



## РОЛЬ ГЕНА *HTR2A* В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Горбатовская К.С.\*, Ларкина А.П.\*, Кочетова О.В., Корытина Г.Ф.

Институт биохимии и генетики - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, Уфа, 450054, пр. Октября, 71  
\*E-mail: [larina030300@gmail.com](mailto:larina030300@gmail.com); [londonvocaloid@gmail.com](mailto:londonvocaloid@gmail.com)

### Резюме

Сахарный диабет второго типа (СД2) - хроническое многофакторное заболевание, которое развивается вследствие инсулинорезистентности. В настоящее время описано больше 100 генов ассоциированных с развитием СД 2. Учитывая, что ожирение является одним из факторов предрасположенности к развитию СД 2 типа целесообразным представляется исследование генов, ответственных за формирование зависимого поведения, в данном случае пищевого поведения. Целью исследования является анализ ассоциации полиморфного локуса rs6313 гена *HTR2A* с СД 2 и его осложнениями в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан. Ассоциации с полиморфных вариантов локуса rs6313 гена *HTR2A* с СД 2 нами выявлено не было. Проведен анализ варибельности клинических и биохимических параметров в зависимости от полиморфных вариантов rs6313 гена *HTR2A*. Установлено, что продолжительность заболевания ассоциировалась с полиморфными вариантами rs6313 гена *HTR2A*; среди носителей генотипов АС и СС стаж заболевания составил 6.87 (0.53) лет, тогда как для носителей генотипа АА только 4.79 (0.54) (P=0.018). Выявлена ассоциация с риском развития диабетической катаракты для носителей генотипа СС, на долю которых приходилось 40.0% больных СД2, тогда как среди больных без катаракты число носителей СС составило только 16.6% (OR=3.36 95%CI1.25-9.00), P=0.02). Осложнение СД2 типа – полинейропатия статистически значимо встречалась среди носителей генотипов АС и СС и достигало 80.8% по сравнению с 61.8% без данного осложнения (OR=2.60 95% CI1.29-5.23, P=0.005).

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, катаракта, продолжительность СД2, полинейропатия, серотонин.

**Цитирование:** Горбатовская К.С., Ларкина А.П., Кочетова О.В., Корытина Г.Ф. Роль гена *HTR2A* в развитии сахарного диабета 2 типа // *Biomics*. 2023. Т.15(1). С.41-47. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-6

© Авторы

## ROLE OF THE *HTR2A* GENE IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES

\*Gorbatovskaya K.S., \*Larkina A.P., Kochetova O.V., Korytina G.F.

Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 71 Pr. Oktyabrya Ufa, Russian Federation, 450054

\*E-mail: [larina030300@gmail.com](mailto:larina030300@gmail.com); [londonvocaloid@gmail.com](mailto:londonvocaloid@gmail.com)

### Resume

Type II diabetes mellitus (T2DM) of the second type is a chronic multifactorial disease that develops due to insulin resistance. Currently, more than 100 genes have been described that are associated with the risk of developing T2DM. Taking into account, that obesity is one of the factors predisposing to the development of type 2 diabetes, it seems appropriate to study the genes responsible for the formation of addictive behavior, in this case, eating behavior. The aim of the study was to analyze the association of polymorphic locus rs6313 of the *HTR2A* gene with T2DM and its complications in Tatars from Republic of Bashkortostan. The duration of T2DM was associated with the rs6313 locus of *HTR2A* gene; thus, among carriers of the AC and CC genotypes, the duration was 6.87 (0.53) years, while for carriers of the AA genotype only 4.79 (0.54) ( $P=0.018$ ). There was an association with the risk of developing diabetic cataracts for carriers of the CC genotypes rs6313 locus of *HTR2A* gene, which accounted for 40%, while among patients without cataracts, the number of CC carriers was only 16.6% ( $OR = 3.36$  95% CI 1.25-9.00,  $P = 0.02$ ). The number of carriers of the AC and CC genotypes rs6313 locus of *HTR2A* gene among patients with polyneuropathies reached to 80.8% versus 61.8% among patients without this complication ( $OR = 2.60$  95% CI 1.29-5.23,  $P = 0.005$ ).

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cataracts, duration of T2DM, polyneuropathy, serotonin.

**Citation:** Gorbatovskaya K.S., Larkina A.P., Kochetova O.V., Korytina G.F. Role of the *HTR2A* gene in the development of type 2 diabetes. *Biomics*. 2023. V.15(1). P. 41-47. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-6 (In Russian)

### © The Authors

#### Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) - хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции  $\beta$ -клеток, а также нарушением липидного обмена с развитием атеросклероза [Иевлева и др. (Ievleva et al.), 2019]. Основной причиной смерти и инвалидизации пациентов являются осложнения затрагивающие сердечно-сосудистую систему [Иевлева и др. (Ievleva et al.), 2019]. Развитие СД 2 типа более чем на 50% зависит от генетического фактора, что определяет исключительную роль наследственности в прогнозировании заболевания [Волкова и др. (Volkova et al.), 2019].

Молекулярная основа этиологии СД 2 типа остается до конца не выясненной. Известно, что СД2 является полигенным и многофакторным заболеванием, в основе которого лежит патология клеток поджелудочной железы и резистентность к инсулину. Вместе с тем, до сих пор нет понимания того, какой из этих факторов (резистентность к инсулину или дефекты функции  $\beta$ -клеток) являются основными. Гипергликемия сама по себе может быть причиной как резистентности к инсулину, так и нарушения функции  $\beta$ -клеток [Иевлева и др. (Ievleva et al.), 2019; Волкова и др. (Volkova et al.), 2019].

Одним из основных факторов, провоцирующих старт СД2 является ожирение, особенно центральное или абдоминальное, также предрасполагающими факторами являются возраст, гиподинамия [Копылов

и др. (Kopylov et al.), 2015]. У пациентов с ожирением потеря веса приводит к снижению начальной концентрации глюкозы и инсулина в ответ на прием пищи. Возвращение пациента к чрезмерному питанию сопровождается гипергликемией и гиперинсулинемией натощак, а также снижением секреции инсулина в ответ на прием пищи [Копылов и др. (Kopylov et al.), 2015; Nicholas et al., 2019]. Гиперинсулинемия является одним из ранних признаков ожирения на ранних стадиях развития СД2, когда практически еще изменений в углеводном обмене не удается выявить [Копылов и др. (Kopylov et al.), 2015; Nicholas et al., 2019].

На сегодняшний день известно более 500 генетических маркеров, которые ассоциированы с развитием СД2. Генетические маркеры активно используются в целях профилактики и дальнейшего лечения заболевания [He et al., 2021].

Учитывая, что ожирение является одним из факторов предрасположенности к развитию СД 2 типа целесообразным представляется исследование генов, ответственных за формирование зависимого поведения, в данном случае пищевого поведения. Известны работы, указывающие на роль серотонина в патогенезе расстройств пищевого поведения [Alfimova et al., 2012]. Понимание нейробиологических механизмов пищевого поведения необходимо для разработки рациональных стратегий борьбы с ожирением и сопутствующими заболеваниями.

Ген *HTR2A* локализован на хромосоме 13q14-q21 [Halder et al., 2007]. Полиморфный локус rs6313 (102T>C) представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), синонимичную замену в 1 экзоне гена [Halder et al., 2007]. По результатам исследований полиморфные варианты гена *HTR2A* ассоциированы с гипертонией, центральным ожирением и метаболическим синдромом [Cook et al., 1994].

Рецепторы серотонина, кодируемые геном *HTR2A*, экспрессируются в клетках гиппокампа и передней коре головного мозга, т.е. в структурах, тесно связанных с эмоциональными процессами [Reist et al., 2007]. Серотонинергические синаптические образования контролируют формирование двигательных актов, систем положительного подкрепления, играют заметную роль в пищевом, половом, исследовательском поведении, участвуют в формировании аффективных компонентов поведенческих актов, самообладании и эмоциональной устойчивости, определяют становление и поддержание суточных и циркадианных ритмов физиологических процессов, осуществляют температурную регуляцию организма [Дедов и др. (Dedov et al.), 2021]. Повышение серотонинергической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения; недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию [Дедов и др. (Dedov et al.), 2021]. Серотонин является основным химическим медиаторным соединением, контролирующим агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды [Gomes et al., 2018].

Целью исследования является анализ ассоциации полиморфного локуса rs6313 гена *HTR2A* с СД2 и его осложнениями в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан.

### Материалы и методы

В исследовании были использованы образцы ДНК неродственных индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан в количестве 921 человек. Из них 501 пациент с СД 2 и 420 лиц без клинических и лабораторных признаков заболевания. Выборки пациентов и контроля были сопоставимы по полу и возрасту, относились к этнической группе татар. Выборка больных была сформирована с учетом данных клинико-инструментального исследования на базе многопрофильного стационара Городская клиническая больница №21 г. Уфа. Диагноз СД 2 клинически определялся в соответствии с диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг.): концентрация глюкозы натощак в плазме крови  $\geq 7,0$

ммоль/л, либо концентрация глюкозы в плазме  $\geq 11,1$  ммоль/л спустя 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста. В антропометрические исследования включены измерение веса, роста, окружности талии и бедер, рассчитывался индекс (WHR) соотношения объема талии к объему бедер.

Данное исследование было одобрено комитетом по этике ИБГ УФИЦ РАН. Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Генотипирование.** ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной очистки. Полиморфный вариант исследованного гена *HTR2A rs6313* анализировали при помощи полимеразной цепной реакции с дальнейшим проведением рестрикции и гель-электрофореза. Условия проведения ПЦР и последовательности праймеров описаны в работе [Mills et al., 2016].

**Статистический анализ.** Проведенный анализ выявил, что все количественные значения, приведенные в работе не отклонялись от нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова ( $p \leq 0.05$ ), поэтому при анализе количественных параметров использовали линейный регрессионный анализ. Для оценки взаимосвязи между полиморфными вариантами гена *HTR2A rs6313* и количественными параметрами был проведен регрессионный анализ с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Также для оценки количественных признаков были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ). Частоты качественных признаков сравнивались с помощью критерия Pearson's  $\chi^2$ . Частоты минорных аллелей (MAF) и соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2$ ), анализ ассоциации с использованием основного аллельного теста и расчет отношения шансов (OR) для редкого аллеля каждого локуса и достоверность межгрупповых различий в частотах аллелей и генотипов (тест  $\chi^2$  для неоднородности выборки и P-значения) были выполнены с помощью PLINK v. 1.07 [Purcell et al., 2007]. Различия считались значимыми, если соответствующие им значения P были менее 0.05. Чтобы контролировать частоту ошибок типа I, был рассчитан коэффициент ложного обнаружения (FDR) с использованием онлайн-программы <http://www.sdmproject.com/utilities?show=FDR>.

### Результаты и обсуждение

Прежде чем приступить к анализу ассоциации полиморфного локуса гена *HTR2A rs6313*, мы проверили соответствие распределению частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE), и оценили частоты минорных аллелей (MAF) в

контрольной группе. Отклонений от равновесия Харди-Вайнберга выявлено не было ( $P=0.47$ ). В таблице 1 представлены данные о распределении частот генотипов локуса гена *HTR2A* *rs6313* в

кодоминантной, доминантной и рецессивной моделях больных СД2. Значения отношения шансов (OR) рассчитаны для каждой модели (табл.1)

Таблица 1.

Анализ ассоциации локуса *rs6313* гена *HTR2A* с СД2  
Table 1 – Association analysis of *rs6313* locus *HTR2A* gene with T2DM

Модель наследования Inheritance model	Генотип Genotype	Распределение генотипов, n (%) Distribution of genotypes, n (%)		OR (95% CI)	P
		Контроль Control	СД2 SD2		
		Кодоминантная Codominant	C/C		
	C/A	559 (51%)	356 (51.6%)	1.04 (0.83-1.31)	
	A/A	247 (22.5%)	157 (22.8%)	1.04 (0.79-1.37)	
Доминантная Dominant	C/C	290 (26.5%)	177 (25.6%)	1.00	0.71
	C/A-A/A	806 (73.5%)	513 (74.3%)	1.04 (0.84-1.30)	
Рецессивная Recessive	C/C-C/A	849 (77.5%)	533 (77.2%)	1.00	0.92
	A/A	247 (22.5%)	157 (22.8%)	1.01 (0.81-1.27)	

Выявлена ассоциация локуса *rs6313* гена *HTR2A* с повышенным уровнем индекса массы тела (ИМТ) в рецессивной модели; так носители генотипов CC и CA имели увеличенный ИМТ, по сравнению с носителями генотипа AA ( $P=0.035$ ).

Продолжительность заболевания ассоциирована с полиморфными вариантами локуса *rs6313* гена *HTR2A*; так среди носителей генотипов CA и CC стаж заболевания составил 6.87 (0.53) лет, тогда как для носителей генотипа AA только 4.79 (0.54) ( $P=0.018$ ).

Выявлена ассоциация с риском развития диабетической катаракты для носителей генотипа CC на долю которых приходилось 40% больных СД 2, тогда как среди больных без катаракты число носителей CC составило 16.6% (OR=3.36 95% CI 1.25-9.00,  $P=0.02$ ).

Доля носителей генотипов CA и CC среди больных полинейропатией достигало 80.8% по сравнению с 61.8% у пациентов с СД2 не имеющих такого осложнения (OR=2.60 95% CI 1.29-5.23,  $P=0.005$ ).

Проводимые фармакологические исследования показали, что прием антипсихотиков второго поколения у 50-80% пациентов вызывают 10%-ю прибавку в весе за счет жировой ткани [Хоанг и др. (Hoang et al.), 2019]. Антипсихотики второй генерации блокируют 5-НТ-рецепторы. Однонуклеотидный полиморфизм *rs6313* ассоциирован с ответом на лечение антипсихотиков; так носители генотипа TT дают лучшей ответ на применение рисперидона [Maffioletti et al., 2020], вместе с тем, по данным некоторых авторов зачастую могут наблюдаться противоречивые результаты в отношении ассоциации данного локуса с некоторыми видами зависимого поведения, это может быть связано с различной частотой минорного аллеля в популяциях Европы и Азии.

В таблице 2 представлены данные анализа вариабельности ключевых количественных параметров и клинических осложнений при СД2 в зависимости от полиморфного варианта локуса *rs6313* гена *HTR2A*.

Таблица 2. Анализ ассоциации клинических и метаболических параметров в зависимости от полиморфного варианта *rs6313* гена *HTR2A*Table 2. Association analysis of clinical and metabolic parameters depending on the polymorphic variant *rs6313* of the *HTR2A* gene

Параметры, mean (s.e.) Parameters, mean (s.e.)	Генотипы mean (s.e.)   Genotypes mean (s.e.)			P
	CC	CA	AA	
Возраст, лет   Age, years	54.53 (0.55)	54 (0.38)	54.33 (0.57)	0.7
Возраст дебюта СД2, лет Age of the debut of T2D2, years	56.31 (1.61)	54.83 (1.06)	55.12 (1.33)	0.75
Длительность СД2, лет Duration of T2DM, years	7.6 (1.08)	6.59 (0.61)	4.79 (0.54)	0.04
Наследственность по СД, % Heredity by diabetes, %	15.9%	58.7%	25.4%	0.28
Вес, кг   Weight, kg	79.54 (2.44)	81.24 (1.46)	81.25 (2.51)	0.85
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	29.05 (0.27)	28.88 (0.19)	28.25 (0.28)	0.095
Окружность талии, см Waist circumference, cm	98.97 (1.8)	98.3 (1.16)	99.93 (2.12)	0.75
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	6.81 (0.33)	7.06 (0.15)	7.63 (0.34)	0.1
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л Glucose postprandial, mmol/l	9.55 (0.43)	9.9 (0.19)	10.27 (0.36)	0.32
Гликогемоглобин HbA1c, % Glycohemoglobin HbA1c, %	7.46 (0.19)	7.45 (0.1)	7.58 (0.14)	0.77
С-пептид, нг/мл   C-peptide, ng/ml	2.22 (0.25)	3.15 (0.82)	2.22 (0.12)	0.54
НОМА-IR	1.85 (0.21)	2.07 (0.13)	1.9 (0.1)	0.51
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	5.42 ± 0.16	5.41± (0.12)	5.59± (0.21)	0.73
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1.58 (0.11)	1.76 (0.18)	1.75 (0.18)	0.71
ЛПНП, ммоль/л   LDL, mmol/L	3.64 (0.22)	3.07 (0.15)	2.9 (0.19)	0.045
ЛПВП, ммоль/л   HDL, mmol/L	1.16 (0.06)	1.17 (0.05)	1.31 (0.1)	0.35
Полинейропатия, %   Polyneuropathy, %	27.4	53.4	19.2	0.0068
Ретинопатия, %   Retinopathy, % Есть (Yes) Нет (No)	22.8 16.9	56.1 47.6	21.1 35.5	0.13
Нефропатия, %   Nephropathy, % Есть (Yes) Нет (No)	33.3 18.4	44.4 50.6	22.2 31	0.57
Ожирение, %   Obesity, % Есть (Yes) Нет (No)	28.2 22.9	51.3 51.1	20.5 25.9	0.018
Артериальная гипертензия, % Arterial hypertension, % Есть (Yes) Нет (No)	20.3 14.3	49.7 53.6	30.1 32.1	0.75
ИБС, %   IHD, % Есть (Yes) Нет (No)	16.9 20.3	56.9 46.6	26.1 33.1	0.41
Катаракта, %   Cataract, % Есть (Yes) Нет (No)	41.0 16.6	25 53.4	35 30.1	0.02

Проведенное нами исследование подтверждает роль гена *HTR2A*, кодирующего рецептор серотонина 2А в формировании тяжелых осложнений СД2 в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и репликации на других популяциях и глубокого функционального анализа выявленных взаимосвязей.

**Финансирование:** Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ №22-25-00010, работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Агидель" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

### Литература

1. Волкова Е.А., Малыгина О.Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Consilium Medicum*. 2019. Т.21. №1. С. 74–80. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190273
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск // *Сахарный диабет*. 2021. Т. 24. № 1S. С. 1-148. doi: 10.14341/DM12802
3. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Бальжиева В.В., Аюрова Ж.Г., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Влияние полиморфизма гена MC4R на антропометрические параметры у подростков с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм*. 2019. Т. 16. № 2. С. 22-28. doi: 10.14341/omet9680
4. Копылов В.Ю., Копылов Ю.Н. Выраженность нарушений липидного обмена и степень нарушения функционального состояния почечных канальцев у лиц с ожирением и пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, осложненной сахарным диабетом 2 типа 1 // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22501> (дата обращения: 27.01.2023).
5. Хоанг С.З., Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рыжиков К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычёв Д.А. Влияние полиморфных вариантов DRD2 rs1800497 и HTR2A rs6313 на параметры эффективности антипсихотиков у подростков с острым психическим эпизодом // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019. № 2. С. 34-34. doi: 10.24411/2588-0527-2019-10059
6. Alfimova M. V., Monakhov M. V., Abramova L. I., Golubev S. A., & Golimbet V. E. Polymorphism of serotonin receptor genes (5-HTR2A) and dysbindin (DTNBP1) and individual components of short-term verbal memory processes in schizophrenia // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012. V.40(8). P. 934–940. doi: 10.1007/s11055-010-9348-7
7. Cook Jr. E.H., Charak D.A., Arida J. Depressive and obsessive-compulsive symptoms in hyperserotonemic parents of children with autistic disorder // *Psychiatry Res*. 1994. V. 52(1). P. 25-33. doi:10.1016/0165-1781(94)90117-1
8. Gomes C.K.F., Vieira-Fonseca T., Melo-Felippe F.B., de Salles Andrade J.B., Fontenelle L.F., Kohlrusch F.B. Association analysis of SLC6A4 and HTR2A genes with obsessive-compulsive disorder: Influence of the 5-HTT polymorphism // *Comprehensive Psychiatry*. 2018. V.82. P. 1-6. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.12.004
9. Halder I., Muldoon M.F., Ferrell R.E., Manuck S.B. Serotonin Receptor 2A (HTR2A) Gene Polymorphisms Are Associated with Blood Pressure, Central Adiposity, and the Metabolic Syndrome // *Metab Syndr Relat Disord*. 2007. V.5(4). P. 323-330. doi: 10.1089/met.2007.0008
10. He Y., Cai X., Liu H., et al. 5-HT recruits distinct neurocircuits to inhibit hunger-driven and non-hunger-driven feeding // *Mol. Psychiatry*. 2021. V. 26(12). P. 7211-7224. doi: 10.1038/s41380-021-01220-z
11. Maffioletti E., Valsecchi P., Minelli A., Magri C., Bonvicini C., Barlati S., Sacchetti E., Vita A., Gennarelli M. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients // *Drug Dev Res*. 2020. V.81(6). P.754-761. doi: 10.1002/ddr.21686
12. Mills M., Wieda O., Stoltenberg S.F., Dodd M.D. Emotion moderates the association between HTR2A (rs6313) genotype and antisaccade latency // *Experimental Brain Research*. 2016. V. 234(9). P. 653-665. doi: 10.1007/s00221-016-466906
13. Nicholas D.A., Proctor E.A., Agrawal M., et al. Fatty Acid Metabolites Combine with Reduced  $\beta$  Oxidation to Activate Th17 Inflammation in Human Type 2 Diabetes // *Cell Metab*. 2019. V. 30(3). P. 447-461. doi: 10.1016/j.cmet.2019
14. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am J Hum Genet*. 2007. V.81(3). P.559-75. doi: 10.1086/519795
15. Reist C., Mintz J., Albers L.J., Jamal M.M., Szabo S., Ozdemir V. Second-Generation Antipsychotic Exposure and Metabolic-Related Disorders in Patients With Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007. V. 27(1). P. 46-51. doi: 10.1097/jcp.0b013e31802e5126

### References

1. Alfimova M. V., Monakhov M. V., Abramova L. I., Golubev S. A., Golimbet V. E. Polymorphism of serotonin receptor genes (5-HTR2A) and dysbindin

- (DTNBP1) and individual components of short-term verbal memory processes in schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012. V.40(8). P. 934–940. doi: 10.1007/s11055-010-9348-7
2. Cook Jr. E.H., Charak D.A., Arida J. Depressive and obsessive-compulsive symptoms in hyperserotonemic parents of children with autistic disorder. *Psychiatry Res*. 1994. V. 52(1). P. 25-33. doi:10.1016/0165-1781(94)90117-1
  3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. 10-j vypusk. *Saharnyj diabet*. 2021. V. 24. No. 1S. P. 1-148. doi: 10.14341/DM12802 [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th issue] (In Russian)
  4. Gomes C.K.F., Vieira-Fonseca T., Melo-Felippe F.B., de Salles Andrade J.B., Fontenelle L.F., Kohlrausch F.B. Association analysis of SLC6A4 and HTR2A genes with obsessive-compulsive disorder: Influence of the STin2 polymorphism. *Comprehensive Psychiatry*. 2018. V.82. P. 1-6. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.12.004
  5. Halder I., Muldoon M.F., Ferrell R.E., Manuck S.B. Serotonin Receptor 2A (HTR2A) Gene Polymorphisms Are Associated with Blood Pressure, Central Adiposity, and the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007. V.5(4). P. 323-330. doi: 10.1089/met.2007.0008
  6. He Y., Cai X., Liu H., et al. 5-HT recruits distinct neurocircuits to inhibit hunger-driven and non-hunger-driven feeding. *Mol. Psychiatry*. 2021. V. 26(12). P. 7211-7224. doi: 10.1038/s41380-021-01220-z
  7. Hoang S.Z., Ivashenko D.V., Buromskaja N.I., Shimanov P.V., Dejch R.V., Ryzhikov K.A., Grishina E.A., Shevchenko Ju.S., Sychjov D.A. Vlijanie polimorfnyh variantov DRD2 rs1800497 i HTR2A rs6313 na parametry jeffektivnosti antipsihotikov u podrostkov s ostrym psihicheskim jepizodom. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019. No 2. P. 34-34. doi: 10.24411/2588-0527-2019-10059 [The effect of polymorphic variants DRD2 rs1800497 and HTR2A rs6313 on the parameters of the effectiveness of antipsychotics in adolescents with acute mental episode] (In Russian)
  8. Ievleva K.D., Bairova T.A., Sheneman E.A., Bal'zhieva V.V., Ajurova Zh.G., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Vlijanie polimorfizma gena MC4R na antropometricheskie parametry u podrostkov s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem. *Ozhirenie i metabolizm*. 2019. V. 16(2). P. 22-28. doi: 10.14341/omet9680 [Effect of MC4R gene polymorphism on anthropometric parameters in overweight and obese adolescents] (In Russian)
  9. Kopylov V.Ju., Kopylov Ju.N. Vyrazhennost' narushenij lipidnogo obmena i stepen' narushenija funkcional'nogo sostojanija pochechnyh kanal'cev u lic s ozhireniem i pacientov s bessimptomnoj disfunkciej levogo zheludochka, oslozhennoj saharnym diabetom 2 tipa 1. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015. No.5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22501> (data obrashhenija: 27.01.2023). [The severity of lipid metabolism disorders and the degree of impairment of the functional state of the renal tubules in obese individuals and patients with asymptomatic left ventricular dysfunction complicated by type 2 diabetes mellitus 1] (In Russian)
  10. Maffioletti E., Valsecchi P., Minelli A., Magri C., Bonvicini C., Barlati S., Sacchetti E., Vita A., Gennarelli M. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients. *Drug Dev Res*. 2020. V. 81(6). P.754-761. doi: 10.1002/ddr.21686
  11. Mills M., Wieda O., Stoltenberg S.F., Dodd M.D. Emotion moderates the association between HTR2A (rs6313) genotype and antisaccade latency. *Experimental Brain Research*. 2016. V. 234(9). P. 653-665. doi: 10.1007/s00221-016-466906
  12. Nicholas D.A., Proctor E.A., Agrawal M., et al. Fatty Acid Metabolites Combine with Reduced  $\beta$  Oxidation to Activate Th17 Inflammation in Human Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019. V. 30(3). P. 447-461. doi: 10.1016/j.cmet.2019
  13. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007. V.81(3). P.559-75. doi: 10.1086/519795
  14. Reist C., Mintz J., Albers L.J., Jamal M.M., Szabo S., Ozdemir V. Second-Generation Antipsychotic Exposure and Metabolic-Related Disorders in Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007. V. 27(1). P. 46-51. doi: 10.1097/jcp.0b013e31802e5126
  15. Volkova E.A., Malygina O.F. Saharnyj diabet i serdechno-sosudistyje zabolevanija. Aktual'nyj podhod k modifikacii obraza zhizni i lecheniju pacientov s saharnym diabetom 2-go tipa. *Consilium Medicum*. 2019. V.21(1). P. 74–80. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190273 [Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An up-to-date approach to lifestyle modification and treatment of patients with type 2 diabetes mellitus] (In Russian)