ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.В. Борисова, А.М. Чердонова, Г.П. Романов, А.В. Соловьев, В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, С.А. Федорова

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.01

УДК 575.1

ПОИСК ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *MT-TS1* мтДНК У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА В БУРЯТИИ

Проведен поиск патогенных вариантов гена *MT-TS1* мтДНК у пациентов с нарушениями слуха в Бурятии. В результате исследования в гене *MT-TS1* из пяти исследованных патогенных вариантов, обуславливающих нарушение слуха, был обнаружен вариант m.7445A>C у одной пациентки. Данный вариант локализован в кодирующей области двух генов *MT-CO1* (H-цепь) и *MT-TS1* (L-цепь), но на разных цепях мтДНК. Однако патогенетическая роль замены m.7445A>C показана только для гена *MT-TS1*. В базах данных замена m.7445A>C ассоциирована с несиндромальной тугоухостью, в том числе вызванной антибиотиками аминогликозидного ряда. Сравнительный генотип-фенотипический анализ нашего случая и описанных ранее в литературе четырех случаев с m.7445A>C гена *MT-TS1* показал, что потеря слуха во всех случаях не является врожденной, но при этом варьирует по степени тяжести с низкой пенетрантностью. Полученные результаты свидетельствуют о вероятном участии других модулирующих факторов в клиническом проявлении нарушений слуха, ассоциированных с данным вариантом. Таким образом, дальнейшее изучение редких вариантов гена *MT-TS1* будет способствовать пониманию патогенетических механизмов митохондриальных форм потери слуха.

Ключевые слова: несиндромальная тугоухость, мтДНК, *MT-TS1,* m.7445A>C, Бурятия.

In this work we searched for pathogenic variants of the mtDNA *MT-TS1* gene in patients with hearing impairments in Buryatia. One rare variant m.7445A>C was found in the *MT-TS1* gene out of five investigated variants in one patient (1/165; 0.6%). This variant is localized in the coding region of two genes the *MT-CO1* (H-chain) and *MT-TS1* (L-chain), but on different mtDNA chains. However, a pathogenetic role for the m.7445A>C substitution has been shown for the *MT-TS1* gene, but not for the *MT-CO1* gene. In databases, the m.7445A>C variant is associated with non-syndromic hearing loss, including those caused by aminoglycoside antibiotics. A comparative genotype-phenotypic analysis of our case and four cases with m.7445A>C of the *MT-TS1* gene described earlier in the literature showed that hearing loss in all cases is not congenital, but at the same time varies in severity with low penetrance. The results obtained indicate the involvement of other modulating factors in the clinical manifestation of hearing impairment associated with this variant. Thus, further study of rare variants of *MT-TS1* gene will contribute to our understanding of the pathogenetic mechanisms of mitochondrial forms of hearing loss.

Keywords: non-syndromic hearing loss, mtDNA, *MT-TS1*, m.7445A>C, Buryatia

Введение. Нарушения слуха являются одной из наиболее распространенных сенсорных патологий. Распространенность врожденной тугоухости и глухоты в мире оценивается как 1 на 1000 новорожденных [6]. Известно, что до 50% случаев врожденной глухоты имеет наследственную этиологию [4, 18]. В настоящее время известно более 120 генов, ассоциированных с нарушениями слуха [4, 7, 18]. Около 75% всех случаев несиндромальной потери слуха приходятся на аутосомно-рецессивные формы, 10-15% – на аутосомно-доминантные и 1-2% – на Х-сцепленные рецессивные и митохондриальные формы [4, 15, 18]. Несмотря на низкий вклад патогенных вариантов митохондриального генома, они имеют широкую клиническую вариабельность и ассоциированы с различными формами потери слуха [2, 15], в том числе с тугоухостью, индуцированной антибиотиками аминогликозидного ряда [5, 14-16, 22].

Ген *MT-TS1* кодирует митохондриальную тРНК серина (UCN), которая участвует в процессах биосинтеза белков митохондрий [11]. В настоящее время, по данным ClinVar, в гене *MT-TS1* описано 34 варианта нуклеотидной последовательности, из которых 12 аннотированы как патогенные и вероятно патогенные (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=MT-TS1[gene]). Среди них четыре варианта ассоциированы с несиндромальной глухотой (OMIM:500008), синдромом MERF (OMIM:545000) и MELAS (OMIM:540000), дефицитом митохондриальной цитохром-с-оксидазы с неврологическими проявлениями (OMIM:590080.0003), пальмоплантарной кератодермией и глухотой (OMIM:590080.0002), а также непереносимостью физических нагрузок с мышечными болями и лактатацидозом (OMIM:590080.0008). Большая часть патогенных вариантов гена *MT-TS1* (7 из 12) ассоциирована с потерей слуха: m.7443A>G (rs397507452), m.7445A>T (rs199474818), m.7445A>C (rs199474818), m.7445A>G (rs199474818), m.7471dup (rs111033319), m.7510T>C (rs199474820) и m.7512T>C (rs199474817).

При ДНК-диагностике наследственных нарушений слуха патогенные варианты митохондриальной ДНК в протоколы исследований входят в ограниченном числе и в большинстве случаев лимитируются поиском только одного варианта – m.1555A>G гена *MT-RNR1*. В России для ДНК-диагностики наследственной тугоухости чаще всего проводят анализ клинически значимых ядерных генов (*GJB2, SLC26A4* и *STRC*) с последующим полноэкзомным исследованием [20]. Ранее в России варианты митохондриальных генов *MT-RNR1* и *MT-TS1* были изучены только в одной работе с мультиэтнической выборкой пациентов (n=410) с не-

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovatv96@gmail.com, **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, cherdonovasasha96@gmail.com, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – н.с., gpromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru
ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., psennikovavera@mail.ru, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с., barashkov2004@mail.ru.

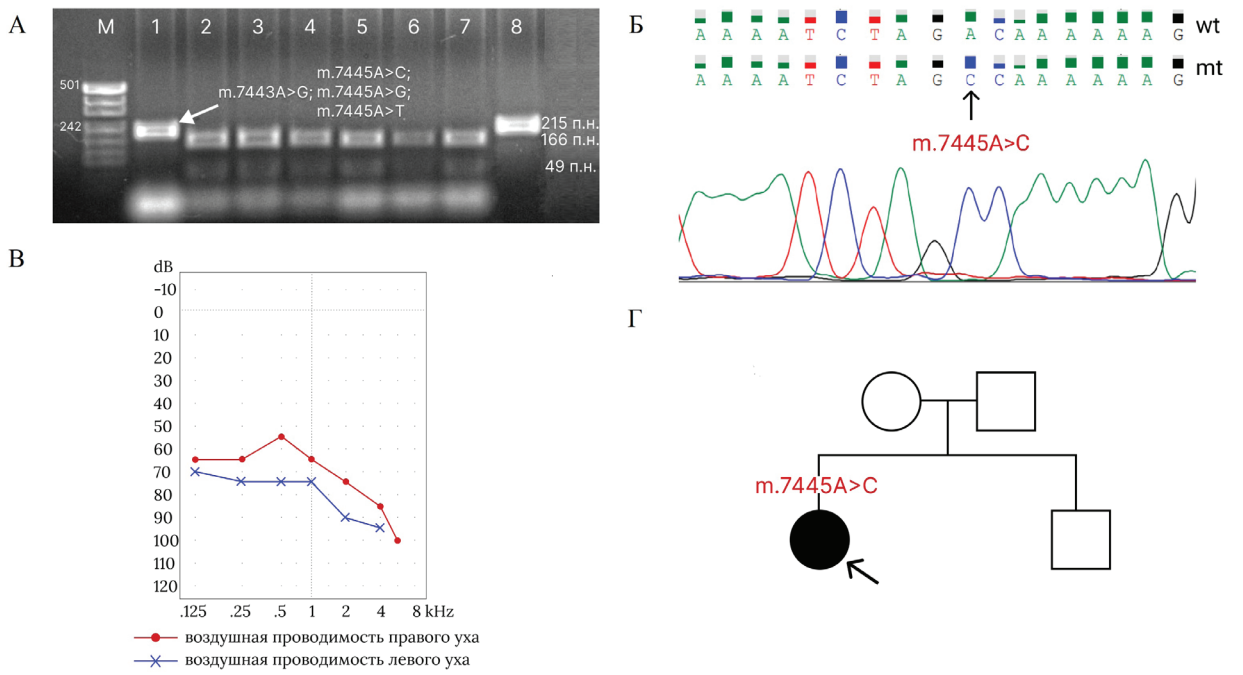

Рис. 1. *Идентификация варианта m.7445A>C в гене MT-TS1 у пациентки с несиндромальной потерей слуха: А - электрофореграмма ПДРФ-анализа: М – маркер молекулярного веса, 1 - образец с заменой в позициях m.7443A и m.7445A, 2-7 – образцы без замены, 8 – контрольный образец, не обработанный ферментом XbaI; Б - участок хроматограммы последовательности гена MT-TS1 с вариантом m.7445A>C; В – аудиограмма пробанда; Г – фрагмент родословной пациентки с m.7445A>C в гене MT-TS1, пробанд обозначен стрелкой*

синдромальной сенсоневральной тугоухостью (русские, татары, башкиры, якуты, алтайцы и казахи) [1]. Однако патогенетическая роль обнаруженных вариантов, кроме m.1555A>G гена *MT-RNR1*, осталась не определенной. В связи с этим **целью** данного исследования было изучение патогенных вариантов гена *MT-TS1* у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия.

Материалы и методы. Было исследовано 165 чел. с нарушениями слуха в Республике Бурятия, средний возраст которых на момент исследования составил 48,73 года. По национальному составу выборку исследования составили: буряты - 47,9% (n=79), русские - 46% (n=76), представители других национальностей (монголы, нанайцы, эвенки, чуваши, узбеки и немцы) - 6,1% (n=10).

Исследование слуха проведено с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра «AA222» («Interacoustics», Дания) по воздушному и костному проведению на частотах 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 кГц. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в $РДЧ_{0,5;1,0;2,0;4,0}$ кГц по классификации, принятой ВОЗ: I степень - 26-40 дБ, II степень - 41-55, III степень - 56-70, IV степень - 71-90, глухота - >90 дБ.

Образцы геномной ДНК были выделены из венозной крови фенол-хлороформным методом. Поиск *MT-TS1*-вариантов m.7443A>G (rs397507452), m.7445A>G (rs199474818), m.7445A>C (rs199474818) и m.7445A>T (rs199474818) проводили методом ПЦР-ПДРФ с использованием эндонуклеазы рестрикции *Xba*I [10] (рис. 1, А). По результатам ПЦР-ПДРФ-анализа для образцов с отсутствием сайта рестрикции *Xba*I в позициях m.7443 и m.7445 было проведено секвенирование по методу Сэнгера (рис. 1, Б). Для идентификации варианта m.7510T>C (rs199474820) методом ПЦР-ПДРФ использовали эндонуклеазу рестрикции *Hinf*I [19].

Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

Результаты и обсуждение. В настоящей работе проведен поиск пяти из семи известных патогенных вариантов гена *MT-TS1*, ассоциированных преимущественно с несиндромальной потерей слуха, в том числе индуцированной антибиотиками аминогликозидного ряда: m.7443A>G, m.7445A>C, m.7445A>G, m.7445A>T и m.7510T>C среди 165 пациентов с нарушением слуха в Республике Бурятия. Другие два варианта гена *MT-TS1* не включены в данное исследование, поскольку вариант m.7512T>C ассоциирован с потерей слуха, сочетанной с синдромами MERF (OMIM:545000) и MELAS (OMIM:540000), а вариант m.7471dup связан с дефицитом цитохром-с-оксидазы и неврологическими проявлениями (OMIM:590080.0003). В результате поисков в исследованной выборке был обнаружен только вариант m.7445A>C у одной пациентки, частота которого составила 0,6% (1/165). В мире m.7445A>C встречается с достаточно низкой частотой: в Китае – от 0,04% (1/2651) [13] до 0,11% (1/887) [12], Монголии – 0,42% (2/480) [8], в России – 0,19% (1/520) [1].

У пациентки с идентифицированным вариантом m.7445A>C была диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость III степени справа и IV степени слева (рис. 1, В). На момент исследования пациентке был 51 год. Из анамнеза известно, что возраст дебюта нарушения слуха составил 3 года, после лечения антибиотиками пробанд обучалась в школе для глухих и слабослышащих (г. Улан-Удэ), в повседневной жизни слуховой аппарат не носит, в общении использует речь и язык жестов. Генеалогический анализ показал отсутствие других пораженных членов семьи, что можно интерпретировать как низкую пенетрантность данного варианта (рис. 1, Г).

Патогенный вариант m.7445A>C в гене *MT-TS1* ассоциирован с несин-

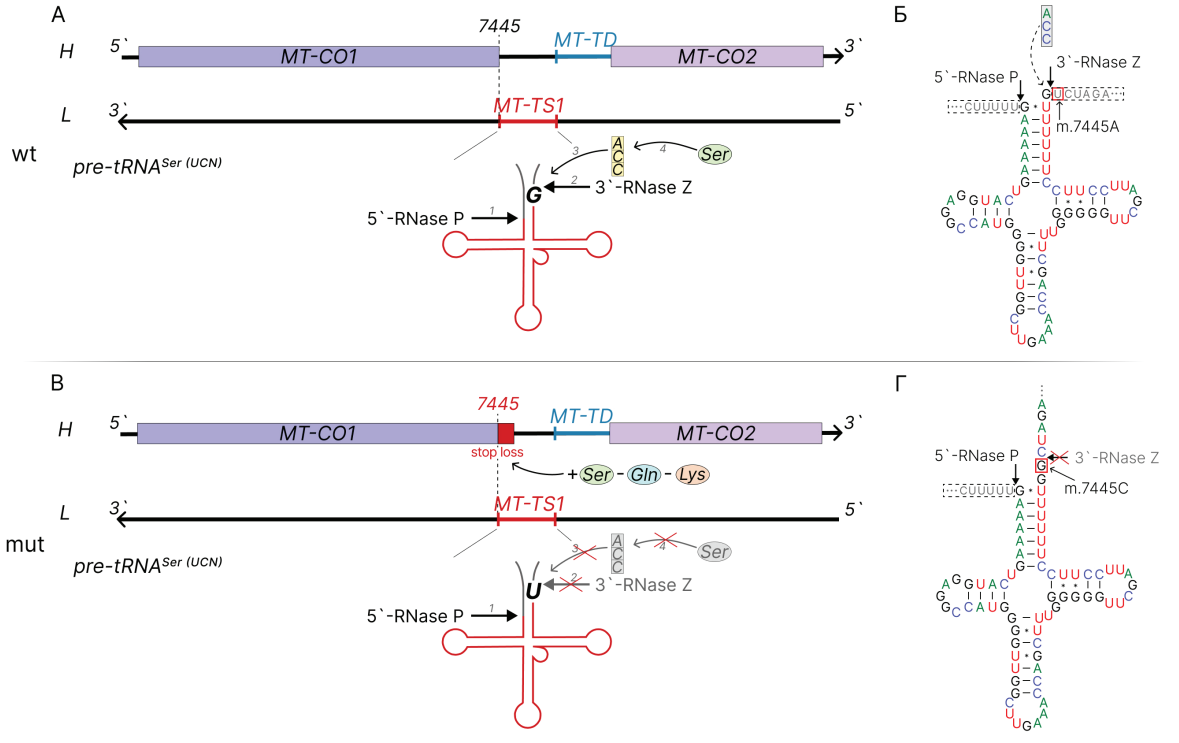

Рис. 2. Эффекты замены аденина (A) на цитозин (C) в позиции m.7445 для гена *MT-TS1* (L-цепь) и гена *MT-CO1* (H-цепь): А - положение генов *MT-CO1* (H-цепь) и *MT-TS1* (L-цепь) в норме; Б - процессинг пре-тРНК серина (UCN) в норме (pre-tRNASer(UCN)) и структура пре-тРНК серина в норме; В - потеря стоп-кодона в гене *MT-CO1(H)* при замене m.7445A>C и нарушение процессинга пре-тРНК серина; Г - структура пре-тРНК серина при замене m.7445A>C. Рисунок адаптирован из работ Guan et al., 1998 и Levinger et al., 2004 [11, 21]

Фенотипы пациентов с патогенным вариантом m.7445A>C в гене *MT-TS1*

Степень нарушения слуха	Характер аудиологической кривой	Возраст на момент исследования (в годах)	Возраст манифестации (в годах)	Причина потери слуха	История применения аминогликозидов	Гетероплазмия/Гомолазмия	Пенетрантность	Частота	Этническая принадлежность	Литература
Глубокая	Нет данных	Подростки	1-4	После болезни	Нет	Гомоплазмия	Нет данных	0,42% (2/480)	Монголы (Монголия)	[8]
Легкая	Плоская с пиками	17	10	Нет данных	Нет	Гомоплазмия	Низкая	0,04% (1/2651) - 0,11% (1/887)	Нет данных (Китай, провинция Чжэцзян)	[12-14]
Глубокая	Плоская	19	1	Нет данных	Нет	Гомоплазмия	Низкая	Нет данных	Нет данных (Китай, Синьцзян-Уйгурский автономный район)	[17]
Умеренная и тяжелая	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Высокая	0,19% (1/520)	Казах (Россия, Республика Алтай)	[1]
Тяжелая и глубокая	Нисходящая	51	3	После болезни	Да	Гомоплазмия	Низкая	0,6% (1/165)	Бурятка (Россия, Республика Бурятия)	Данная работа

дромальной легкой формой тугоухости (OMIM:500008), в том числе вызванной аминогликозидами (OMIM:580000) [8, 14, 17, 22]. Другие замены в позиции m.7445 – аденина (A) на гуанин (G) и тимин (T) – также описаны как патогенные варианты [3, 9, 14, 17, 21, 22]. Позиция m.7445A (рис. 2, А) локализована в кодирующей области двух генов: на 3`-конце гена *MT-TS1* (L-цепь мтДНК), кодирующего предшественник тРНК серина (UCN), и на 3`-конце гена *MT-CO1* (H-цепь мтДНК), кодирующего субъединицу 1 цитохром-с-оксидазы [21]. На L-цепи позиция m.7445 является частью сайта процессинга 3`-эндонуклеазы (3`-RNase Z), поэтому замена аденина на цитозин (A>C) приводит к сбою в процессинге предшественника тРНК серина (UCN) (рис. 2, Б) [14, 17, 21]. Точный патогенетический механизм описан для варианта m.7445A>G [21 и 9]. Однако подобный сбой процессинга предшественника тРНК серина (UCN) может происходить и при других нуклеотидных заменах в позиции m.7445A [14]. На H-цепи в гене *MT-CO1* замена аденина на цитозин (A>C) приводит к потере стоп-кодона с добавлением трех аминокислот к С-концу полипептида (рис.2, Б), которая, как считается, не приводит к функционально значимому изменению белка [14, 21, 22].

Фенотипическое проявление митохондриальных вариантов весьма гетерогенно и зависит от пропорции мутантных и нормальных копий мтДНК в определенных тканях, энергозависимости тканей, а также роли модуляторов, в частности аминогликозидов [16]. В связи с этим мы провели сравнительный анализ фенотипов нашего случая и четырех случаев с m.7445A>C, описанных ранее в литературе (таблица). Всего в анализ были включены клинические данные пяти пациентов [1, 8, 14, 17]. В большинстве исследований вариант m.7445A>C обнаружен в состоянии гомоплазмии. Степень нарушения слуха пациентов варьировала от легкой до глубокой степени потери слуха с возрастом манифестации от 1 года до 10 лет. История применения антибиотиков была отмечена только у одной пациентки из настоящей работы. Однако нарушение слуха по причине болезни также отмечается у пациентов из Монголии, в то время как в других работах сведений о болезни и применении лекарственных препаратов не были описаны. В целом для большинства семей с m.7445A>C авторы отмечают низкую пенетрантность. По мнению некоторых исследователей, биохимические дефекты, связанные с вариантом m.7445A>C, сами по себе, вероятно, не приводят к нарушению слуха, что может отражаться в низкой пенетрантности. В этом случае значимую роль могут играть модификаторы, в частности антибиотики, обладающие ототоксическим эффектом [14], связанным с повреждением волосковых клеток, а также несенсорных клеток, модулирующих их функцию, что приводит к повреждению нервных путей и сказывается на слуховом восприятии.

Выводы. Патогенный вариант m.7445A>C в гене *MT-TS1* обнаружен с частотой 0,6% в выборке глухих пациентов в Республике Бурятия, что в целом соответствует относительно низким частотам данного варианта в ранее изученных регионах мира (от 0,04% до 0,42%). Анализ фенотипов пациентов с данным вариантом показал, что потеря слуха во всех идентифицированных случаях не является врожденной, но при этом варьирует по степени тяжести. Для большинства случаев, связанных с m.7445A>C гена *MT-TS1,* показана низкая пенетрантность, что свидетельствует о вероятном участии других модулирующих факторов в клиническом проявлении нарушений слуха. Таким образом, дальнейшее изучение редких вариантов гена *MT-TS1* будет способствовать развитию нашего понимания патогенетических механизмов митохондриальных форм потери слуха.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).

Литература

1. Анализ генов 12S rRNA и tRNASer(UCN) мтДНК у больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью/глухотой из различных регионов России / Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, А.М. Тазетдинов [и др.] // Генетика. 2009. Т.45, №7. С. 982-991.

Analysis of 12S rRNA and tRNASer(UCN) mtDNA genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss/deafness from various regions of Russia / L.U. Dzhemileva, O.L. Posukh, A.M. Tazetdinov [et al.] // Genetics. 2009. Vol. 45, No. 7. P. 982-991.

2. A deafness-associated mitochondrial DNA mutation altered the tRNASer(UCN) metabolism and mitochondrial function / L. Xue, Y. Chen, X. Tang [et al.] // Mitochondrion. – 2019. – 46. – P.370-379. doi: 10.1016/j.mito.2018.10.001.

3. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness / F.M. Reid, G.A. Vernham, H.T. Jacobs // Hum Mutat. – 1994. – 3(3). – P. 243-7. doi: 10.1002/humu.1380030311.

4. DFNB1 Non-Syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes / F.J. Del Castillo, I. del Castillo // Front. Mol. Neurosci. – 2017. – 10. – P.428.

5. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides / X. Estivill, N. Govea, E. Barceló [et al.] // Am J Hum Genet. – 1998. – 62(1). – P.27-35. doi: 10.1086/301676.

6. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population / M. L. Marazita, L. M. Ploughman, B. Rawlings [et al.] // Am.J.Med.Genet. – 1993. – 46. – P. 486–491.

7. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe / I. Del Castillo, M. Morín, M. Domínguez-Ruiz, M.A. Moreno-Pelayo // Hum Genet. – 2022. – 141(3-4). – P.683-696. doi: 10.1007/s00439-021-02425-6.

8. Heterogenous point mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) precursor coexisting with the A1555G mutation in deaf students from Mongolia / A. Pandya, X.J. Xia, R. Erdenetungalag [et al.] // Am J Hum Genet. – 1999. – 65(6). - P.1803-6. doi: 10.1086/302658.

9. In vitro 3'-end endonucleolytic processing defect in a human mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) precursor with the U7445C substitution, which causes non-syndromic deafness / L. Levinger, O. Jacobs, M. James // Nucleic Acids Res. – 2001. – 1;29(21). – P.4334-40. doi: 10.1093/nar/29.21.4334.

10. Mitochondrial mutation associated with nonsyndromic deafness / N. Fischel-Ghodsian, T.R. Prezant, P. Fournier [et al.] // Am J Otolaryngol. – 1995. – 16(6). – P.403-8. doi: 10.1016/0196-0709(95)90078-0.

11. Mitochondrial tRNA 3' end metabolism and human disease / L. Levinger, M. Mörl, C. Florentz // Nucleic Acids Res. – 2004. – 11;32(18). – P.5430-41. doi: 10.1093/nar/gkh884.

12. Mitochondrial tRNA mutations in 887 Chinese subjects with hearing loss / J. Zheng, X. Bai, Y. Xiao [et al.] // Mitochondrion. – 2020. – 52. – P.163-172. doi: 10.1016/j.mito.2020.03.005.

13. Mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) variants in 2651 Han Chinese subjects with hearing loss / X. Tang, J. Zheng, Z. Ying [et al.] // Mitochondrion. – 2015. – 23. – P.17-24. doi: 10.1016/j.mito.2015.05.001.

14. Mitochondrial tRNASer(UCN) gene is the hot spot for mutations associated with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss / L. Jin, A. Yang, Y. Zhu [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – 14;361(1). – P.133-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.06.171.

15. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER / M.T. Lott, J.N. Leipzig, O. Derbeneva [et al.] // Current Protocols in Bioinformatics. – 2013. – 44(123). – P.1.23.1-26. PMID: 25489354 URL: http://www.mitomap.org

16. Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S ribosomal RNA mutations / M.X. Guan, Q. Yan, X. Li [et al.] // Am J Hum Genet. – 2006. – 79(2). – P.291-302. doi: 10.1086/506389.

17. Mutations at position 7445 in the precursor of mitochondrial tRNASer(UCN) gene in three maternal Chinese pedigrees with sensorineural hearing loss / J. Chen, H. Yuan, J. Lu [et al.] // Mitochondrion. – 2008. – 8(4). – P.285-92. doi: 10.1016/j.mito.2008.05.002.

18. Newborn Hearing Screening - A Silent Revolution / P.C. Morton, W.E. Nance // New England Journal of Medicine. - 2006. - №20(354). - P. 2151–2164. doi: 10.1056/NEJMra050700.

19. Prevalence of mitochondrial DNA mutations in childhood/congenital onset non-syn-

dromal sensorineural hearing impairment / T.P. Hutchin, K.R. Thompson, M. Parker [et al.] // J Med Genet. – 2001. – 38(4). – P.229-31. doi: 10.1136/jmg.38.4.229.

20. Spectrum of Genes for Non-GJB2-Related Non-Syndromic Hearing Loss in the Russian Population Revealed by a Targeted Deafness Gene Panel / O. Shatokhina, N. Galeeva, A. Stepanova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – 23. – P.15748. https://doi.org/10.3390/ijms232415748.

21. The deafness-associated mitochondrial DNA mutation at position 7445, which affects tRNASer(UCN) precursor processing, has long-range effects on NADH dehydrogenase subunit ND6 gene expression / M.X. Guan, J.A. Enriquez, N. Fischel-Ghodsian [et al.] // Mol Cell Biol. – 1998. – 18(10). – P.5868-79. doi: 10.1128/MCB.18.10.5868.

22. Usami S.I., Nishio S.Y. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. 2004 Oct 22 [updated 2018 Jun 14] / M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa [et al.] editors // GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; – 1993–2023. PMID: 20301595. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1422/

О.В. Кочетова, Д.Ш. Авзалетдинова, Г.Ф. Корытина, Т.В. Викторова

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ СЕРОТОНИНА И ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.02

УДК 612.6

Проведен анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTRD rs674386*, *HTR1F rs56398417*, *HTR2A rs6313, HTR3A rs1062613*, *HTR2C rs6318* и гена *GABRA2 rs279845* у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), проживающих в Республике Башкортостан. В результате изучения 6 локусов генов нейротрансмиттеров были выявлены протективные маркеры генотипы *CT* и *CC* локуса *rs1062613* гена *HTR3A* (OR= 0,73, P_{cor_FDR}=0,0007) и генотипы риска *GC* и *CC* локуса *rs6318* гена *HTR2C* (OR=2,21, P_{cor_FDR}=0,0045) среди женщин, генотип *CC* является рисковым и для мужчин (R=4,05, P_{cor_FDR}=0,0045). Анализ сочетаний генотипов и аллелей выявил комбинации повышенного и пониженного риска СД2. Проведенный анализ ROC-кривых показал, что исследуемые локусы и такие переменные, как пол, возраст обследуемых и ИМТ, можно использовать для оценки прогностической значимости СД2 (AUC=83,4% (95% CI 83,5-87,4).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, нейротрасмиттерная система, рецепторы серотонина, рецептор гамма-аминомасляной кислоты.

An analysis of polymorphic variants of the serotonin receptor genes *HTRD rs674386, HTR1F rs56398417, HTR2A rs6313, HTR3A rs1062613, HTR2C rs6318* and the *GABRA2 rs279845* gene in T2D patients living in the Republic of Belarus was carried out. As a result of the study of 6 loci of neurotransmitter genes, protective markers *CT* and *CC* genotypes of the rs1062613 locus of the *HTR3A* gene (OR= 0.73, Pcor_FDR=0.0007) and *GC* and *CC* risk genotypes of the rs6318 locus of the *HTR2C* gene (OR=2.21, Pcor_FDR=0.0045) among women, the *CC* genotype is also risky for men (R=4.05, Pcor_FDR=0.0045). The analysis of combinations of genotypes and alleles revealed combinations of increased and decreased risk of T2D. The analysis of ROC curves showed that the studied loci and such variables as sex, age of the examined and BMI can be used to assess the prognostic significance of T2D AUC=83.4% (95% CI 83.5-87.4).

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

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является метаболическим заболеванием, характеризующимся повышенным содержанием глюкозы в крови, его развитие обусловлено формированием резистентности к инсулину [2]. Распространенность СД2 увеличивается во всем мире, приводя к снижению качества жизни и преждевременной смерти [2]. 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), в основном участвующий в регуляции сложного поведения, такого как агрессия и контроль аппетита [17]. 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 [11]. 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 экспрессия генов *HTR1D* и *HTR2A* в ткани β-клеток поджелудочной железы повышена среди больных СД2 по сравнению со здоровым контролем [4]. Исследования связи СД2 и серотонинергической системы выявили ассоциацию полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTR2A*, *HTR2C* с риском развития СД2 у европеоидов [15,19], полиморфные варианты гена *HTR3B* ассоциированы с СД2 у корейцев [18], полиморфизм гена *HTR2C* связан с метаболическим синдромом у греков [3]. Полиморфные варианты гена *GABRA2*, кодирующего

КОЧЕТОВА Ольга Владимировна – к.б.н., с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, г. Уфа, https://ORCID.org/0000-0003-2071-0969, SPIN-код: 3461-3952, Web of Science ResearcherID A-2035-2014, Olga_mk78@mail.ru; **АВЗАЛЕТДИНОВА Диана Шамилевна** – к.м.н. доцент Башкирского ГМУ, г. Уфа, ORCID: 0000-0002-1590-6433; eLibrary SPIN: 5540-6951, ecolab_203@mail.ru; **КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна** – д.б.н., доцент, гл.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, SPIN-код: 1200-2906, Web of Science ResearcherID A-1688-2014, https://ORCID.org/0000-0002-1695-5173, Ecolab_203@mail.ru; **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, https://ORCID.org/0000-0001-8900-2480, SPIN-код: 2705-0468, AuthorID: 90113, ecolab_203@mail.ru.