. doi: 10.1155/2016/6989453
9. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *The American journal of human genetics*. 2007. V.81(3). P.559-575. doi: 10.1086/519795
10. Rivera-León EA, Llamas-Covarrubias MA, Sánchez-Enríquez S, Martínez-López E, González-Hita M, Llamas-Covarrubias IM. *Leu72Met* polymorphism of *GHRL* gene decreases susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Mexican population // *BMC Endocr Disord*. 2020. V.20(1). P.109. doi: 10.1186/s12902-020-00596-3
11. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. V.87. P.3997-4000. doi: 10.1210/jcem.87.8.8879
12. Yang, Y., Li, W., Zhao, J., Zhang, H., Song, X., Xiao, B., Lv, L. Association between ghrelin gene (*GHRL*) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs in Han Chinese schizophrenia patients // *Behavioral and Brain Functions*. 2012. V.8(1). P. 1-9.
13. Zavarella S, Petrone A, Zampetti S, Gueorguiev M, Spoletini M, Mein CA, et al. A new variation in the promoter region, the-604 C>T, and the *Leu72Met* polymorphism of the ghrelin gene are associated with protection to insulin resistance // *Int J Obes*. 2008. V.32. P.663-668. doi: 10.1038/sj.jco.0803766

### References

1. Becer E, Ergoren MC. Dual Effect of the *GHRL* Gene Variant in the Molecular Pathogenesis of Obesity. *Balkan J Med Genet*. 2021. V.24(1). P.27-34. doi: 10.2478/bjmg-2021-0011
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., editors. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2022. V. 24(1S), P. 1-148. DOI: 10.14341/DM12802 (In Russian)
3. Garner D.M., Olmsted, M.P., Bohr, Y., Garfinkel, P.E. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychological medicine*. 1982. V.12(4), P. 871-878.
4. Huang R, Tian S, Cai R, Sun J, Shen Y, Wang S. Ethnicity-Specific Association Between Ghrelin Leu72Met Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Front Genet*. 2018. V.4(9). P.541. doi: 10.3389/fgene.2018.00541
5. Kochetova, O.V., Avzaletdinova, D.S., Shangareeva, Z.A., Akhmadishina, L.Z., Korytina, G.F., Victorov, V.V., Victorova, T.V. Association of Polymorphisms in Neurotransmitter Genes and the TMEM18 Gene with Eating Behavior in Obese Patients. *Russian Journal of Genetics*. 2021. V.57(5). P. 598-606.
6. Li YY, Lu XZ, Yang XX, Wang H, Geng HY, Gong G, Zhan YY, Kim HJ, Yang ZJ. *GHRL* Gene Leu72Met Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis Involving 8,194 Participants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. V.8(10) P.559. doi: 10.3389/fendo.2019.00559
7. Lobashova V. L., Shepelkevich A.P., Skugarevsky O.A., Sivukha S.V., Dydyshko Yu.V., Navmenova Ya. Psychometric adaptation and validation of the Russian version of the questionnaire Eating Problem Survey-Revised (DEPS-R). *Medical business: scientific and practical therapeutic journal*. 2018. 5. P. 42-46. (In Russian).
8. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016. 6989453. doi: 10.1155/2016/6989453
9. 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. V.81(3). P.559-575. doi: 10.1086/519795
10. Rivera-León EA, Llamas-Covarrubias MA, Sánchez-Enríquez S, Martínez-López E, González-Hita M, Llamas-Covarrubias IM. Leu72Met polymorphism of *GHRL* gene decreases susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *BMC Endocr Disord*. 2020. V.20(1). P.109. doi: 10.1186/s12902-020-00596-3
11. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al.. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. V.87. P.3997-4000. doi: 10.1210/jcem.87.8.8879
12. Yang, Y., Li, W., Zhao, J., Zhang, H., Song, X., Xiao, B., Lv, L. Association between ghrelin gene (*GHRL*) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs in Han Chinese schizophrenia patients. *Behavioral and Brain Functions*. 2012. V.8(1). P. 1-9.
13. Zavarella S, Petrone A, Zampetti S, Gueorguiev M, Spoletini M, Mein CA, et al. A new variation in the promoter region, the -604 C>T, and the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene are associated with protection to insulin resistance. *Int J Obes*. 2008. V.32. P.663-668. doi: 10.1038/sj.ijo.0803766