

ГЕНЫ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНОЙ СИСТЕМЫ И ГЕН ТРАНСМЕМБРАННОГО БЕЛКА 18 В РАЗВИТИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

© 2021 г. О. В. Кочетова^{1, *}, Д. Ш. Авзалетдинова², З. А. Шангареева², Л. З. Ахмадишина¹, Г. Ф. Корытина¹, В. В. Виктор², Т. В. Викторова²

¹Институт биохимии и генетики, Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

*e-mail: Olga_mk78@mail.ru

Поступила в редакцию 28.05.2020 г.

После доработки 07.09.2020 г.

Принята к публикации 12.11.2020 г.

Расстройство пищевого поведения обуславливает переизбыток и рост избыточной массы тела. Сложный патогенез формирования пищевой зависимости имеет генетическую основу. Цель нашего исследования — изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов, кодирующих рецепторы глутамата (*GRIK5* rs8099939, *GRIK3* rs534131, *GRIA1* rs2195450, *GRIN2B* rs7301328, rs2268132, rs1805476, *GRIN1* rs6293), гамма-аминомасляной кислоты (*GABBR2* rs3750344), гена рецепторов серотонина (*HTR2A* rs6313, rs6311), гена нейротрофического фактора мозга (*BDNF* rs925946, rs11030107) и гена трансмембранного белка 18 (*TMEM18* rs2860323, rs6548238) с расстройством пищевого поведения у индивидов с избыточной массой тела и ожирением. Ассоциация с уровнем показателя ИМТ обнаружена для генотипа *GG* гена *GRIN1* (rs6293), генотипами *CC-AC* *GRIK5* (rs8099939), *CC-CT* *TMEM18* (rs6548238), *CT-TT* *GRIA1* (rs2195450). Расстройство ограничительного пищевого поведения было выявлено у носителей генотипов *AC-AA* локуса rs1805476 гена *GRIN2B* ($P = 0.04$), носителей генотипа *GG* локуса rs6293 гена *GRIN1* ($P = 0.028$). Расстройство эмоционального пищевого поведения было характерно носителям аллеля *A* локуса rs1805476 гена *GRIN2B* ($P = 0.005$) и носителям генотипов *AC-CC*. Нарушение экстернализованного пищевого поведения было выявлено у носителей генотипов *AA* и *AC* полиморфного локуса rs1805476 гена *GRIN2B* ($P = 0.0003$). Таким образом, полиморфные варианты генов глутаматных, серотониновых рецепторов, а также гена трансмембранного белка 18 являются важными факторами развития расстройства пищевого поведения и ожирения.

Ключевые слова: ожирение, расстройство пищевого поведения, серотониновые рецепторы, рецепторы глутамата, ассоциация.

DOI: 10.31857/S0016675821050040

Расстройство пищевого поведения (ПП), или пищевая зависимость, обуславливает переизбыток и рост избыточной массы тела [1]. Сложный патогенез формирования пищевой зависимости имеет генетическую основу [2]. По результатам Genome Wide Association Study (GWAS), были выявлены локусы, обуславливающие менее 10% наследуемости ожирения, вероятность наследования ожирения в близнецовых исследованиях достигает 85% [3], тогда как исследование пищевого поведения остается малоизученной проблемой. Одним из обсуждаемых генов ожирения является ген нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), ассоциированный с массой тела по результатам GWAS [4]. Масштабное исследование генетических антропометрических признаков (GIANT-консор-

циум) выявил дополнительные локусы, вносящие вклад в развитие ожирения, например ген трансмембранного белка 18 (*TMEM18*) [5].

Гены, продукты которых принимают участие в формировании личностных характеристик, могут обуславливать аддиктивное поведение человека, включая депрессию, алкоголизм, расстройство пищевого поведения. Известно, что полиморфные варианты генов нейротрансмиттерной системы способствуют формированию личностных качеств, в том числе влияют на ПП [6].

Гены глутаматных рецепторов играют центральную роль в развитии синаптической пластичности и нейротоксичности [7]. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером центральной нервной системы (ЦНС)

[8]. Была установлена глутаматергическая природа многих нейродегенеративных расстройств, и нейротоксическое действие глутамата стало предметом исключительно интенсивного изучения после того, как к нейропатологическим состояниям, обусловленным гиперактивностью глутаматергической системы, отнесли не только классические нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, хорею Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз), но и ишемические поражения головного мозга, различные энцефалопатии (включая диабетические), когнитивные и мнестические расстройства, алкоголизм и др. [9–15].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) — один из основных тормозных нейромедиаторов ЦНС. ГАМК играет ключевую роль в процессах торможения ЦНС. В этом контексте гамма-аминомасляная кислота является полным антагонистом глутамин (нейромедиатор возбуждения).

Известно, что серотонин влияет на настроение, состояние сна и бодрствования, и в том числе, на потребление пищи и/или выборочное потребление продуктов, содержащих простые углеводы [16]. Установлено действие этого нейромедиатора на энергетический баланс в организме. Увеличение уровня серотонина в ЦНС способствует снижению потребления пищи и уменьшению массы тела. Гиперпродукция периферического серотонина посредством взаимодействия с адипоцитами приводит к ожирению [17]. Чаще всего в основе психических нарушений лежит ряд общих нейробиологических механизмов, поэтому мы провели исследование как генов ассоциированных с ожирением (по GWAS), так и общеизвестные гены с риском развития расстройства пищевого поведения.

Цель нашего исследования — изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов, кодирующих рецепторы глутамата (*GRIK5 rs8099939*, *GRIK3 rs534131*, *GRIK1 rs2195450*, *GRIN2B rs7301328*, *rs2268132*, *rs1805476*, *GRIN1 rs6293*), гамма-аминомасляной кислоты (*GABBR2 rs3750344*), гена рецептора серотонина (*HTR2A rs6313*, *rs6311*), гена нейротрофического фактора мозга (*BDNF rs925946*, *rs11030107*), гена трансмембранного белка 18 (*TMEM18 rs2860323*, *rs6548238*) с расстройством пищевого поведения у индивидов с избыточной массой тела и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы ДНК. Изучали ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Число обследованных составило

275 человек. Средний возраст испытуемых составил 55.6 ± 7.68 лет. В группу вошли 172 женщины и 103 мужчины. Средний рост — 171.56 ± 8.63 см, средняя масса тела — 79.7 ± 13.23 , избыточная масса тела (ИМТ) — 29.18 ± 3.30 кг/м². Испытуемые были дифференцированы по пищевому поведению, в первую группу вошло 60 человек без нарушений ПП, т.е. все параметры по трем видам ПП входили в референсные значения, вторую группу составили испытуемые с нарушением ПП хотя бы по одному параметру ($N = 215$). Пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) обследовали в “Центре коррекции веса и сопутствующих заболеваний” на базе больницы скорой медицинской помощи, в 21-ой больнице г. Уфа, на Республиканской станции переливания крови.

Для оценки пищевого поведения использовали Голладский опросник пищевого поведения (DEBQ) [18]. Анкета опросника включала 33 пункта, учитывающих следующие пищевые особенности: сдержанность (десять пунктов) расторможенность (десять пунктов), измеряемая как внешнее питание, и эмоциональное питание (13 вопросов). Данная анкета была адаптирована Ю.Л. Савчиковой для России [19]. Полученные нами референсные значения пищевого поведения: для ограничительного ПП (ОПП) — 2.41 баллов, для эмоционального (ЭмПП) — 1.88 баллов, для экстернального ПП (ЭкПП) — 3.22 балла.

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

Генотипирование. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием метода фенольно-хлороформной очистки. Полиморфные варианты генов *GRIK5 rs8099939* (g.42016956T>G), *GRIK3 rs534131* (g.20608A>G), *GRIN2B rs2268132* (g.152108G>A), *GABBR2 rs3750344* (g.98578034T>C), *HTR2A rs6313* (g.6230C>T), *rs6311* (g.4692G>A), *BDNF rs925946* (g.27645655T>G), *rs11030107* (g.27673288A>G), *TMEM18 rs2860323* (g.614210A>G), *rs6548238* (g.634905T>C) анализировали при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS) (<http://testgen.ru>, ООО “Тест-Ген”, Россия) и прибора BioRad CFX96 TM (“Bio-Rad Laboratories”, Inc., USA). Флуоресценцию “по конечной точке” и дискриминацию генотипов определяли по протоколу BioRad CFX96TM, используя программу CFX Manager TM Software.

Полиморфные локусы *GRIN2B rs7301328* (c.366C>G), *rs1805476* (1354C>A), *GRIK3 rs534131*

Таблица 1. Полиморфные маркеры, локализация, нуклеотидные последовательности праймеров, рестриктазы и аллели

Ген, локус	Полиморфизм, локализация	Праймер, рестриктаза	Аллель, размер фрагмента, пн
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	12:13865843 с.366C>G nsSNP	F 5'-TCAGCACAGACTCTCACCTC-3' R 5'-CCTCAGCACAAACCCGC-3' <i>TaqI</i>	C – 112 G – 93, 19
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	12:13561429 с.*1354C>A regSNP	F 5'-TTAAGAGAAATGAGCTTGGC-3' R 5'-TGTTAAGTGAAGGGAGCATC-3' <i>HindIII</i>	A – 135, 181 C – 19, 116, 181
<i>GRIK3</i> <i>rs534131</i>	1:37018636 g.20608A>G	F 5'-GGCTGTGTGAGGGCAGAC-3' R 5'-CCCGATTCTACTGGGACCTT-3'	G – 156 A – 125, 31
<i>GRI1</i> <i>rs2195450</i>	5:153491449 с.-750C>T	F 5'-TCTAAGAGGAGGGGGCAAGG-3' R 5'-GCTTGGTAGATGGTGCTTGA-3' <i>TaqI</i>	T – 122 C – 94, 24
<i>GRIN1</i> <i>rs6293</i>	9:137156786 с.789A>G	F 5'-CGTTCTTGCCGTTTCATGA-3' R 5'-GTAAGAGCCAGCAGCAACGGAG-3' <i>MspI</i>	G – 138, 113, 59, 114 A – 251, 173

(g.20608A>G), *GRI1* *rs2195450* (с.-750C>T) и *GRIN1* *rs6293* (с.789A>G) исследовали при помощи ПЦР с последующим расщеплением продукта соответствующими рестриктазами *TaqI*, *HaeIII*, *PstI*, *TaqI*, *MspI*. Условия проведения ПЦР, последовательности праймеров представлены в табл. 1.

Статистическая обработка результатов. Рассчитывали частоты аллелей и генотипов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга; оценивали статистическую значимость различий между группами по распределению частот аллелей и генотипов с использованием критерия χ^2 Пирсона. В ряде случаев для оценки достоверности различий частот использовался также трендовый тест Кохрана–Армитажа [20]. Вклад генотипов изучаемых локусов в вариабельность количественных признаков, характеризующих пищевое поведение (показатели пищевого поведения по трем видам нарушений), отражающего уровень пищевой зависимости и характеристики ожирения определяли при помощи критерия Крускала–Уоллиса (в случае трех групп) или Манна–Уитни (в случае двух групп). Для расчетов использовали программу Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., USA) [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде чем приступить к анализу ассоциации генов-кандидатов с развитием ожирения и нару-

шенного ПП, мы проверили соответствие распределения частот генотипов полиморфных вариантов генов равновесию Харди–Вайнберга, данные для группы сравнения; в нее входили лица без расстройства ПП, данные представлены в табл. 2. Распределение частот генотипов полиморфных локусов не отклонялось от распределения Харди–Вайнберга в группе сравнения.

По результатам анализа распределения частот генотипов и аллелей 14-ти полиморфных вариантов генов: *GRIK5* *rs8099939*, *GRIK3* *rs534131*, *GRI1* *rs2195450*, *GRIN2B* *rs7301328*, *rs2268132*, *rs1805476*, *GRIN1* *rs6293*, *GABBR2* *rs3750344*, *HTR2A* *rs6313*, *rs6311*, *BDNF* *rs11030107*, *rs925946*, *TMEM18* *rs2860323*, *rs6548238* – с развитием нарушенного пищевого поведения выявлена ассоциация по локусам *rs2195450* гена *GRI1*, *rs6293* гена *GRIN1* и *rs8099939* гена *GRIK5*.

Далее мы провели анализ количественных параметров ожирения среди всех испытуемых с учетом индекса массы тела (ИМТ). Были обнаружены статистически значимые различия в значениях ИМТ у некоторых индивидов с различными генотипами полиморфного локуса *rs2195450* гена *GRI1* (табл. 3). Для индивидов с гетерозиготным и гомозиготным по редкому аллелю генотипами локуса *rs2195450* гена *GRI1* характерны более высокие значения ИМТ ($P = 0.0071$). Ассоциация выявлена и для локуса *rs2268132* гена *GRIN2B*, в этом

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *GABBR2*, *GRIK3*, *GRIK5*, *HTR2A*, *GRIN2B*, *GRIN1*, *BDNF* и *TMEM18* в группах индивидов с нормальным и нарушенным пищевым поведением

№	Ген, полиморфизм	Генотипы, аллели	Нормальное ПП, абс. (%), <i>N</i> = 60	Расстройство ПП, абс. (%), <i>N</i> = 215	<i>P</i> ^а	<i>P</i> ^в	<i>P</i> ^с
1	<i>GABBR2</i> <i>rs3750344</i>	<i>TT/CT/CC</i> <i>T/C</i>	36 (60.0)/21 (35.0)/3 (5.0) 93 (78.0)/27 (22.0)	116(54.5)/80(37.6)/17(8.0) 312 (73)/114 (27)	1	0.62 0.41	0.35
2	<i>GRIK3</i> <i>rs534131</i>	<i>GG/GA/AA</i> <i>G/A</i>	22 (36.7)/34 (56.7)/4 (6.7) 78 (65.0)/42 (35.0)	82 (38.1)/114 (53.0)/19 (8.8) 278 (65.0)/152 (35.0)	0.09	0.81 0.97	0.93
3	<i>GRIA1</i> <i>rs2195450</i>	<i>CC/CT/TT</i> <i>C/T</i>	37 (61.7)/20 (33.3)/3 (5.0) 94 (78.0)/26 (22.0)	103 (47.9)/90 (41.9)/22 (12.0) 296 (69.0)/134 (31.0)	1	0.12 0.05	0.02
4	<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>GG/GC/CC</i> <i>G/C</i>	18 (30.0)/31 (51.7)/11 (18.3) 257 (60.0)/173 (40.0)	81 (37.7)/95 (44.2)/39 (18.1) 67 (56.0)/53 (44.0)	0.8	0.51 0.50	0.45
5	<i>GRIN2B</i> <i>rs2268132</i>	<i>CC/AC/AA</i> <i>C/A</i>	32 (53.3)/22 (36.7)/6 (10.0) 86 (72.0)/34 (28.0)	84 (39.1)/98 (45.6)/33 (15.3) 266 (62.0)/164 (38.0)	0.5	0.13 0.06	0.05
6	<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>CC/ACAA</i> <i>C/A</i>	12 (20.0)/29 (48.3)/19 (31.7) 53 (44.0)/67 (56.0)	63 (29.3)/98 (45.6) 54 (25.1) 224 (52.0)/206 (48.0)	1	0.3 0.15	0.13
7	<i>GRIN1</i> <i>rs6293</i>	<i>AA/AG/GG</i> <i>A/G</i>	35 (58.3)/24 (40.0)/1 (1.7) 94 (78.0)/26 (22.0)	99 (46.0)/102 (47.4)/14 (6.5) 300 (70.0)/130 (30.0)	0.26	0.1 0.08	0.04
8	<i>GRIK5</i> <i>rs8099939</i>	<i>CC/AC/AA</i> <i>C/A</i>	18 (30.0)/26 (43.3)/16 (26.7) 62(52.0)/58 (48.0)	87 (45.0)/95 (44.2)/33 (15.3) 269 (63.0)/161 (37.0)	0.31	0.11 0.04	0.00
9	<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	<i>CC/CT/TT</i> <i>C/T</i>	21 (35.0)/29 (48.3)/10 (16.7) 71 (59.0)/49 (41.0)	59 (27.4)/107 (49.8)/49 (22.8) 225 (52.0)/205 (48.0)	0.75	0.41 0.22	0.26
10	<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	<i>CC/CA/AA</i> <i>C/A</i>	23 (38.3)/28 (46.7)/9 (15) 74 (62.0)/46 (38.0)	58 (27.0)/105 (48.8)/52(24.2) 221 (51.0)/209 (49.0)	0.66	0.14 0.05	0.15
11	<i>BDNF</i> <i>rs11030107</i>	<i>AA/AG/GG</i> <i>A/G</i>	39 (65.0)/20 (33.3)/1 (1.7) 98 (81.7)/22 (18.3)	159 (73.9)/54 (25.1)/2 (1.0) 372 (86.5)/58 (13.5)	0.34	0.38 0.23	0.16
12	<i>BDNF</i> <i>rs925946</i>	<i>GG/GT/TT</i> <i>G/T</i>	31 (51.7)/24 (40.0)/5 (8.3) 86 (71.6)/34 (28.4)	129 (60.0)/70 (32.6)/16 (7.4) 328 (76.3)/102 (23.7)	0.90	0.50 0.36	0.31
13	<i>TMEM18</i> <i>rs2860323</i>	<i>CC/CT/TT</i> <i>C/T</i>	40 (66.7)/18 (30.0)/2 (3.3) 98 (81.7)/22 (18.3)	155 (75.6)/49 (23.9)/1 (0.5) 359 (87.6)/51 (12.4)	0.98	0.10 0.13	0.08
14	<i>TMEM18</i> <i>rs6548238</i>	<i>CC/CT/TT</i> <i>C/T</i>	37 (61.7)/21 (35.0)/2 (3.3) 95 (79.2)/25 (20.8)	146 (67.9)/60 (27.9)/9 (4.2) 352 (81.9)/78 (18.1)	0.63	0.56 0.59	0.51

Примечание. Уровни значимости: *P*^а – для равновесия Харди–Вайнберга, *P*^в – для критерия χ^2 , *P*^с – для трендового теста Армитажа.

случае высокие показатели уровня ИМТ характерны для генотипов *AC* и *AA* (*P* = 0.04). Ассоциация определена для локуса *rs6293* гена *GRIN1*. Носители генотипов *AG* и *GG* этого локуса имеют высокие значения ИМТ, достигающие 29.92 и 33.31 кг/м² соответственно (*P* = 0.0068). Носители

генотипов *CC* и *AC* полиморфного локуса *rs8099939* гена *GRIK5* также обладают повышенным уровнем ИМТ, достигавшим 30.16 и 30.06 кг/м² соответственно (*P* = 0.0069). Статистически значимые ассоциации наблюдались и в случае полиморфного локуса *rs6548238* гена *TMEM18*. У лиц с гомозиготным

Таблица 3. Результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем ИМТ

№	Ген, полиморфизм	Генотип	M ($\pm$ SEM), N = 275	P^a
1	<i>GABBR2</i> <i>rs3750344</i>	<i>TT/CT/CC</i>	29.51 (0.44) 29.46 (0.46) 31.39 (1.44)	0.3
2	<i>GRIK3</i> <i>rs534131</i>	<i>GG/GA/AA</i>	29.98 (0.53) 29.44 (0.42) 29.48 (1.17)	0.72
3	<i>GRIA1</i> <i>rs2195450</i>	<i>CC/CTTT</i>	28.75 (0.42) 30.34 (0.52) 31.66 (0.9)	0.0071
4	<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>GG/GC/CC</i>	30.01 (0.52) 29.73 (0.5) 28.73 (0.62)	0.36
5	<i>GRIN2B</i> <i>rs2268132</i>	<i>CC/AC/AA</i>	28.78 (0.44) 30.09 (0.48) 30.88 (1.01)	0.04
6	<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>AA/AC/CC</i>	29.77 (0.48) 29.77 (0.47) 29.3 (0.72)	0.8
7	<i>GRIN1</i> <i>rs6293</i>	<i>AA/AG/GG</i>	28.98 (0.45) 29.92 (0.46) 33.31 (1.31)	0.0068
8	<i>GRIK5</i> <i>rs8099939</i>	<i>CC/AC/AA</i>	30.16 (0.54) 30.06 (0.48) 27.53 (0.56)	0.0069
9	<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	<i>CC/CT/TT</i>	29.42 (0.62) 29.66 (0.44) 29.92 (0.66)	0.85
10	<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	<i>CC/CA/AA</i>	29.26 (0.62) 29.71 (0.45) 30.02 (0.63)	0.68
11	<i>BDNF</i> <i>rs11030107</i>	<i>AA/AG/GG</i>	29.99 (0.5) 30.67 (0.64) 28.98 (0.45)	0.7
12	<i>BDNF</i> <i>rs925946</i>	<i>GG/GT/TT</i>	31.63 (0.25) 31.5 (0.32) 31.94 (0.79)	0.88
13	<i>TMEM18</i> <i>rs2860323</i>	<i>CC/CT/TT</i>	31.7 (0.22) 31.25 (0.5) 29.78 (3.83)	0.42
14	<i>TMEM18</i> <i>rs6548238</i>	<i>CC/CT/TT</i>	31.64 (0.24) 31.88 (0.34) 29.56 (0.83)	0.027

Примечание. M ($\pm$ SEM) – среднее значение и ошибка среднего, P^a – достоверность для *H*-критерия Крускала–Уоллиса.

Таблица 4. Вклад полиморфных вариантов гена *GRI1*, *GRIN1*, *GRIK5*, *GRIN2B*, *TMEM18* в вариабельность показателей характеризующих ожирение и пищевое поведение

Ген, полиморфизм	Генотип	М ($\pm$ SEM), N = 275	P ^a
Вес, кг			
<i>GRI1 rs2195450</i>	CC/CT/TT	78.06 (1.19)/81.02 (1.5)/86.86 (3.07)	0.01
<i>GRIN1 rs6293</i>	AA/AG/GG	78.43 (1.33)/80.79 (1.3)/88 (3.42)	0.048
<i>GRIK5 rs8099939</i>	CC/CA/AA	80.65 (1.56)/81.15 (1.38)/75.9 (1.66)	0.11
	CC-CA/AA	80.92 (1.03)/75.9 (1.66)	0.035
Объем талии, см			
<i>GRI1 rs2195450</i>	CC/CT/TT	96.48 (1.17)/100.81 (1.31)/104.71(3.73)	0.006
<i>GRIK5 rs8099939</i>	CC/AC/AA	100.95 (1.64)/98.97 (1.24)/94.77 (1.54)	0.04
<i>GRIN2B rs2268132</i>	CC/AC/AA	96.29 (1.24)/100.23 (1.42)/102.97 (2.24)	0.024
Общий холестерин			
<i>GRIN2B rs1805476</i>	AA/AC/CC	5.66 (0.16)/5.41 (0.11)/5.15 (0.16)	0.04
<i>GRI1 rs2195450</i>	CC/CT/TT	5.39 (0.11)/5.37 (0.13)/5.95 (0.3)	0.093
	CC-CT/TT	5.38 (0.08)/5.95 (0.3)	0.03
ОПП			
<i>GRIN2B rs1805476</i>	AA/AC/CC	2.67 (0.12)/2.47 (0.11)/2.22 (0.13)	0.04
<i>GRIN1 rs6293</i>	AA/AG/GG	2.34 (0.1)/2.47 (0.1)/ 3.22 (0.49)	0.028
	AA-AG/GG	2.4 (0.07)/3.22 (0.49)	0.012
<i>TMEM18 rs6548238</i>	CC/CT/TT	2.68 (0.14)/2.24 (0.14)/2.56 (0.29)	0.09
	CC/CT-TT	2.68 (0.14)/2.28 (0.12)	0.03
ЭмПП			
<i>GRIN2B rs1805476</i>	AA/AC/CC	3.57 (0.26)/3.07 (0.21)/2.37 (0.24)	0.005
<i>GRIK5 rs8099939</i>	CC/AC/AA	3.05 (0.24)/3.2 (0.22)/2.36 (0.24)	0.08
	CC-AC/AA	3.13 (0.16)/2.36 (0.24)	0.027
ЭкПП			
<i>GRIN2B rs1805476</i>	AA /AC/CC	3.39 (0.15)/3.08 (0.1)/2.65 (0.11)	0.0003

Примечание. М ($\pm$ SEM) – среднее значение и ошибка среднего, P^a – достоверность для H-критерия Крускала–Уоллиса.

генотипом *TT* гена *TMEM18* (*rs6548238*) были определены более низкие значения ИМТ, по сравнению с носителями *CC* и *CT* ($P = 0.027$).

Ассоциация была выявлена и с другими антропометрическими и клиническими параметрами ожирения, эти данные представлены в табл. 4. Полиморфные локусы *rs2195450* гена *GRI1*, *rs2268132* гена *GRIN2B*, *rs6293* гена *GRIN1* и *rs8099939* гена *GRIK5* связаны с повышенной массой тела. Носители генотипов *CT* и *CC* локуса *rs2195450* гена *GRI1* имели повышенную массу тела, достигавшую 81.02 и 86.86 кг соответственно ($P = 0.0071$) (табл. 4).

У гомозиготных носителей редкого аллеля локуса *rs6293* гена *GRIN1* масса тела достигала 88 кг по сравнению с 78.43 и 81.02 кг у гомозиготных носителей частого аллеля и гетерозигот ($P = 0.048$). Гомозиготные носители редкого аллеля локуса

rs8099939 гена *GRIK5* напротив демонстрировали снижение уровня массы тела ($P = 0.035$) (табл. 4).

Объем талии является важной характеристикой метаболических расстройств. Анализ выявил ассоциации данного показателя с частотами локусов: *rs2195450* гена *GRI1*, *rs8099939* гена *GRIK5* и *rs2268132* гена *GRIN2B*. Носители генотипов *CT* и *TT* локуса *rs2195450* гена *GRI1* в среднем имеют уровень талии 100.81 и 104.71 см соответственно ($P = 0.006$). Для носителей генотипов *AC* и *AA* локуса *rs2268132* гена *GRIN2B* данный размер более 100.23 и 102.97 см ($P = 0.24$). Гомозиготные носители аллеля *C* локуса *rs8099939* гена *GRIK5* имели в среднем талии 100.95 см, гетерозиготы – 98.97 см, а гомозиготные носители аллеля *A* – 94.77 см ($P = 0.04$). Ассоциация с повышенным уровнем холестерина была выявлена для локусов *rs1805476* гена *GRIN2B* ($P = 0.024$) и *rs2195450* гена *GRI1* ($P = 0.03$).

Анализ различных расстройств пищевого поведения выявил ассоциации с локусами: *rs1805476* гена *GRIN2B*, *rs6293* гена *GRIN1* и *rs8099939* гена *GRIK5* и *rs6548238* гена *TMEM18*. Нарушение ограничительного пищевого поведения было выявлено у носителей аллеля *A* локуса *rs1805476* гена *GRIN2B* в гомозиготном и гетерозиготном состояниях ($P = 0.04$) и у носителей генотипа *GG* локуса *rs6293* гена *GRIN1* ($P = 0.028$). Носители генотипов с *AG* и *AA* имели значение баллов, соответствующее нормальному пищевому поведению (2.4 балла), тогда как носители генотипа *GG* страдают от пищевых самоограничений или бессистемных строгих диет ($P = 0.03$). Нарушения эмоциогенного пищевого поведения были установлены для носителей аллеля *A* локуса *rs1805476* гена *GRIN2B* ($P = 0.005$). Обладатели аллеля *A* в гомозиготном и гетерозиготном состояниях имели показатели, отклоняющиеся от нормы, что свидетельствует о наличии гиперфагии. Носители редкого аллеля в гомозиготном состоянии (генотип *AA*, локус *rs8099939* гена *GRIK5* ($P = 0.027$)) имели эмоциогенное пищевое поведение соответствующее норме, тогда как носители генотипов *AC* и *CC* имели баллы с повышенным значением, т.е. выше нормы (табл. 4).

Нарушение экстерналичного пищевого поведения было выявлено у носителей генотипов *AA* и *AC* полиморфного локуса *rs1805476* гена *GRIN2B* ($P = 0.0003$), обладатели этих генотипов способны принимать пищу всегда, когда только ее видят.

Известны данные о наличии гендерных различий при анализе гена рецептора серотонина [22], в этой связи мы провели анализ распределения полиморфных вариантов гена *HTR2A rs6313*, *rs6311* отдельно у мужчин и женщин. Была выявлена ассоциация локуса *rs6311* гена *HTR2A* с уровнем ИМТ у мужчин ($P = 0.04$): для носителей генотипа *CC* ИМТ равен 29 ± 0.87 кг/м², для генотипа *AC* — 23.38 ± 0.55 кг/м², для носителей генотипа *AA* ИМТ составил 27.52 ± 1.11 кг/м² ($P = 0.04$). Вместе с тем для локуса *rs6313* гена *HTR2A* такие различия выявлены не были ($P = 0.27$). В отношении остальных ОНП также проводился анализ различий в зависимости от гендерной принадлежности. Ассоциации были выявлены для полиморфных локусов: *rs2195450* гена *GRI1* ($P = 0.008$), *rs6293* гена *GRIN1* ($P = 0.022$) и *rs8099939* гена *GRIK5* ($P = 0.017$). Таким образом, полученные ассоциации сохранились, однако уровень значимости уменьшился.

ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения большого количества широкомасштабных исследований GWAS и ген-кандидатного анализа стали известны гены, потенциально вовлеченные как в развитие ожирения, так и в формировании расстройств пищевого поведения. Такими потенциальными генами-кандидатами являются: гены нейротрансмиттеры (гены рецепторов серотонина, рецепторов глутамата, гамма-аминомасляной кислоты), гены, ассоциированные с ожирением по результатам GWAS (нейротрофического фактора мозга, трансмембранного белка 18, рецептора меланокортина 4, ген, ассоциированный с массой тела (*FTO*) и др.). Проведенный анализ показал наличие ассоциаций с развитием нарушений ПП при сравнении частот генотипов и аллелей генов *GRIN1 rs6293*, *GRI1 rs2195450*, *GRIN2B rs2268132*, *GRIK5 rs8099939* в исследуемых группах. Анализ количественных параметров выявил ассоциацию локусов *GRI1 rs2195450*, *GRIN1 rs6293*, *GRIK5 rs8099939*, *TMEM18 rs6548238* с уровнем ИМТ, также ассоциация была выявлена для локуса *rs6311* гена *HTR2A* с ожирением только у мужчин.

Отдельный анализ проводился для изучения пищевого поведения испытуемых с использованием результатов опросника DEBQ. Ассоциация с расстройством пищевого поведения была установлена для локусов: *rs1805476* гена *GRIN2B*, *rs6293* гена *GRIN1* и *rs8099939* гена *GRIK5* и *rs6548238* гена *TMEM18*. Проводимые ранее исследования показали взаимосвязь локусов *rs6293* гена *GRIN1* и *rs1805476* гена *GRIN2B* с расстройством нарушенного ПП при сахарном диабете типа 2 [15]. Полученные ассоциации подтвердились в нашей выборке пациентов с ожирением, а также расстройством ОПП. Генотипы *CC* и *CT* гена *TMEM18* (*rs6548238*) чаще встречались у индивидов с расстройством ограничительного ПП и у лиц с повышенной массой тела. Аллель *C* ассоциируется с нарушенным пищевым поведением и ожирением. В 2009 г. Консорциум “Генетические исследования антропометрических признаков” провел крупномасштабный мета-анализ данных и выявил ассоциацию аллеля *C* (частого аллеля полиморфного локуса *rs6548238* гена *TMEM18*) с ожирением [23]. Известно, что ген *TMEM18* экспрессируется в некоторых областях мозга, особенно в гипоталамусе, а также в регионах, которые играют решающую роль в регуляции энергетического гомеостаза и в областях регулирующих калорийность питания. Установлено, что калорийность питания, изменение энергетических потребностей организма, массы тела, влияют на экспрессию генов [24]. Однако молекулярная функция

белка неизвестна. Известно, что *TMEM18* локализуется на ядерной мембране и связывает ДНК с ее С-концом, подавляя ее транскрипцию. Этот результат был подтвержден как у взрослых, так и у детей [25].

В ряде исследований была установлена ассоциация полиморфных локусов генов серотонинергических рецепторов и нейротрофического фактора мозга с риском развития ожирения [16, 26]. Тем не менее в данной работе такой ассоциации выявлено не было, за исключением локуса *rs6311* гена *HTR2A* в группе мужчин. Возможно это связано с различными частотами этих локусов в разных этнических группах или наличием гендерных различий [26]. Серотонин-нейротрансмиттер регулирует основные физиологические процессы — сон, аппетит, секреторную функцию. Рецептор серотонина *HTR2A* участвует в регуляции секреции кортизола [27], которая может играть патогенетическую роль при абдоминальном ожирении. Показано, что полиморфные варианты гена *HTR2A* ассоциированы с ожирением у шведов [28] и с повышенным потреблением энергии и жира у детей из Франции [29]. Анализ пищевого поведения и его ассоциация с полиморфными вариантами гена *HTR2A* статистически значимых различий не выявил. Об отсутствии ассоциации с пищевым поведением и ожирением сообщалось в исследованиях Т. Ando с соавт. в популяциях японцев и испанцев [30, 31]. С другой стороны, в работах [32–34] ассоциация с нарушенным ПП поведением установлена для аллеля *A*. Продолжение исследования рецепторов серотонина представляется актуальным при изучении пищевого поведения.

Наибольшее количество статистически значимых ассоциаций в настоящем исследовании выявлено для полиморфных локусов генов глутаматных рецепторов. Исследований глутаматергической системы по проблеме алиментарного ожирения немного. Так, в работе J. Wright с соавт. указывается на то, что системное введение антагонистов рецепторов глутамата N-метил-d-аспартатного типа (антагонистов NMDAr) повышает аппетит и увеличивает количество съеданной пищи [35]. Установлено, что холецистокинин (ССК) путем активации желудочно-кишечных афферентов блуждающего мозга и антагонистов NMDA-рецепторов способствует быстрому насыщению и формированию состояния сытости. Это может свидетельствовать о роли глутаматергической системы в контроле потребления пищи. Установлено, что гены глутаматных рецепторов играют центральную роль в развитии синаптической пластичности (формировании памяти и процессов

обучения), нейротоксичности, а также нейрональной выживаемости или смерти нейронов [7]. Так, например, нейрональный рецептор N-метил-D-аспартата (NMDAR) играет ключевую роль в патофизиологии шизофрении, биполярного расстройства, депрессии и других психоэмоциональных расстройств [6]. Установлено снижение экспрессии NMDAR рецепторов у пациентов с депрессивным синдромом.

Ген *GRIN2B* рецептора N-метил-d-аспартата (NMDA), расположен в 12p12, состоит из 13 экзонов. Кодировывает субъединицу NR2, ионотропных глутаматных рецепторов, участвует в длительном потенцировании, зависящем от активности повышения эффективности синаптической передачи [6]. В настоящей работе также для носителей аллеля *C* локуса *rs1805476* выявлена ассоциация с расстройством ПП по трем шкалам. Полиморфный локус *rs1805476* является заменой в 3' области гена *GRIN2B*. Согласно базе RegulomeDB (Version1.1) (<http://regulome.stanford.edu/>) оценивали регуляторный показатель однонуклеотидного полиморфизма (ОНП). ОНП *rs1805476* расположен в регионе, являющемся сайтом связывания с транскрипционными факторами. Данному полиморфному варианту соответствует коэффициент 5 и уровень score равный 0.00143, однако эти значения отражают низкий регуляторный потенциал. Вместе с тем известно, что ОНП *rs1805476* и *rs1805502* гена *GRIN2B* находятся в неравновесии по сцеплению $D' = 0.9$. В работе S.C. Weickert с соавт. показано, что полиморфный локус *rs1805502* ассоциирован со сниженной экспрессией мРНК и уровнем белка. Вариативность гена, кодирующего NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора, может отрицательно влиять на экспрессию других субъединиц NMDAR [37].

Полиморфный вариант гена *GRIN2B* (*rs2268132*) связан со статусом курения и количественными показателями, отражающими интенсивность курения [38]. Полиморфный вариант гена *GRIN1* (*rs6293*) ассоциирован с ограничительным пищевым поведением. Изучение полиморфизма *rs6293* проводилось при исследовании заболеваний мозга, ассоциация была выявлена с возрастом манифестации у пациентов при болезни Гентингтона в турецкой популяции [39]. Интронный полиморфизм *rs2195450* гена *GRI1A1* ассоциирован с риском развития мигрени особенно в популяциях Азии. Вероятно его ассоциация с заболеваниями объясняется тесным сцеплением с другим функционально значимым полиморфизмом, либо этот полиморфизм обуславливает вариативное посттранскрипционное редактирование белка, изменяющее скорость десенсibilизации рецептора [40].

Риск развития ожирения ассоциирован с аллелем *C* полиморфного локуса *rs809993* гена *GRIK5*. Согласно базе RegulomeDB данному признаку соответствует коэффициент 5 — указание на то, что этот локус является местом связывания транскрипционных факторов.

Полученные результаты указывают на наличие ассоциации полиморфных вариантов генов глутаматных, серотониновых рецепторов и трансмембранного белка 18 с нарушением пищевого поведения и формирования ожирения.

Исследование частично финансировалось Российским фондом фундаментальных исследований (№ 20-013-00261) и Министерством науки и высшего образования Российской Федерации НИР № АААА-А16-116020350031-4.

Биологический материал (ДНК) для исследования взят из биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Ожирение и метаболизм. 2004. № 2. С. 2–6.
2. Bulik C., Sullivan P., Kendler K. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating // Int. J. Eat. Disord. 2003. V. 33. № 3. P. 293–298. <https://doi.org/10.1002/eat.10140>
3. Andreasen C.H., Andersen G. Gene–environment interactions and obesity — further aspects of genomewide association studies // Nutr. 2009. V. 25. № 10. P. 998–1003. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.06.001>
4. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I. et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index // Nat. Genet. 2010. V. 42. № 11. P. 937–948. <https://doi.org/10.1038/ng.686>
5. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity // Nat. genet. 2009. V. 41. № 1. P. 18–24. <https://doi.org/10.1038/ng.274>
6. Georgi A., Jamra R.A., Klein K. et al. Possible association between genetic variants at the GRIN1 gene and schizophrenia with lifetime history of depressive symptoms in a German sample // Psych. Genet. 2007. V. 17. № 5. P. 308–310. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3280c1e5fb>
7. Metzler M. Mutations in NMDA receptors influence neurodevelopmental disorders causing epilepsy and intellectual disability // Clin. Genet. 2011. V. 79. № 3. P. 219–220. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01610>
8. Shepherd G.M. The Synaptic Organization of the Brain. Oxford University Press. 2004.
9. Leigh P.N., Meldrum B.S. Excitotoxicity in ALS // Neurology. 1996. V. 47. № 6. Suppl. 4. P. 221S–227S.
10. Chapman A.G. Glutamate receptors in epilepsy // Prog. Brain Res. Els. 1998. V. 116. P. 371–383. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)60449-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)60449-5)
11. Loopuijt L.D., Schmidt W.J. The role of NMDA receptors in the slow neuronal degeneration of Parkinson's disease // Amino Acids. 1998. V. 14. № 1–3. P. 17–23. <https://doi.org/10.1007/BF01345237>
12. Arning L., Kraus P., Valentin S. et al. NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease in a sex-specific manner // Hum. Genet. 2007. V. 122. № 2. P. 175–182. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0393-4>
13. Tang J., Chen, X., Xu, X. et al. Significant linkage and association between a functional (GT) n polymorphism in promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit gene (GRIN2A) and schizophrenia // Neur. Lett. 2006. V. 409. № 1. P. 80–82. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.022>
14. Seripa D., Matera M.G., Franceschi M. et al. Association analysis of GRIN2B, encoding N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit, and Alzheimer's disease // Dem. Ger. Cog. Disord. 2008. V. 25. № 3. P. 287–292. <https://doi.org/10.1159/000118634>
15. Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Korytina G.F. et al. The association between eating behavior and polymorphisms in GRIN2B, GRIK3, GRI1 and GRIN1 genes in people with type 2 diabetes mellitus // Mol. Biol. Rep. 2020. V. 47. № 3. P. 2035–2046. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05304-x>
16. Загребяева О.Ю. Роль серотонинергической системы в развитии ожирения // Мед. новости. 2016. № 4. С. 259.
17. Namkung J., Kim H., Park S. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis // Mol. Cells. 2015. V. 38. № 12. P. 1023. <https://doi.org/10.14348/molcells.2015.0258>
18. Van Strien T., Frijters J.E., Bergers G.P. et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior // Int. J. Eating Disorders. 1986. V. 5. № 2. P. 295–315.

- [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198602\)5:2<295-AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2<295-AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T)
19. Савчикова Ю.Л. Психологические особенности женщин с проблемами веса: Дис. ... д. б. н. СПб. гос. ун-т, 2005. 225 с.
 20. Slager S.L., Schaid D.J. Case-control studies of genetic markers: Power and sample size approximations for Armitage's test for trend // *Hum. Hered.* 2001. V. 52. № 3. P. 149–153.
<https://doi.org/10.1159/000053370>
 21. Statistica v. 6.0 program (StatSoft Inc., USA) (<http://www.statistica.com>).
 22. Zhao H., Wilkinson A., Shen J. et al. Genetic polymorphisms in genes related to risk-taking behaviours predicting body mass index trajectory among Mexican American adolescents // *Ped. Obes.* 2017. V. 12. № 5. P. 356–362.
<https://doi.org/10.1111/ijpo.12151>
 23. Willer C.J., Speliotes E.K., Loos R.J. et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation // *Nat. Gen.* 2009. V. 41. № 1. P. 25.
<https://doi.org/10.1038/ng.287>
 24. Almén M.S., Jacobsson J.A., Shaik J.H. et al. The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children // *BMC Med. Gen.* 2010. V. 11. № 1. P. 58.
<https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-58>
 25. Felix J.F., Bradfield J.P., Monnereau C. et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index // *Hum. Mol. Gen.* 2016. V. 25. № 2. P. 389–403.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddv472>
 26. Genis-Mendoza A.D., Ruiz-Ramos D., López-Narvaez M. et al. Genetic association analysis of 5-HT2A gene variants in eating disorders in a Mexican population // *Brain Beh.* 2019. V. 9. № 7. P. e01286.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1286>
 27. Rittenhouse P.A., Bakum E.A., Levy A.D. et al. Central stimulation of renin secretion through serotonergic, noncardiovascular mechanisms // *Neuroendocrinology.* 1994. V. 60. № 2. P. 205–214.
<https://doi.org/10.1159/000126754>
 28. Rosmond R., Bouchard C., Björntorp P. Increased abdominal obesity in subjects with a mutation in the 5-HT2A receptor gene promoter // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2002. V. 967. № 1. P. 571–575.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04319.x>
 29. Herbeth B., Aubry E., Fumeron F. et al. Polymorphism of the 5-HT2A receptor gene and food intakes in children and adolescents: The stanislas family study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. V. 82. № 2. P. 467–470.
<https://doi.org/10.1093/ajcn.82.2.467>
 30. Ando T., Komaki G., Karibe M. et al. 5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients // *Psych. Genet.* 2001. V. 11. № 3. P. 157–160.
<https://doi.org/10.1097/00041444-200109000-00008>
 31. Fuentes J.A., Lauzurica N., Hurtado A. et al. Analysis of the –1438 G/A polymorphism of the 5-HT2A serotonin receptor gene in bulimia nervosa patients with or without a history of anorexia nervosa // *Psych. Genet.* 2004. V. 14. № 2. P. 107–109.
<https://doi.org/10.1097/01.ypg.0000107933.32051.55>
 32. Gorwood P., Adès J., Bellodi L. et al. The 5-HT 2A–1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: A combined analysis of 316 trios from six European centres // *Mol. Psych.* 2002. V. 7. № 1. P. 90–94.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000938>
 33. Kang Q., Chen J., Yu S. et al. Association of the 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism–1438G/A with anorexia nervosa and psychopathological traits in the Chinese Han population: A preliminary study // *Asia-Pacific Psych.* 2017. V. 9. № 3. P. e12284.
<https://doi.org/10.1111/appy.12284>
 34. Ricca V., Nacmias B., Boldrini M. et al. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (–1438 G/A) in patients suffering from Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa // *Neur. Let.* 2004. V. 365. № 2. P. 92–96.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.04.057>
 35. Wright J., Campos C., Herzog T. et al. Reduction of food intake by cholecystokinin requires activation of hind-brain NMDA-type glutamate receptors // *Am. J. Physiol.-Regulatory, Integrative and Comparative Phys.* 2011. V. 301. № 2. P. R448–R455.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00026.2011>
 36. Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена *GRIN2B* с параноидной шизофренией и эффективностью терапии типичными нейролептиками у русских и татар из Республики Башкортостан // *Генетика.* 2013. V. 49. № 9. P. 1106–1106.
<https://doi.org/10.7868/s001667581308002x>
 37. Weickert C.S., Fung S.J., Catts V.S. et al. Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia // *Mol. Psych.* 2013. V. 11. № 18. P. 1185–1192.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.137>
 38. Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Кочетова О.В. и др. Полиморфные варианты генов глутаматных (*GRIK5*, *GRIN2B*) и серотонинового (*HTR2A*) рецепторов ассоциированы с хронической обструктивной болезнью легких // *Мол. биология.* 2017. V. 51. № 4. P. 603–614.
<https://doi.org/10.7868/S0026898417040127>
 39. Tunal N.E. Huntington's Disease: Molecular Pathogenesis and Current Models. London: IntechOpen, 2017. 152 p.
 40. Kerner B., Jasinska A., De Young J. et al. Polymorphisms in the *GRI1A1* gene region in psychotic bipolar disorder // *Am. J. Med. Gen. Part B: Neuropsych. Genet.* 2009. V. 150. № 1. P. 24–32.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30780>

The Association of Neurotransmitter Gene Polymorphism and *TMEM18* Gene with Obesity its Related Traits and Eating Behavior

O. V. Kochetova^{a,*}, D. S. Avzaletdinova^b, Z. A. Shangareeva^b, L. Z. Akhmadishina^a,
G. F. Korytina^a, V. V. Victorov^b, and T. V. Victorova^b

^a*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

^b*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”
of Healthcare Ministry of the Russian Federation, Ufa, 450008 Russia*

*e-mail: Olga_mk78@mail.ru

Obesity and the complications associated with obesity are caused by an eating disorder. The complex pathogenesis of the formation of food dependence has a genetic basis. The aim of our study was to study the relationship between polymorphic variants of genes glutamate receptors *GRIK5* rs8099939, *GRIK3* rs534131, *GRIA1* rs2195450, *GRIN2B* rs7301328, rs2268132, rs1805476, *GRIN1* rs6293, (GABA) B receptor (*GABBR2* rs3750344), serotonin receptor (*HTR2A* rs6313, rs6311), brain-derived neurotrophic factor (*BDNF* rs925946, rs11030107), transmembrane protein 18 (*TMEM18* rs2860323, rs6548238) with an eating disorder in patients who are overweight and obese. The association is shown with the *GG* genotype of the rs6293 locus of the *GRIN1* gene, *CC-AC* genotypes rs8099939 *GRIK5*, *CC-CT* rs6548238 *TMEM18*, *CT-TT* rs2195450 *GRIA1* with a BMI level. Disorders of restrictive eating behavior have been identified in carriers of *AC-AA* genotypes of the rs1805476 locus of the *GRIN2B* gene ($P = 0.04$), carriers of the *GG* genotype of the rs6293 locus of the *GRIN1* gene ($P = 0.028$). An upset of emotogenic eating behavior was determined for carriers of the *A* allele of the rs1805476 locus of the *GRIN2B* gene ($P = 0.005$) and carriers of *AC-CC* genotypes. Violation of external eating behavior was detected in carriers of genotypes *AA* and *AC* of the polymorphism *GRIN2B* rs1805476 gene ($P = 0.0003$). Polymorphisms of the glutamate, and serotonin receptor genes, as well as the transmembrane protein gene 18 are important factors in the development of eating disorders and obesity.

Keywords: obesity, eating disorder, serotonin receptors, glutamate receptors, association.