

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 tRNAs^{er}(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/>

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.02

УДК 612.6

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

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 рискованным 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, нейротрансмиттерная 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 ($OR=0.73$, $P_{cor_FDR}=0.0007$) and *GC* and *CC* risk genotypes of the *rs6318* locus of the *HTR2C* gene ($OR=2.21$, $P_{cor_FDR}=0.0045$) among women, the *CC* genotype is also risky for men ($R=4.05$, $P_{cor_FDR}=0.0045$). 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 желудоч-

но-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 Шамильевна** – к.м.н. доцент Башкирского ГМУ, г. Уфа, ORCID: 0000-0002-1590-6433; eLibrary SPIN: 5540-6951, ecolab_203@mail.ru; **КОРЫТИНА Гульnaz 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.

Таблица 1

Характеристика выборок, включенных в исследование

Параметры	Контроль n=1096	СД2 n=691	P value
Возраст, среднее $\pm$ Std.Dv	51,82 $\pm$ 9,70	58,08 $\pm$ 12,28	0,05
Мужчины, n (%)	263 (23,9)	158 (22,2)	0,483
Женщины, n (%)	833 (76,1)	555 (77,8)	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²), среднее $\pm$ SD	26,72 $\pm$ 2,78	31,12 $\pm$ 5,82	<0,0001
Ожирение, n (%)	–	612 (85,8)	–
Длительность СД2, медиана [Q1;Q3]	–	7,23 [2; 15]	–
Артериальная гипертензия, n (%)	–	602 (84,5)	–
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	–	256 (36,0)	–
НbA _{1c} (%), медиана [Q1;Q3]	4,9 [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]	0,08
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.

$\alpha 2$ субъединицу рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК- α), были связаны с риском зависимости от алкоголя [16]. 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 с СД2 [5]. По результатам GWAS исследований среди жителей Арабских Эмиратов для генов ГАМК- α были определены маркеры риска развития СД2 [6]. Однако роль нейротрансмиттеров в патогенезе СД2 остается мало изученной. В этой связи анализ полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерной системы представляет актуальную проблему.

Целью нашего исследования явился 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).

Материал и методы. Диагноз СД2 ставился по совокупности кодов МКБ-10, на основе данных количественных параметров, определяющих уровни риска СД2, такие как возраст, ИМТ, окружность талии, бедер, липопротеины низкой плотности, уровни липопротеинов высокой плотности, триглицериды. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Оценку соответствия частоты генотипов и аллелей равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью

критерия χ^2 . Анализ ассоциаций с развитием СД2 проводили с использованием программы PLINK v.1.9 [14]. Поправку на множественность сравнения $P_{cor-FDR}$ оценивали с помощью онлайн 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, рассчитанных для основной группы, представлен в моделях: кодоминантной и аддитивной, а также в виде аллельного теста. Множественный логистический регрессионный анализ и ROQ-анализ проводились с использованием SPSS v.22. Анализ ген-генных ассоциаций с СД2 между аллелем и или/генотипом был проведен с помощью програм-

Таблица 2

Описание исследуемых генов и равновесие Харди-Вайнберга

Полиморфизм	Ген	Локализация	P _{Х-В} контроль	P _{Х-В} пациенты	MAF (European)	MAF
<i>rs279845</i>	<i>GABRA2</i>	chr 4:46327706	0,1	0,045	44,8	44,0
<i>rs1062613</i>	<i>HTR3A</i>	chr11:113975284	0,061	0,42	22,6	25,05
<i>rs6318</i>	<i>HTR2C</i>	chrX:114731326	0,52	0,26	16,2	8,0
<i>rs6313</i>	<i>HTR2A</i>	chr 13:46895805	0,11	0,39	42,0	48,0
<i>rs674386</i>	<i>HTRD</i>	chr1:23192984	0,28	0,79	22,1	27,0
<i>rs56398417</i>	<i>HTR1F</i>	chr3:87975836	0,42	0,014	28,8	17,0

Примечание. Х-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.

Таблица 3

Ассоциация исследованных полиморфных локусов генов рецепторов серотонина и *GABRA2*

Ген, ОНП	Модель	Аллель, генотип	СД2 n=691 Абс (%)	Контроль n=1096 Абс (%)	OR (95 CI)	P	P FDR
<i>HTR1D rs674386</i>	Кодоминантная	<i>GG/AG/AA</i>	330 (47,8)/ 296 (42,9)/ 63 (9,1)	591 (53,9)/ 418 (38,1)/ 87 (7,9)	1,27 (1,04-1,56) 1,30 (0,91-1,84)	0,045	0,062
<i>HTR1D rs674386</i>	Аллельный тест	<i>G/A</i>	957 (69,0)/ 423 (31,0)	1600 (73,0)/ 592 (27,0)	1,19 (1,02-1,39)	0,01965	0,046
<i>HTR1D rs674386</i>	Аддитивная	---	---	---	1,19 (1,03-1,38)	0,02067	0,046
<i>HTR1F rs56398417</i>	Кодоминантная	<i>CC/CT/TT</i>	499 (72,3)/ 165 (23,9)/ 26 (3,8)	780 (71,2)/ 294 (26,8)/ 22 (2)	1,00 0,88 (0,70-1,09)/ 1,85 (1,04-3,30)	0,041	0,062
<i>HTR1F rs56398417</i>	Аллельный тест	<i>C/T</i>	1163 (84,0)/ 217 (16,0)	1854 (85,0)/ 338 (17,0)	1,02 (0,85-1,23)	0,843	0,932
<i>HTR1F rs56398417</i>	Аддитивная	---	---	---	1,02 (0,85-1,23)	0,812	0,932
<i>GABRA2 rs279845</i>	Кодоминантная	<i>TT/AT/AA</i>	257 (37,2)/ 307 (44,4)/ 127 (18,4)	340 (31)/ 542 (49,5)/ 214 (19,5)	1,00/ 0,75 (0,60-0,93) /0,79 (0,60-1,03)	0,023	0,046
<i>GABRA2 rs279845</i>	Аллельный тест	<i>T/A</i>	821 (59,0)/ 561 (41,0)	1222 (56,0)/ 970 (44,0)	0,86 (0,75-0,98)	0,034	0,055
<i>GABRA2 rs279845</i>	Аддитивная	---	---	---	0,86 (0,76-0,99)	0,034	0,055
<i>HTR3A rs1062613</i>	Кодоминантная	<i>CC/CT/TT</i>	440 (63,7)/ 227 (32,9)/ 24 (3,5)	604 (55,1)/ 435 (39,7)/ 57 (5,2)	1,00 0,71 (0,58-0,87) 0,59 (0,36-0,96)	0,0012	0,004
<i>HTR3A rs1062613</i>	Аллельный тест	<i>C/T</i>	1107 (80,0)/ 275 (20,0)	1643 (74,95)/ 549 (25,05)	0,74 (0,63-0,88)	0,0001	0,00045
<i>HTR3A rs1062613</i>	Аддитивная	---	---	---	0,73 (0,64-0,88)	0,0002	0,0007
<i>HTR2A rs6313</i>	Кодоминантная	<i>CC/CA/AA</i>	177 (25,6)/ 356 (51,6)/ 157 (22,8)	290 (26,5)/ 559 (51)/ 247 (22,5)	1,00 / 1,04 (0,83-1,31)/ 1,04 (0,79-1,37)	0,931	0,931
<i>HTR2A rs6313</i>	Аллельный тест	<i>C/A</i>	710 (51,0)/ 670 (49,0)	1139 (52,0)/ 1053 (48,0)	1,02 (0,89-1,17)	0,931	0,931
<i>HTR2A rs6313</i>	Аддитивная	---	---	---	1,02 (0,89-1,17)	0,761	0,931
<i>HTR2C rs6318</i>	Кодоминантная женщины	<i>GG/GC/CC</i>	554 (68,7)/ 235 (29,1) / 18 (2,2)	341 (84)/ 61 (15)/ 4 (1)	1,00 2,37 (1,74-3,24)/ 2,77 (0,93-8,25)	0,0001	0,00045
<i>HTR2C rs6318</i>	Аллельный тест женщины	<i>G/C</i>	1343 (83,0)/ 271 (17,0)	743 (92,0)/ 69 (8,0)	2,17 (1,64-2,87)	0,0001	0,00045
<i>HTR2C rs6318</i>	Аддитивная женщины	---	---	---	2,21 (1,66-2,94)	0,0001	0,00045
<i>HTR2C rs6318</i>	Мужчины гемизиготы	<i>G/C</i>	114 (75,5) / 37 (24,5)	237 (92,6)/ 19 (7,4)	1,00/ 4,05 (2,23-7,35)	0,0001	0,00045

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

мы APSampler 3.6.0 (<http://apsampler.sourceforge.net>).

Результаты и обсуждение. 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). Локус гена *HTR2C*, расположенного в X-хромосоме, анализировали отдельно у женщин и мужчин. Анализ проводился в кодоминантной и аддитивной моделях, а также оценивался аллель-

ный тест, данные представлены в табл. 3. Статистически значимые различия были получены для локуса *rs1062613* гена *HTR3A* в кодоминантной модели для генотипов *CT* и *CC* ($OR=0,71$ и $OR=0,59$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,004$). В аддитивной модели показатель OR составил $0,73$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,0007$. 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 *CC* ($OR=2,37$ (95% CI 1,74-3,24), $P_{\text{cor_FDR}}=0,0045$, $OR=2,77$ (95% CI 0,93-8,25), $P_{\text{cor_FDR}}=0,0045$). Учитывая, что

доверительный интервал во втором случае пересек 1, наиболее статистически значимой моделью является аддитивная $OR=2,21$ (95% CI 1,66-2,94), $P_{\text{cor_FDR}}=0,0045$). Среди мужчин генотип *CC* также ассоциировал с риском развития СД2 ($OR=4,05$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,0045$). Анализ локуса *rs279845* гена *GABRA2* выявил тенденцию к увеличению частоты генотипа *TT* среди пациентов до 37,2% по сравнению с 31,0% в контроле ($OR=0,75$ и $OR=0,79$, $P_{\text{cor_FDR}}=0,046$) соответственно для проективных генотипов *CT* и *CC*.

В результате проведения мультилокусного анализа ассоциаций опре-

делено 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 представлен в модели повышенного риска заболевания, аллель G определялся в составе моделей пониженного риска ($P_{\text{cor_FDR}}=0,007$ и ($P_{\text{cor_FDR}}=0,001$). При индивидуальном анализе ассоциации 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, $P_{\text{cor_FDR}}=0,0004$).

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 56,7% (95% CI 53,9-59,4) для модели, включающей только исследуемые полиморфные варианты. Для второй модели AUC составила 83,4% (95% CI 83,5-87,4), что указывает на высокую способность показателей, включенных в анализ, правильно классифицировать индивидов с СД2 и здоровых.

Наибольшее количество ассоциаций продемонстрировал полиморфный вариант *rs10623613* 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* [12]. По данным ряда авторов, аллель С ассоциирован с низкой экспрессией гена *HTR3A* [7] и высоким уровнем метилирования [13]. 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 [2]. Ассоциация с развитием СД2 была показана для локуса *rs6318*

гена *HTR2C*. Данный полиморфизм обусловлен заменой аминокислоты Cys на Ser в 23-м положении. Показано, что белок, кодируемый аллелем *Ser23* или С, имеет пониженную аффинность к серотонину [20]. Рядом авторов установлена ассоциация данного локуса с риском развития депрессии [8], а также ожирения и СД2, что подтверждают наши данные [9, 10, 15, 19]. Локус *rs279845* гена *GABRA2* ассоциирован с алкоголизмом, носители аллеля Т в меньшей степени страдают алкоголизмом [16]. Вместе с тем для локуса *rs279845* гена *GABRA2* при изучении количественных признаков личности, темперамента и характера не было выявлено взаимосвязи [1].

Заключение. В данном исследовании мы провели оценку влияния полиморфных вариантов генов нейротрансмиттеров на риск развития СД2 с помощью анализа комбинаций генотипов и аллелей. Показано, что подобранный набор генетических вариантов и таких показателей, как пол, возраст и ИМТ, можно использовать для прогнозирования СД2 среди жителей РБ.

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

Литература

1. Ассоциация генов подверженности к алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских / А.В. Марусин [и др.] // Бюл. Сиб. мед. 2016. Т. 15, №5. С. 83-96.
2. Association of susceptibility genes to alcoholism, schizophrenia and Alzheimer's disease with psychodiagnostic features in the Russian population / A.V. Marusin, [et al.] // Bull. Siberian Medicine. 2016. T.15. N.5. P. 83-96. DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-83-96
3. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13, №1. С. 9-15.
4. The role of neurotransmitters in the regulation of energy homeostasis and the possibility of drug correction of its disorders in obesity/ I.I. Dedov, [et al.] // Obesity and metabolism. - T. 13. - N.1. - P. 9-15 doi.org/10.14341/omet201619-15
5. Acute necrotizing pancreatitis following olanzapine treatment and 759C/T polymorphism of *HTR2C* gene: a case report / Rizos E. [et al.] // in vivo. - 2015. - Vol. 29. - No. 5. - P. 529-531.
6. Altered serotonin (5-HT) 1D and 2A receptor expression may contribute to defective insulin and glucagon secretion in human type 2 diabetes / H. Bennet [et al.] // Peptides. - 2015. - Vol.71. - P. 113-120 doi.org/10.1016/j.peptides.2015.07.008
7. γ -Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes/ Taneera J. [et al.] // Diabet. - 2012. - Vol. 55. - No.7. - P.1985-1994. doi.org/10.1007/s00125-012-2548-7
8. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in an extended Arab family/ Al Safar H.S. [et al.] // An. of human genetics. - 2013. - Vol. 77. - No.6. - P. 488-503. doi.org/10.1111/ahg.12036
9. Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene *HTR3A* and bipolar affective disorder/ Niesler B. [et al.] // Pharm. and Genomics. - 2001. - Vol. 11. - No. 6. - P. 471-475.
10. A putatively functional polymorphism in the *HTR2C* gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress/ Brummett B.H. [et al.] // PLoS one. - 2014. - Vol. 9. - No. 12. - P. e114451. doi.org/10.1371/journal.pone.0114451
11. Drago A., Serretti A. Focus on *HTR2C*: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders // Am.J.Med.Gen. Neurop. Gen. - 2009. - Vol.150. - No.5. - P.601-637. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30864
12. Further exploration of the possible influence of polymorphisms in *HTR2C* and *5HTT* on body weight/BahJ.[et al.] // Metabol.-2010.- Vol.59.-No.8.-P.1156-1163. Doi.org/10.1016/j.metabol.2009.11.07
13. Gershon M.D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders // Gastro. - 2007. - V. 132. - No. 1. - P. 397-414. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.002
14. Methylation of a *HTR3A* promoter variant alters the binding of transcription factor CTCF/ Jajodia A. [et al.] // RSC Advances. - 2015. - Vol. 5. - No. 57. - P. 45710-45717. DOI:10.1039/C5RA04455C
15. Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment/ Perroud N. [et al.] // Depression and anxiety. - 2016. - Vol. 33. - No. 1. - P. 45-55.
16. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / Purcell S. [et al.] // The Amer. J. hum. genetics. - 2007. - Vol. 81. -No. 3. - P. 559-575. doi.org/10.1086/519795
17. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes/Kring S.[et al.] // PLoS One. - 2009. - Vol. 4. -No. 8. - P.e6696. doi:10.1371/journal.pone.0006696.
18. PROSPER intervention effects on adolescents' alcohol misuse vary by *GABRA2* genotype and age /Russell M.A. [et al.] //Preven. sci. - 2018. - Vol. 19. -No.1. - P. 27-37. doi: 10.1007/s11212-017-0751-y
19. Serotonergic regulation of insulin secretion/ Cataldo Basculian L.R. [et al.] // Acta Physiologica. - 2019. - Vol. 225. -No. 1. - P. e13101. doi.org/10.1111/apha.13101
20. Serotonin receptor 3B polymorphisms are associated with type 2 diabetes: The Korean Genome and Epidemiology Study/Kwon Y.J. [et al.] // Diab. Res.clin. prac. - 2019. - Vol. 153. - P.76-85. doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.032
21. The-759C/T polymorphism of the 5-*HT2C* receptor is associated with type 2 diabetes in male and female Caucasians/ Iordanidou M. [et al.] // Pharm. and gen. - 2008. - Vol.18. P.153-159. doi:10.1097/FPC.0b013e3282f4ae93
22. Yildirim B. O., Derksen J.J. Systematic review, structural analysis, and new theoretical perspectives on the role of serotonin and associated genes in the etiology of psychopathy and sociopathy //Neur. Biobeh. Reviews. - 2013. - Vol.37. - No.7. - P. 1254-1296. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.009