ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАЛИЕВА МАРИНА ОЛЕГОВНА

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ РИСКОВ

14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.А. Трошина

МОСКВА

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 9

ОЖИРЕНИЕ: ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИМЫ ПАТОГЕНЕЗА, РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА 9

1.1. Центральные механизмы регуляции энергетического гомеостаза 9

1.2. Препараты центрального действия 15

1.3. Сибутрамин 20

1.4. Гены, участвующие в метаболизме лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина 28

1.4.1. *TPH2* 29

1.4.2. *SERT* 32

1.4.3. *NET* 36

1.4.4. *GNB3* 38

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42

2.1. Объекты исследования 42

2.2. Методы исследования 43

2.2.1. Клиническое обследование 43

2.2.2. Лабораторные методы исследования 44

2.2.3. Специальные методы обследования 47

2.3. Дизайн исследования 48

2.4. Статистический анализ результатов исследования 49

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ 51
3.1. Влияние терапии сибутрамином на метаболические показатели. 51
3.2. Влияние генетических факторов на результаты терапии ожирения сибутрамином 59
3.2.1. Результаты лечения и полиморфизм гена *GNB3* 60
3.2.2. Результаты лечения и полиморфизм гена *SERT* 63
3.2.3. Результаты лечения и полиморфизм гена *TPH2* 66
3.2.4. Результаты лечения и полиморфизм гена *NET* 67
3.2.5. Кардиометаболические показатели и полиморфизм генов 69
3.2.5.1. Артериальное давление 69
3.2.5.2. Показатели липидного обмена 69
3.2.5.3. Показатели углеводного обмена 72
3.2.6. Типы пищевого поведения и полиморфизм генов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина 72
3.3. Нежелательные явления 73

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 74

ВЫВОДЫ 84

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 85

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ТЕКСТЕ 86

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рост распространённости ожирения и значимость этой проблемы для здравоохранения определяют необходимость поиска эффективных и безопасных методов лечения. Разработка персонализированного подхода к терапии ожирения с учетом индивидуальных генетических особенностей пациента в настоящее время является одним из наиболее актуальных вопросов.

На сегодняшний день оценка эффективности фармакотерапии ожирения основывается преимущественно на клинических показателях, таких как динамика массы тела через 12 недель лечения и отсутствие побочных эффектов. К сожалению, эти параметры не могут быть использованы для прогнозирования результатов лечения и риска возникновения нежелательных явлений. На решение этой проблемы направлены фармакогенетические исследования. Фармакогенетика изучает гены-кандидаты, которые могут оказать влияние на метаболизм, рецепторные и пострецепторные механизмы действия лекарственных средств.

Большинство лекарственных средств, используемых для фармакотерапии ожирения в настоящее время, имеют центральный механизм действия, так как ожирение напрямую связано с изменением функциональной организации гипоталамуса и ряда нервных центров, отвечающих за пищевое поведение, а также с нарушением метаболизма некоторых нейромедиаторов. Одним из таких препаратов является сибутрамин - ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синаптической щели.

Эффективность сибутрамина в лечении ожирения подтверждена целым рядом рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [48, 111, 124]. В то же время, механизм действия сибутрамина определяет побочные явления, возникающие на фоне терапии: повышение АД, увеличение ЧСС, нарушения сна [62, 63, 91]. Учитывая возможность развития серьезных нежелательных явлений на фоне терапии сибутрамином, актуальным представляется поиск генетических предикторов, которые позволят персонифицировать подходы к лечению ожирения и прогнозировать эффективность терапии.

В качестве генов-кандидатов в настоящее время рассматриваются гены, участвующие в регуляции работы нейромедиаторных систем, такие как *TPH2* – ген триптофангидроксилазы 2 типа, *SERT* – ген серотонинового транспортера, *GNB3* – ген, кодирующий β3 субъединицу G-белка, и *NET* – ген транспортера норадреналина.

Прослеживается взаимосвязь между полиморфизмами вышеуказанных генов и терапевтическими эффектами антидепрессантов [58, 86, 89, 152]. Однако, ассоциация этих генов с нарушениями пищевого поведения изучена недостаточно, лишь отдельные исследования показали связь определенных полиморфизмов с избыточной массой тела и ожирением [29, 77]. До настоящего времени не проводилось исследований по изучению полиморфизма генов, регулирующих работу нейромедиаторных систем, как возможных предикторов эффективности лечения сибутрамином.

Таким образом, персонификация показаний и противопоказаний к назначению препаратов центрального действия при лечении ожирения с учетом генетически индивидуализированных рисков, позволит избежать значимых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также достичь максимального эффекта терапии.

Цель работы

Изучить роль полиморфизма генов *TPH2, SERT, GNB3* и *NET* в прогнозировании результатов лечения ожирения сибутрамином и персонализации показаний к его назначению.

Задачи исследования

1. Провести комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов с ожирением, в т.ч. оценить степень депрессии и диагностировать тип нарушения пищевого поведения.
2. Изучить полиморфизм генов *TPH2, SERT, GNB3* и *NET* у пациентов, получающих терапию сибутрамином по поводу ожирения
3. Сопоставить тип пищевого поведения и выраженность депрессии с полиморфизмом генов *TPH2, SERT, GNB3 и NET.*
4. Оценить связь полиморфизма генов *TPH2, SERT, GNB3 и NET* с результатами лечения ожирения сибутрамином, в т.ч. с возникновением нежелательных явлений на фоне терапии.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации было проведено исследование, по изучению полиморфизма генов *TPH2, SERT, GNB3* и *NET* у лиц с ожирением.

Впервые проведена оценка взаимосвязи полиморфизмов генов *TPH2, SERT, GNB3* и *NET* с результатами лечения ожирения сибутрамином.

Впервые показано, что наличие и тип нарушений пищевого поведения у лиц с ожирением не связаны с полиморфизмами генов *TPH2, SERT, GNB3 и NET.*

Впервые проведена оценка взаимосвязи полиморфизмов генов *TPH2, SERT, GNB3* и *NET* с метаболическими показателями у пациентов с ожирением на фоне терапии сибутрамином.

Практическая значимость

Подтверждена эффективность терапии сибутрамином и ее положительное влияние на ассоциированные с ожирением метаболические нарушения у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением вне зависимости от типа пищевого поведения.

Установлено, что достижение максимального терапевтического эффекта, связано с генетическими факторами. Результат проводимого лечения обусловлен полиморфизмом гена *GNB3:* наибольшее снижение массы тела наблюдается у носителей ТТ генотипа полиморфного маркера С825Т.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Терапия ожирения с использованием сибутрамина способствует улучшению метаболических параметров (показателей липидного обмена, углеводного обмена, печёночных трансаминаз).
2. ТТ генотип полиморфизма 3081(A/T) гена *NET* ассоциируется с экстернальным типом пищевого поведения.
3. Результаты терапии ожирения сибутрамином не зависят от типа пищевого поведения
4. Снижение массы тела на фоне терапии ожирения ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина в синаптической щели связано с полиморфизмом С825Т гена *GNB3*.

Апробация

Апробация работы проведена на межкафедральном заседании кафедр «Эндокринологии», «Диабетологии и диетологии» и «Детской эндокринологии-диабетологии» института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 6 июня 2018года.

Основные результаты работы доложены на 24-м и 25-м Европейском конгрессе по ожирению (ECO) (Порту 2017г., Вена 2018г.), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием (Москва 2017г).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 8 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций, 1 статья в зарубежном научном журнале.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах, иллюстрирована 12 рисунками и 26 таблицами, состоит из введения, четырех основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 5 отечественных и 154 зарубежных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

ОЖИРЕНИЕ: ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИМЫ ПАТОГЕНЕЗА, РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА

1.1. Центральные механизмы регуляции энергетического гомеостаза

Ожирение и ассоциированные с ним заболевания, такие как СД 2, АГ, заболевания печени (НАЖБП), являются ведущей модифицируемой причиной преждевременной смерти. Среднее снижение продолжительности жизни, связанное с ожирением и коморбидными состояниями, составляет 6-7 лет [46, 64].

Исследование патофизиологических и психологических механизмов развития ожирения выявило сходство нейрохимических и структурных нарушений в ЦНС при ожирении и алкогольной или наркотической зависимости [123]. Наиболее очевидно данное сходство прослеживается при компульсивном пищевом поведении (ПП), которое характеризуется ограниченными во времени периодами переедания, не связанными с чувством голода, когда количество съеденной пищи значительно больше обычного и утрачивается контроль за процессом приема пищи. Такое поведение, как правило, сопровождается чувством вины и угрызениями совести [2].

С другой стороны, существует связь между расстройствами питания и психическими заболеваниями, в частности между депрессией и ожирением [71],

что явилось основанием для использования антидепрессантов в лечении ожирения.

Несмотря на то, что ожирение напрямую связано с образом жизни, понимание регуляции энергетического гомеостаза в ЦНС позволит понять механизмы развития ожирения. Исследования, проведенные более 70 лет назад, показали, что гипоталамус является одной из важнейших структур головного мозга, участвующих в регуляции потребления пищи и веса тела [13]. В то же время, геномные исследования подтвердили, что большинство генов, ассоциированных с ИМТ, экспрессируются в ЦНС, многие из них в гипоталамусе [80].

Интеграция различных периферических сигналов в ЦНС с построением нейрональных цепей определяет тот или иной поведенческий ответ. Нейронные системы, регулирующие потребление пищи и энергетический гомеостаз, имеют иерархическую организацию. Кортиколимбические структуры – сенсорная и орбитофронтальная кора, гиппокамп, миндалины и прилегающее ядро перегородки – являются своего рода посредниками между энергетическим гомеостазом и гедонистическими аспектами приема пищи и отвечают за сенсорную и визуальную оценку пищи. Структуры гипоталамуса и ствола мозга - паравентрикулярное ядро, дугообразное ядро, ядро одиночного тракта, дорзальное моторное ядро блуждающего нерва и другие - вовлечены в рецепцию биохимических сигналов насыщения, в качестве которых выступают продукты метаболизма, гормоны, адипокины, нейропептиды и трансформацию полученной информации в поведение [35]. Потребление пищи, аппетит и насыщение регулируются кишечно-мозговой осью, т.е. гормонам желудочно-кишечного тракта, вагусным комплексом, стволом мозга, медиобазальным гипоталамусом и высшими кортикальными центрами головного мозга. Нейроны дугообразного ядра являются нейронами «первого порядка» из-за их «прямого» контакта с периферическими гормонами. Функционально эти нейроны представлены двумя подклассами - 1) первый – орексигенные нейроны, продуцирующие нейропептид Y (NPY, НПУ) и агути-подобный белок (AGRP, АПБ, меланин-опосредованный

белок), их стимуляция приводит к повышению потребления пищи и снижению расхода энергии; 2) второй –анорексигенные нейроны, продуцирующие проопиомеланокортин (POMC, ПОМК), важнейшим продуктом переработки которого является альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α-MSH, α-МСГ), и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART, КАРТ), стимуляция которых приводит к снижению потребления пищи и повышению расхода энергии. Стимуляция аппетита происходит за счет секреции ацил-грелина в желудке в период голода, в свою очередь грелин активирует AGRP/NPY-нейроны. Чувство насыщения связано с лептином, инсулином, глюкагоном, холецистокинином, пептидом YY, оксинтомодулином и глюкагоноподобным пептидом 1 типа (ГПП-1, GLP-1), которые секретируются в жировой ткани, поджелудочной железе и ЖКТ после приема пищи. Эти гормоны ингибируют AGRP/NPY в дугообразном ядре и стимулируют POMC/CART [6].

«Нейроны второго порядка» расположены в паравентрикулярном ядре, латеральной области гипоталамуса и вентромедиальном ядре гипоталамуса. Воздействуя на ядро солитарного тракта и дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва в стволе головного мозга, они приводят к задержке опорожнения желудка, индукции гипертермии и, следовательно, к повышению энергозатрат, а также, стимулируя высшие мозговые центры, к получению удовольствия от приема пищи («система награды», reward system).

Сигналы от периферических гормонов к нейроном головного мозга передаются при помощи нейротрансмиттеров (синаптических медиаторов) – катехоламинов (дофамин, адреналин и норадреналин) и индоламинов (серотонин), – которых известно не менее 50.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) (5-НТ, 5-ГТА) наиболее известный нейротрансмиттер, участвующий в регуляции энергетического гомеостаза и настроения. В организме человека выполняет функции нейромедиатора и тканевого гормона. Влияние 5-НТ на функции головного мозга опосредовано его высвобождением и повторным захватом в синаптических щелях, а также его взаимодействием с рецепторами головного мозга.

В организме человека серотонин синтезируется из триптофана, причем большая его часть синтезируется в энтерохромафинных клетках двенадцатиперстной кишки (до 90%) при помощи триптофангидроксилазы первого типа (TPH1), а в пресинаптических терминалях нейронов головного мозга синтез серотонина происходит под действием триптофангидроксилазы второго типа (TPH2) и составляет не более 5-10% [147]. Гидроксилирование триптофана приводит к образованию 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ), в свою очередь его декарбоксилирование под действием фермента 5-ГТФ-декарбоксилазы приводит к образованию серотонина [74]. Важно отметить, что серотонин не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [14] и, таким образом, его концентрация в головном мозге не зависит от его синтеза и секреции в ЖКТ, а определение концентрации серотонина в крови не отражает его концентрацию в ЦНС. С другой стороны, для 5-ГТФ такого барьера проницаемости не существует.

Роль серотонина в организме разнообразна. Вырабатываемый в ЖКТ серотонин стимулирует моторику кишечника, секрецию соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке, участвует в энгергетической регуляции, также обладает вазоактивным действием в слизистой и подслизистой оболочках полых органов ЖКТ и определяет вкусовые ощущения. Серотонин обеспечивает вазоконстрикцию почечных, менингиальных и легочных артерий, а также дилатацию кровеносных сосудов скелетной мускулатуры, коронарных сосудов и капилляров кожи, что приводит к периферическому депонированию крови. Слабое положительное инотропное и хронотропное действие 5-ГТА на миокард клинически нивелируется одновременным развитием рефлекторной брадикардии. Влияние серотонина на АД представляет собой трехфазный процесс: 1) стимуляция хеморецепторов каротидного синуса и коронарных сосудов приводит к активизации блуждающего нерва и, как следствие, кратковременному снижению АД; 2) сужение периферических сосудов и быстрое повышение АД; 3) расширение кровеносных сосудов скелетной мускулатуры приводит к стойкой гипотензии.

В ЦНС серотонин участвует в регуляции сна и бодрствования, настроения, эмоций, циркадных ритмов, восприятия боли, сексуального поведения [14, 27, 145]. Серотонин играет роль в эмбриональном развитии и созревании мозга [143], а также в регуляции температуры тела, контроле за эндокринными функциями и экстрапирамидной активностью.

Нарушения метаболизма 5-НТ рассматриваются как одна из причин психических нарушений, в том числе была показана решающая роль серотонинергической недостаточности в развитии нарушений пищевого поведения [14, 39, 74].

Реализация эффектов серотонина происходит через его рецепторы. В настоящее время выделено 14 типов серотониновых рецепторов: 5-HT_{1A-F}, 5-HT_{2A-C}, $5HT_{3-7}$ [92, 153]. Однако в патогенезе ожирения участие определено лишь для части из них: 5-HT_{2C} [37, 74, 92], 5-HT_{1A} и 5-HT_{2B} [147], а также все еще мало изученный 5-HT_6 [39, 50].

Эффекты серотонина осуществляются путем его воздействия на меланокортиновую систему: активация ПОМК/КАРТ-нейронов приводит к увеличению выработки α-МСГ и, соответственно, снижению потребления пищи, а взаимодействие с АПБ-нейронами предотвращает подавление секреции α-МСГ [153].

Дофамин, норадреналин (НА, NE) и адреналин являются последовательными звеньями цепи превращений аминокислоты тирозина. НА является деметилированной формой адреналина, и представляет собой гормон, секретируемый мозговым слоем надпочечников. Также, как и серотонин, норадреналин выполняет функции и нейромедиатора, и гормона.

Синтез НА в головном мозге происходит преимущественно в области голубого пятна моста (locus coeruleus), немиелинизированные волокна которого диффузно охватывают сетью почти всю ЦНС. Норадренергическая система участвует в регуляции процессов сна и бодрствования, внимания, запоминания и обучения, принятия решений и определения реакции на стресс, болевого порога и иммунного ответа [11, 148].

Норадреналин оказывает свое действие через альфа- и бета-адренергические рецепторы (АР), которых известно 9: α_{1A}, α_{1B}, $\alpha_{1D,}$ α_{2A}, α_{2B} и α_{2C}, β_{1-3} [109]. Как правило, активация α_1 - и β-АР имеет стимулирующий эффект на процессы внутриклеточной передачи сигнала за счет увеличения внутриклеточной концентрации фосфолипазы С или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), соответственно, тогда как α_2-АР подавляют внутриклеточный цАМФ и обладают ингибирующим действием на процессы клеточной сигнализации. Воздействие на α_1 -, β_2 - и β_3 – адренорецепторы приводит к снижению аппетита, а стимуляция α_2 – рецепторов, наоборот, стимулирует аппетит.

При достаточной пресинаптической терминальной возбудимости серотонин и норадреналин высвобождаются во внеклеточное пространство. Прерывание действия нейромедиаторов в физиологических условиях обеспечивается следующими процессами: обратный захвата серотонина и норадреналина соответствующими белками-транспортерами, а также посредством активации регуляторных рецепторов, действующих по принципу отрицательной обратной связи и реагирующих на уровень серотонина (рецепторы 5-НТ1А и 5-НТ1В) или норадреналина (α2-АР). Кроме этого, в пресинаптическом нейроне серотонин и норадреналин могут метаболизироваться под воздействием моноаминоксидазы (МАО) до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и ванилилминдальной кислоты, соответственно, и выводиться из клетки путем диффузии. В постсинаптическом нейроне серотонин и норадреналин связываются каждый со своим типом G-белок-сопряженных рецепторов, запускающих аденилатциклазу и фосфолипазу С. Оба этих фермента инициируют сигнальные каскады с участием цАМФ и инозитолтрифосфата (рис. 1).

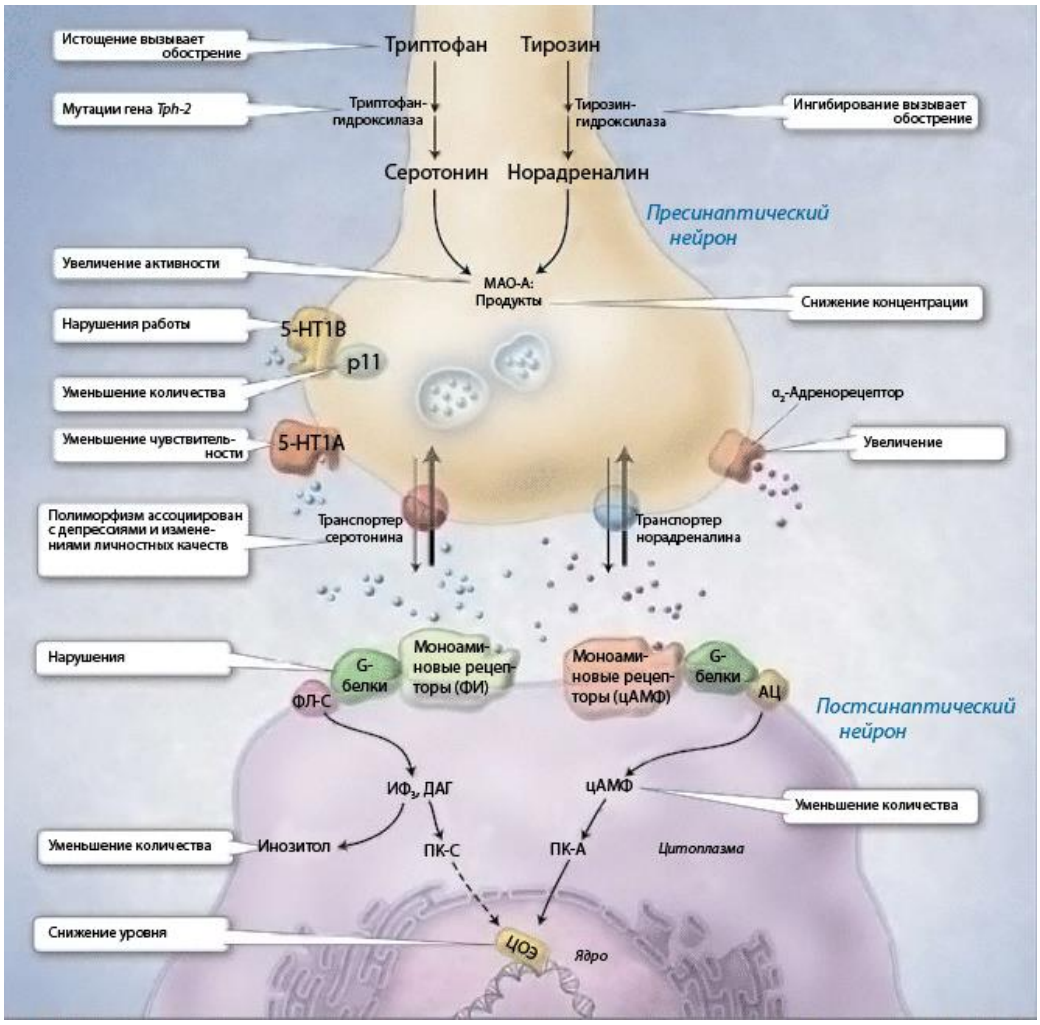


Рис. 1. Основные этапы моноаминовой передачи. (Адаптировано из Belmaker R.H., Agam G. Major Depressive Disorder. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 55–68.)

1.2. Препараты центрального действия

Пандемия ожирения приводит к необходимости разработки все новых фармакологических подходов в лечении заболевания. Ввиду значимых социально-экономических затрат со стороны пациента и государства, лечение ожирения становится приоритетной задачей. Известно, что снижение массы тела способствует снижению риска развития коморбидных состояний, таких как СД 2 типа, ГБ, ИБС, апноэ и рак, а также улучшению их фармакологического контроля.

В настоящее время из всех доступных препаратов для лечения ожирения только орлистат обладает периферическим действием – снижает на 30%

всасывание жиров в кишечнике, – остальные препараты имеют центральный механизм действия.

Фентермин - был одобрен FDA в 1959 году для краткосрочной терапии ожирения (до 12 недель). По механизму действия является неселективным норадренеэргическим симпатомиметическим амином, также обладает невыраженным допаминергическим и серотонинергическим действием [112]. По данным 12 недельного исследовании Kang et al., 2010, препарат показал значимое отличие динамики веса в сравнении с группой плацебо - 9.3 кг versus 1.8 кг. Также было показано снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и уменьшение окружности талии. Наиболее выраженными побочными эффектами были сухость во рту и нарушения сна. Повышения АД в группе лечения фентермином зарегистрировано не было [66]. По данным мета-анализа 6 плацебо контролируемых рандомизированных клинических исследования (РКИ) продолжительностью 2-24 нед. показано, что терапия фентермином связана с более высокой потерей веса - в среднем 3,6 кг (ДИ от 0,6 до 6,0 кг) дополнительного веса в сравнении с плацебо [78]. Несмотря на то, что в РКИ фентермина не было отмечено серьезных побочных эффектов, верхний предел 95% ДИ с учетом числа пациентов, которые получали фентермин, составлял 1,5%, что означает, что частота серьезных побочных эффектов может быть выше 15 на 1000. Безопасность фентермина связана в первую очередь с его дозозависимыми сердечно-сосудистым нежелательными явлениями - сердцебиение, тахикардия, АГ, первичная легочная гипертензия, острые сердечно-сосудистые или цереброваскулярные события; также препарат противопоказан к применению людям с психическими расстройствами, включая депрессию, анорексию, и людям с наркотической зависимостью.

Комбинация фентермин/топирамат – была одобрена в США в 2012 году для длительной терапии ожирения. Препарат модифицированного высвобождения, представляет собой комбинацию фентермина с противоэпилептическим средством (модулятор GABA-рецепторов), что улучшает толерантность и улучшает терапевтический прогноз снижения веса. Аппетит-подавляющее

действие топирамата может быть связано с модуляцией ионных каналов, повышающей активность ГАМК-А рецепторов и/или ингибирующей AMPA/KAR рецепторы глутамата. При оценке эффективности препарата было показано, что по окончании года терапии препаратом в двух дозировках 7,5/46 мг и 15/92 мг потеря массы тела у пациентов с ожирением составила 7,8% и 9,8%, соответственно, в сравнении с 1,2% в группе плацебо [8, 36]. Снижения веса на 5% и 10% достигли, соответственно, 21% и 7% лиц в группе плацебо, 62% и 37% в группе средней дозировки и 70% и 48% в группе с высокой дозой [36]. Пролонгация терапии до 2-х лет привела к увеличению веса во всех группах; однако средняя потеря массы в конце 2-х лет была выше при использовании комбинации фентермин/топирамат в средней (-9,3%) и высокой дозе (-10,5%) против -1,8% для группы плацебо [40]. На фоне лечения отмечалось улучшение показателей АД, что потребовало коррекции/отмены антигипертензивной терапии, снижение общего холестерина с повышением ЛПВП, а также снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с ожирением и СД2 [8, 26]. Побочные эффекты встречаются в 1,5 раза чаще в сравнении с плацебо, представлены парастезиями, дисгевзией, нарушением сна, головокружением, запорами и сухостью во рту [40], также увеличением ЧСС, особенно при инициации терапии или при увеличении дозы, по сравнению с отсутствием увеличения ЧСС в группе плацебо [36]. Увеличение частоты суицидальных мыслей [26], а также тератогенный эффект данной комбинации [87] определяют противопоказания к его применению у пациентов с депрессией и во время беременности.

Лоркасерин также был одобрен FDA в 2012 году для лечения пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м2 или ИМТ ≥ 27 кг/м2 при наличии одного из сопутствующих заболеваний, таких как АГ, СД2 и дислипидемия. По механизму действия является селективным агонистом 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов POMC/CART нейронов гипоталамуса с последующей активацией меланокортинового пути [98]. Оценка эффективности и безопасности проводилась в нескольких крупных исследованиях. В исследование BLOOM [82, 125] было включено 3182 пациента,

которые были рандомизированы на 3 группы: 1) терапия лоркасерином в дозировке 10 мг 2р/д в течение 2-х лет; 2) терапия плацебо в течение 2-х лет; 3) терапия лоркасерином в дозировке 10 мг 2р/д в течение 1 года с дальнейшим переводом на терапию плацебо в течение года. В первой группе средняя потеря веса составила 5,8 кг по сравнению с потерей 2,2 кг в группе плацебо. В группе лечения лоркасерином ≥ 5% и ≥ 10% снижения веса достигали 47,5% и 22,6%, соответственно, против 20,3% и 7,7% в группе плацебо. Пациенты 3-ей группы по завершению 2-х летнего наблюдения имели обратный набор веса и результаты, аналогичные группе плацебо. Аналогичные данные были получены в исследовании BLOSSOM на 4008 пациентах в течение 1 года наблюдения [32, 82]. Также было показано, что снижение веса было более выражено среди европейцев, в сравнении с латиноамериканцами и афроамериканцами. В исследовании на пациентах с СД2 показано положительное влияние на гликемический профиль - среднее значение HbA_{1c} у пациентов уменьшилось на 1,1% в группе лечения лоркасерином и на 0,5% в группе плацебо; приблизительно 50% пациентов в группе активного лечения достигли HbA_{1c}<7% по сравнению с приблизительно 25% пациентов в группе плацебо [82, 101]. Во всех исследованиях основными побочными явлениями были головная боль, тошнота, боль в пояснице, инфекции верхних дыхательных путей, головокружение и усталость [32, 82, 101, 125]. Важно отметить, что лоркасерин проявляет высокую селективность в отношении 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов и лишен побочных эффектов, связанных с активацией рецептора 5-HT_{2A} (галлюцинации) и 5-HT_{2B} (вальвулопатии, легочная артериальная гипертензия) – ни одно исследование не показало статистически значимого повышения развития вальвулопатий.

Налтрексон/бупропион - второй комбинированный препарат, разрешенный для длительного лечения ожирения. В 2014 году одобрен к применению в США, а затем в ЕС в 2015г. По механизму действия представляет собой комбинацию неселективного антагонист опиоидных рецепторов и ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина. Анорексигенный эффект бупропиона связан со стимуляцией POMC-продуцирующих нейронов в дугообразном ядре

гипоталамуса, высвобождением α-МСГ и воздействием на меланокортиновые MC_{4R} рецепторы. В физиологических условиях, когда α-МСГ высвобождается, POMC-нейроны одновременно высвобождают β-эндорфин, агонист μ-опиоидных рецепторов, который ингибирует дальнейшее выделение α-МСГ, активируя цикл отрицательной обратной связи. Налтрексон блокирует μ-опиоидные рецепторы, предотвращая опосредованную β-эндорфином отрицательную обратная связь и последующее увеличение активности POMC [98]. Эффективность терапии была показана в трех рандомизированных исследованиях с общей численностью 4031 человек [10, 42, 138, 150] – снижение веса на фоне терапии налтрексон/бупропион 32/360 мг на ~4-5 кг больше в сравнении с плацебо; снижение веса на ≥ 5% и ≥ 10% составило 48-66% и 25-42% на фоне активной терапии, против 16-42% и 6-20% в группе плацебо, соответственно. Наиболее частые побочные реакции включали тошноту, запор, головную боль, рвоту, головокружение, бессонницу, сухость во рту и диарею. Терапия данным комбинированным препаратом также имеет предостережения в отношении увеличения риск суицидального поведения и идей, а также появления/усугубления нейропсихиатрической симптоматики. Оценка долгосрочных сердечно-сосудистых событий проводилась в исследовании LIGHT Orexigen - предварительные данные 50% зарегистрированных пациентов свидетельствуют об отсутствии статистической разницы между группой терапии налтрексоном/бупропионом и группой плацебо [24]. Окончание исследования ожидается в 2022 году.

Применение лираглутида для лечения ожирения было разрешено FDA в 2014 году, в России - в 2016 году. Лираглутид является агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа, который на 97% гомологичен нативному ГПП-1, и имеет более длительный период полувыведения по сравнению с ГПП-1 (до 13 ч по сравнению с 1-2 минутами). В опытах на животных ГПП-1 непосредственно стимулирует POMC/CART-нейроны и косвенно ингибирует нейротрансмиссию в нейронах, экспрессирующих NPY и AGRP, с помощью гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)-зависимой сигнализации [83]. В 56 недельном исследовании на 422 пациентах, которые до момента рандомизации за

14 недель достигли ≥ 5% снижения веса, показано, что терапия лираглутидом 3,0 мг способствовала снижению веса на 6,2 ± 7,3% в сравнении с группой плацебо 0,2 ± 7,0% (p<0,0001). При этом доля пациентов, потерявших более 5% от исходной массы тела, составила 50,5%, из них удержание веса достигло 81,4% пациентов; в группе плацебо данные параметры составили 21,8% и 48,9% соответственно [83, 139]. В исследовании SCALE – 56-недельное двойное слепое исследование, включавшее 3731 пациента с ожирением или избыточной массой тела, но без СД2 – показано, что среднее снижение веса в группе лираглутида составило 8,4 ± 7,3 кг, а в группе - 2,8 ± 6,5 кг (разница - 5,6 кг, p<0,001); ≥5% и ≥10% снижения массы тела достигло 63,2% и 33,1% пациентов в группе лираглутида против 27,1% и 10,6% в группе плацебо (p <0,001) [107]. На 56-ой неделе исследования отмечалась более выраженное снижение уровней глюкозы крови натощак, в этой же группе пациентов была значительно ниже распространенность предиабета. Наиболее частыми побочными эффектами терапии лираглутидом являются желудочно-кишечные расстройства, которые наблюдаются в первые 6-8 недель после начала терапии и носят преходящий характер. Редкими побочными эффектами являются панкреатит, желчнокаменная болезнь и холецистит – в исследовании LEADER острый панкреатит наблюдался у 18 пациентов в группе терапии лираглутидом и у 23 пациентов в группе плацебо через 54 месяца после рандомизации [88]. Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность лираглутида была оценена в исследовании LEADER, в котором рандомизировано 9340 пациентов с СД2 для лечения лираглутидом 1,8 мг или плацебо в течение периода до 5 лет. Лираглутид значительно уменьшал риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт [88].

1.3. Сибутрамин

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата моноаминов из синаптической щели – серотонина (53%), норадреналина (54%) и, в меньшей

степени, дофамина (16%). Механизм действия обусловлен ингибированием транспортеров серотонина и норадреналина SERT и NET, что приводит к увеличению внеклеточной концентрации 5-НТ и НА с последующей активацией их рецепторных систем; также сибутрамин усиливает активность симпатической нервной системы в бурой жировой ткани (усиливает термогенез) [4, 131]. Фармакологические эффекты сибутрамина обусловлены его первичными и вторичными метаболитами (M1 и M2), которые в исследованиях in vitro имели в 100 раз более высокое сродство к SERT и NET, чем собственно сам сибутрамин [131]. Образование метаболитов сибутрамина в печени происходит под действием ферментов CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4 и CYP3A5. Предполагается, что генетическая изменчивость в отношении активности данных ферментов может определять индивидуальную изменчивость биодоступности M1 и M2 и, соответственно, эффективность терапии [23, 59, 70]. Как препарат для лечения ожирения зарегистрирован в 1997 году в США и Канаде, в 1999 году в странах Европы.

Оценка эффективности терапии сибутрамином проводилась в большом количестве исследований. По данным мета-анализа [111], в который было включено 10 двойных слепых плацебо контролируемых исследования с общей численностью пациентов 2623 и длительностью терапии 12-18 мес., показано, что пациенты, получавшие сибутрамин, снизили массу тела на 4.2 кг больше (95% ДИ от 3.6 кг до 4.7 кг) или 4,3% (95% ДИ от 3,7% до 5,0 %) в сравнении с группой плацебо, при этом 5% и 10% снижения веса от исходного достигло 55% и 28% пациентов на терапии сибутрамином и 27% и 10% пациентов группы плацебо соответственно. Среди пациентов, получавших сибутрамин, было на 10-30 % больше лиц, которые успешно удерживали достигнутый результат (успешным считали сохранение 80-100 % потерянного веса). В исследовании James WP et al., проводилась оценка удержания веса – 467 пациентов, достигших ≥ 5% снижения веса за 6 мес. на терапии сибутрамин 10 мг/день, были рандомизированы на пролонгацию терапии сибутрамином в дозе 10 мг/день или на терапию плацебо в течение 18 мес. В группе плацебо 80-100% потерю веса от первоначальной через 2

года поддерживали только 16% пациентов, по сравнению с 43% в группе сибутрамина [62]. В метаанализ Zhou YH et al. было включено семь исследований с общей численностью пациентов 2107, наблюдение за пациентами составило от 4 до 48 месяцев [156], средняя потеря веса составила 3,73 кг (95% ДИ от -6,0 до -1,46).

Также были отмечены благоприятные метаболические эффекты: наряду со снижением массы тела отмечалось уменьшение окружности талии, снижение триглицеридов и повышение ЛПВП, небольшое снижение уровней гликированного гемоглобина и уровня глюкозы натощак [62, 111, 156].

Наиболее частыми побочными явлениями были сухость во рту, бессонница, тошнота и запор, связанные с его симпатомиметическими свойствами. Также на фоне терапии сибутрамином отмечалось повышение уровней САД и ДАД на 1-3 мм рт.ст., ЧСС на 3-6 уд. в 1 мин. [62, 111, 156].

Определение риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний на терапии сибутрамином явилось основной целью проведения исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes). В ходе исследования фармакотерапия сибутрамином назначалась пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском. В исследование включались пациенты ≥ 55 лет (средний возраст составил 63 года), имевшие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инсульт или облитерирующее поражение периферических сосудов) и/или СД2 и один или более дополнительных факторов риска (АГ, дислипидемия, курение или диабетическая нефропатия). Т.о. из 10742 пациентов, включенных в предварительный период исследования, абсолютное большинство (91.9 %) имели противопоказания к назначению препарата, предусмотренные действовавшей инструкцией: сердечно-сосудистые заболевания и уровень артериального давления выше 145/90 мм рт.ст. Вводный 6-недельный период лечения продемонстрировал хорошую переносимость и эффективность препарата [18]. Далее SCOUT было продолжено как рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, в которое было включено 9804 мужчин и женщин с ИМТ ≥27 кг/м2 и ≤45 кг/м2 или с ИМТ ≥25 кг/м2 при

окружности талии ≥102 / ≥88 см (мужчины / женщины соответственно) [63, 116]. Критериями исключения была сердечная недостаточность выше II функционального класса (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), АД>160/100 мм рт.ст., пульс > 100 ударов в минуту, планируемая операция на сердце или коронарных артериях, а также недавняя потеря веса. Средняя продолжительность лечения составила 3,4 года. В исследовании участвовало 300 медицинских центров, расположенных в 17 странах мира. По результатам исследования средняя потеря массы тела в течение вводного 6-недельного периода (сибутрамин в дозе 10 мг) составила 2,6 кг; после рандомизации пациенты, получавшие сибутрамин, продолжили дальнейшее снижение веса (-1,7 кг за год), тогда как пациенты группы плацебо отметили обратную прибавку веса (0,7 кг за год). В течение вводного периода отмечалось снижение артериального давления в среднем на 4,7 мм рт.ст. систолического и 1,7 мм рт.ст. диастолического (p=0,001). Корреляция между степенью снижения веса и степенью снижения АД сохранялась и после рандомизации. Средние показатели АД оставались ниже исходных значений в обеих группах наблюдения, но в группе сибутрамина АД было статистически значимо выше, чем в группе плацебо – средние различия в группах составляли от -0,3 до 1,2 мм рт.ст. САД и от -0,6 до 1,4 мм рт.ст. ДАД. Наибольшего снижение АД достигли пациенты из группы плацебо, которые снизили вес на 5 кг и более за 12 мес. периода рандомизации. Частота пульса также была выше в группе сибутрамина - 3,7 против 2,2 ударов в минуту в группе плацебо. Было зафиксировано повышение риска первичных сердечно-сосудистых событий на 16% выше в группе сибутрамина, при этом число всех случаев составило 11,4% в группе сибутрамина и 10,0% в группе плацебо. Риск развития нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта составил 4,1% и 2,6% в группе сибутрамина и 3,2% и 1,9% в группе плацебо. При этом риск смерти от сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин был сравним с группой плацебо [116].

По предварительным результатам исследования дизайн SCOUT вызвал ряд экспертных замечаний - включение в исследование пациентов, уже имеющих

противопоказания к назначению сибутрамина, сверхдлительная терапия (в среднем 3.4 года, тогда как инструкцией было предусмотрено непрерывное лечение только в течение 2 лет). Несмотря на это, в 2010 году по рекомендации американских и европейских органов по надзору за лекарственными препаратами (FDA, EMA) была полностью прекращена продажа препарата в странах Евросоюза, в США препарат был отозван с рынка.

Высокая потребность в эффективных препаратах для лечения ожирения послужила толчком к дальнейшим клиническим исследованиям препарата, а также переоценке результатов исследования SCOUT – была подтверждена безопасность применения сибутрамина у пациентов с ССЗ в течение короткого периода лечения (до 6 мес.) [19, 116], а также безопасность его краткосрочного [1, 104] и долгосрочного [3, 5] применения у пациентов, не имеющих в анамнезе ССЗ. Так в исследовании Pavlik V. et al. [104], в которое было включено 94 пациента обоих полов, средний возраст 47.8±3.8 лет, по истечению 4-х месяцев терапии сибутрамином в дозе 10 мг среднее снижение веса составило 7,9 ± 4,9 кг, отмечалось уменьшение ИМТ на 2,3 ± 1,5 кг/м2 и окружности талии на 4,4 ± 3,8 см. Снижение уровня общего холестерина составило 2,9%. За время лечения побочные явления в виде головных болей и потливости, что не потребовало отмены терапии. Также не было зафиксировано развитие инфаркта миокарда или инсульта.

Опыт использования сибутрамина в отечественной практике обобщен в виде результатов крупных наблюдательных программ. Эффективность и безопасность применения препарата в условиях повседневной медицинской практики лечения ожирения были продемонстрированы в ходе Всероссийской наблюдательной программы ВЕСНА в 2011-2012гг. [1], в которой приняли участие более 34 тысяч пациентов и 1520 врачей в 52 городах Российской Федерации. ВЕСНА способствовала внедрению рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сибутрамин, в России. Профилактика осложнений фармакотерапии ожирения и снижение частоты и выраженности возможных нежелательных явлений стали возможны благодаря

обоснованному назначению препарата врачами и систематической оценке состояния пациента в процессе лечения.

Продолжением программы ВЕСНА стала Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа мониторинга безопасности применения сибутрамина для снижения веса у больных с алиментарным ожирением в клинической практике – «ПримаВера» (ноября 2012 г - июль 2015 г). В программе приняли участие 3095 врачей различных специальностей (эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи из 142 городов России. Общее количество пациентов составило 98774 человека [3].

Результаты реализации программы ПримаВера подтвердили благоприятный профиль безопасности сибутрамина при лечении ожирения продолжительностью до 1 года и его высокую эффективность. В целом за время проведения программы у 14,1% пациентов масса тела достигла нормальных значений, у 49,8% снят диагноз «ожирение», у 23,5% удалось понизить выраженность ожирения, у 12,6% пациентов устранено морбидное ожирение, ассоциированное с развитием серьезных осложнений. Среднее снижение окружности талии, важнейшего предиктора сердечно-сосудистых заболеваний, за 6 и 12 мес. терапии составило 10,6±6,30 см и 16,0±8,94 см соответственно. Динамика антропометрических показателей (вес, ИМТ, окружность талии) были прямо пропорциональны длительности проводимой терапии и не зависели от характера сопутствующих заболеваний.

Эффект «плато», т.е. остановка процесса снижения массы тела, может возникать при длительном ограничении калорийности. В рамках программы ПримаВера эффект «плато» наблюдался у 36,5% (n=25481) пациентов, получавших длительную (более 3 месяцев) терапию сибутрамином. Важно отметить, что этот эффект носил временный характер, а тесное взаимодействие врач-пациент способствовало выявлению причин его наступления, своевременной коррекции терапии и поддержанию мотивации к пролонгации терапии.

Другим параметром контроля терапии сибутрамином являлся обратный набор массы тела, т.е. ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутого. Среди

пациентов, ответивших на терапию, обратный набор массы тела зарегистрирован лишь в 0,41% случаев, что вероятно связано с отсутствием приверженности пациентов к терапии и низкой комплаентностью.

Учитывая данные ранее проведенного исследования SCOUT, одной из основных целей ПримаВеры являлось изучение влияния длительной терапии сибутрамином на параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с повышенным риском возникновения нежелательных явлений. Повышение АД и/или ЧСС на 10 единиц и более на двух последовательных визитах к врачу являлось показанием к отмене терапии, было зарегистрировано в среднем у 2,57% от общего числа пациентов в основном в первые 3 месяца терапии. При этом у остальных пациентов не наблюдалось значимого изменения ЧСС и показателей АД, более того, наблюдалось снижение САД в среднем на 2,36 мм рт. ст. и ДАД на 2,09 мм рт.ст., ЧСС на -0,86 уд/мин ($p<0,001$), что подтверждает положительное влияние снижения массы тела на сердечно-сосудистую систему.

Сибутрамин продемонстрировал хорошую переносимость: общее количество пациентов, имевших нежелательные явления, составило 2903 человека (4,1%). Нежелательные явления преимущественно были неповторяющимися и были распределены следующим образом: сухость во рту – 39,0%, головные боли – 22,0%, бессонница – 19,5%, повышение АД – 7,3%, изменение настроения – 7,3%, тахикардия – 4,9% жалоб.

Возникшие нежелательные явления послужили причиной выбывания из программы только для 127 (0,18%) пациентов. У подавляющего большинства больных не потребовалось отмены препарата из-за нежелательных явлений. Серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было.

Т.о. программа ПримаВера подтвердила профиль эффективности и безопасности снижения массы тела с помощью сибутрамина - улучшение физиологических и биохимических показателей, а также уменьшение частоты осложнений коморбидных заболеваний и улучшение качества жизни пациентов.

Отсутствие большого опыта в использовании новых препаратов для лечения ожирения возвращает научное сообщество к исследованию сибутрамина, появляются данные, подтверждающие безопасность применения сибутрамина в рамках инструкции. Так, в 2015 году опубликовано большое когортное исследование, проведенное в Великобритании, посвященное оценке влияния назначения сибутрамина на кардиоваскулярные исходы в рутинной клинической практике. Анализ амбулаторных карт 23 937 пациентов продемонстрировал низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме сибутрамина в группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Также на фоне терапии сибутрамином даже у пациентов, имеющих ИБС и цереброваскулярные заболевания, не было отмечено статистически значимого увеличения частоты инфаркта миокарда и инсультов. Показатели общей смертности в группе пациентов, получавших сибутрамин, и в группе пациентов, получавших орлистат (77047 пациентов), не отличались. Отмечается, что значимость результатов исследования SCOUT для общей популяции больных ожирением весьма спорна, т.к. полученные данные повышения риска возникновения нежелательных явлений наблюдалось у пациентов, которым противопоказано применения сибутрамина в соответствии с инструкцией по применению. Авторами сделан вывод, что запрет на использование сибутрамина у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний не обоснован.

В рандомизированном контролируемом исследовании на 76 пациентах из Малазии, опубликованном в 2017 году [9], показано, что терапия сибутрамином в течение 9 месяцев сопоставима по эффективности с терапией орлистатом – в группе, получавшей сибутрамин 5% снижения массы тела достигло 50% пациентов, средняя динамика массы тела составила 3,84 кг (4,54%). Также были получены сопоставимые результаты по снижению уровня тощакового инсулина и С-реактивного белка, повышению уровня адипонектина и повышению чувствительности к инсулину. Полученные данные свидетельствуют об эффективности лечения ожирения и сибутрамином, и орлистатом среди нормотензивных и пациентов с контролируемой артериальной гипертензией, а

также о снижении метаболических и сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ожирением.

Эффективность и безопасность терапии сибутрамином также была показана в 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [15]. Исследование проводилось среди соматически здоровых пациентов с шизофренией, которые получали базисную терапию препаратами группы бензодиазепинов. В группе сибутрамина среднее снижение веса составило -6,1 кг, тогда как в группе плацебо отмечалась прибавка веса на 1,9 кг. Также в группе сибутрамина отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина. Достоверных различий по безопасности и изменению психопатологии в группах наблюдения не получено.

1.4. Гены, участвующие в метаболизме лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина

Действие лекарственных препаратов, влияющих на передачу сигнала, опосредованного медиаторами, можно классифицировать как пресинаптическое и постсинаптическое [39].

Многие лекарственные средства с центральным действием влияют на процессы синтеза, депонирования, захвата, высвобождения или катаболизма серотонина. Так как во многих исследованиях показана роль серотонинергической недостаточности как причины нарушений пищевого поведения. Применение ингибиторов обратного захвата серотонина актуально и для лечения ожирения [92, 153]. Действительно, ожирение характеризуется более низким церебральным уровнем серотонина, это ведет к формированию отсроченного сигнала насыщения (или его отсутствию), вследствие недостаточной рецепторной стимуляции. Снижение уровня серотонина компенсаторно увеличивает плотность рецепторов, приводит к развитию расстройств, напоминающих депрессивные.

Ингибиторы обратного захвата серотонина в синаптической щели конкурентно связываются с рецепторами обратного захвата. В результате

концентрация серотонина в синаптической щели возрастает, что усиливает передачу нервного импульса. Этот эффект лежит в основе действия препаратов, повышающих психическую активность, снимающих эмоциональное напряжение и моделирующих пищевое поведение.

Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата нейромедиаторов: серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофамина (16%) [50], вследствие чего возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. За счет такого механизма действия, усиливая и пролонгируя чувство насыщения, препарат уменьшает поступление энергии за счёт снижения количества потребляемой пищи. В меньшей степени препарат оказывает влияние на другую сторону энергетического баланса, увеличивая расход энергии вследствие незначительного усиления термогенеза.

Сибутрамин образует в организме активные метаболиты (первичные и вторичные амины), значительно превосходящие сибутрамин по способности ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на дофаминергическую систему и потому не вызывает привыкания и лекарственной зависимости.

1.4.1. *TPH2*

Триптофангидроксилаза (TPH) представляет собой фермент семейства биоптеринзависимых ароматических аминокислотных гидроксилаз. TPH является ферментом, ограничивающим скорость синтеза серотонина, катализирует присоединение -HO группы (гидроксилирование) к 5-гидрокситриптофану.

До 2003 года считалось, что синтез серотонина в ЦНС и на периферии происходит за счет фермента, кодируемого одним геном, а различия обусловлены тканеспецифическими молекулярными и каталитическими свойствами или иными посттрансляционными событиями [113].

В 2003 году Walther et al. [141] выявили две разные молекулярные формы TPH у позвоночных животных, кодируемые разными генами. TPH1

преимущественно представлена в кишечнике, селезенке, тимусе и шишковидной железе; TPH2 – в стволе мозга, в котором наибольшая экспрессия отмечена в ядрах шва. Изоформы TPH представляют собой различные генные продукты, обладающие аминокислотной последовательностью идентичной на 70%.

Ген *TPH2* расположен на 12 хромосоме в положении 12q21.1 и включает в себя 11 экзонов. Однонуклеотидный полиморфизм G-703T (rs4570625) расположен в промоторной области *TPH2* гена (рис. 2).

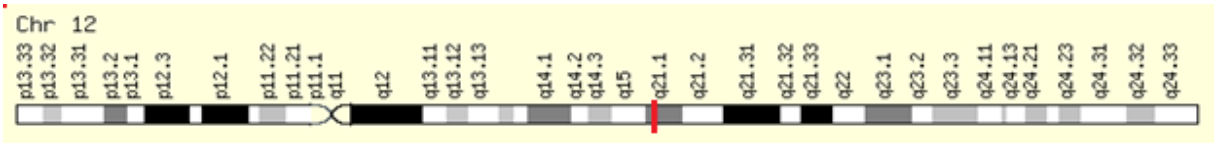


Рис. 2. Схематическое изображение 12-й хромосомы и расположения гена *TPH2*

Учитывая эффекты серотонина в организме и лимитирующее действие фермента TPH2 на синтез серотонина, полиморфизмы в гене *TPH2* могут обладать большим потенциалом влияния на серотонинергическую функцию, чем другие идентифицированные полиморфизмы в этой системе (например, 5-HTTLPR). Хотя исследовательские данные ограничены, функциональный эффект полиморфизма *TPH2* rs4570625 может заключаться в изменении ДНК-белковых взаимодействий и изменять транскрипцию гена *TPH2;* поскольку присутствие T-аллеля связано с снижением промоторной активности *TPH2 in vitro* [20, 75], предполагается, что это приводит к снижению уровня серотонина.

Так было показано влияние полиморфизма гена *TPH2* на развитие большого депрессивного расстройства (БДР), суицидальное поведение, обсессивно-компульсивное расстройство, а также с его связь с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [38, 45, 84, 108].

В исследованиях Zhang et al., замена пролина на аргинин в положении 447 приводила к снижению секреции серотонина примерно на 55% [108, 154]. В другом исследовании показано, что при полиморфизме 1463G>A, который

выявляется при однополярной большой депрессии, происходит замена аргинина на гистидин в положении 447, что приводит к 80% снижению секреции серотонина на 80 % [108, 155].

Носители аллеля Т полиморфизма rs4570625, расположенного в промоторной области гена *TPH2,* имеют более выраженную реакцию миндалевидного тела на устрашающие изображения, что, как установлено, связано с эмоциональной нестабильностью и кластерными расстройствами личности классов В и С [44, 51]. В исследовании Laas et al., мужчины до 25 лет, носители генотипа ТТ rs4570625, проявляли меньшую агрессию и были меньше подвержены тревожным расстройствам [73].

В других исследованиях также было показано, что Т-аллель rs4570625 связан со снижением секреции серотонина, что характеризуется обеднением тормозных процессов и развитием дефицита внимания у людей с СДВГ и обсессивно-компульсивным расстройством [20, 129, 140], а также замедленной когнитивной и эмоциональной реакции среди здоровых людей [103, 110]. Помимо широкой ассоциации с аффективными расстройствами, нарушение подавления негативных эмоций ассоциировано также с нарушениями пищевого поведения [52], а также с развитием депрессии на фоне выраженного стресса [25].

Zill et al., в 2004 году доказал ассоциацию полиморфизмов rs1843809 и rs1386494 *TPH2* гена с развитием БДР среди европейцев [158]. По данным мета-анализа Gao J. et al., в котором были обработаны данные по 69 однонуклеотидным последовательностям (ОНП, SNP) *TPH2*-гена среди 13041 пациентов с БДР и 11568 случаев контрольной группы, только два полиморфизма отвечали за восприимчивость к БДР - rs4570625, rs17110747 – при этом первый обладал сильной эпидемиологической достоверностью [38].

При психотических расстройствах была выявлена связь полиморфизма гена *TPH2* с ответом на лечение антидепрессантами из группы ингибиторов обратного захвата серотонина. В исследовании Tzvetkov MV et al., было исследовано 9 SNP на 182 пациентах с БДР - rs10897346 и rs1487278 показали выраженную ассоциацию с ответом на терапию (p=0,003 и 0,007) [135]. Исследование шести

потенциальных серотонинергических генов среди китайских больных с БДР показало, что у носителей GG генотипа полиморфизма rs4570625 *TPH2* гена достижение ремиссии симптомов депрессии и тревоги в два раза выше [130]. Также было показано, что полиморфизмы rs11178998 и rs7963717 влияют на эффект лечения ингибиторами обратного захвата серотонина [146].

Исследования, посвященные связи гена *TPH2* с нарушениями пищевого поведения крайне малочислены. SNP rs1473473 *TPH2* ассоциирован с нервной анорексией и самоиндуцированной рвотой [122], а rs1074815 *TPH2* – с нервной анорексией и обсессивно-компульсивным расстройством [90]. В исследовании Dykens E.M. et al. [31], показано, что распространенность аллеля T G-703T полиморфизма *TPH2*-гена среди 92 пациентов с синдромом Прадера-Вилли не отличалась от общепопуляционной (39% против 38%). Однако, носители Т-аллеля имели более ранний дебют гиперфагии и более высокие баллы при оценке гиперфагии в сравнении с генотипом GG; также носители аллеля Т имели значительно более высокие показатели IQ, а женщины были больше подвержены депрессии и тревоге.

В настоящее время данные о связи полиморфизмов *TPH2* гена с ожирением в научной литературе нет.

1.4.2. *SERT*

Серотониновый транспортер (SERT, 5-HTT) – расположенный на клеточной мембране белок семейства SLC6 Na^+/Cl^--зависимых транспортеров [21], состоящий из 630 аминокислот, является ключевым регулятором передачи серотонинового сигнала. SERT-опосредованный обратный захват серотонина пресинаптическими серотонинергическими нейронами, которые широко представлены во всех отделах ЦНС, является одним из основных механизмов прерывания передачи нервного импульса и рециркуляции серотонина для его последующей секреции. По своей структуре транспортер серотонина SERT примерно на 50% гомологичен транспортерам дофамина (DAT) и норадреналина, которые также входят в семейство Na^+/Cl^--зависимых транспортеров.

SERT кодируется геном *SLC6A4*, расположенным на 17 хромосоме в положении 17q11.1-q12 [97] (рис. 3). Ген *SLC6A4* состоит из 14 экзонов.

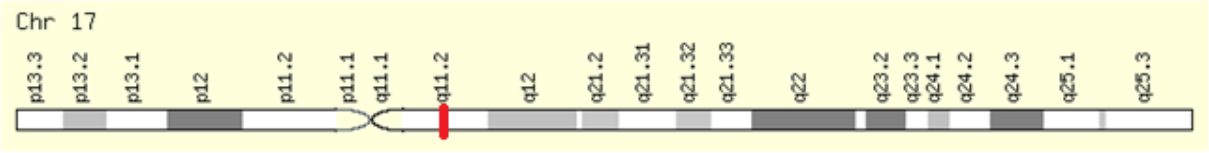


Рис. 3. Схематическое изображение 17-й хромосомы и расположения гена *SERT*.

В дополнение к нескольким регуляторным доменам, контролирующим селективную экспрессию *SERT* в серотонинергических нейронах, активность транскрипции этого гена у человека модулируется повторяющимся элементом различной длины в 5'-фланкирующей области, расположенной примерно на 1,4 kb выше по ходу от сайта начала транскрипции – 5HTT-связанная полиморфная область - 5HTTLPR (SERTPR). Данная полиморфная область присутствует только у человека и высших приматов (рис. 4).

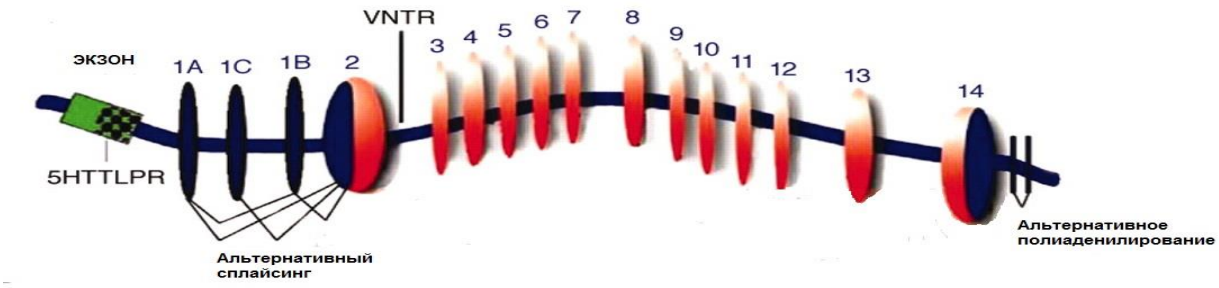


Рис. 4. Организация гена SERT. (Адаптировано из: Murphy D.L. et al. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. Mol Interv. 2004; 4 (2): 109-23.)

Показаны кодирующие области (оранжевые) экзонов и некодирующие области (синие) интронов, место расположения полиморфизма 5HTTLPR - ~ 1,4 Кб (килобаз) выше области инициации транскрипции и расположение интронной VNTR вблизи экзона 2.

VNTR (variable number tandem repeat) – переменное число тандемных повторов.
5HTTLPR – 5-HTT-ген-связанная полиморфная область, повторяющийся элемент различной длины в 5'-фланкирующей области (*5-HTT*-ген (или *SERT*-ген) – ген переносчика серотонина).

Функциональный полиморфизм 5HTTLPR промотерной области представляет собой инсерцию или делецию 2 повторяющихся элементов, содержащих 22bp (пар нуклеотидов). 5HTTLPR полиморфизм имеет длинную (L) вариацию, состоящую из 16 повторов или короткую (S) вариацию – 14 повторов. При этом S варианты полиморфизма ассоциированы с более низкой транскрипционной активностью, низкой экспрессией и функцией SERT [96, 133].

В популяционных исследованиях было показано, что в североамериканской европейской популяции частота носительства аллелей составляет 57% для аллеля L и 43% для аллеля S с распределением генотипов 5HTTLPR 32% LL, 49% LS и 19% SS; в азиатской популяции носительство S аллеля встречалось более чем в два раза чаще, а среди африканцев и жителей Западной Европы больше распространен L аллель [96]. S и L варианты 5HTTLPR по-разному модулируют транскрипционную активность промотора *SERT*, приводя к различиям в мРНК *SERT*, а также различной активности обратного захвата серотонина лимфобластными клетками, тромбоцитами и клетками головного мозга [41, 79, 96]. S аллель 5HTTLPR ассоциирован с более низкой экспрессией и функцией SERT, что подтверждено исследованиями активности промотора *SERT* и концентрациями мРНК в серотонинергических нейронах шва [79, 94], поглощения и содержания серотонина в тромбоцитах [41] и изменением настроения в результате истощения запасов триптофана [99].

Полиморфизм 5HTTLPR ассоциирован с различными патологическими состояниями: от синдрома раздраженного кишечника и ожирения до депрессии и различных аффективных расстройств.

Было показано, что генетический полиморфизм, влияющий на экспрессию или активность SERT, связан с развитием депрессий, тревожных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств и аутизмом [28, 53, 132, 144, 151]. Так,

наличие S аллеля повышает восприимчивость к депрессии [17, 67, 100], а генотип SS ассоциирован с развитием бессонницы и тревожности [105]. Кроме того, SERT является мишенью для психостимуляторов (например, кокаина и метилендиоксиметамфетамина) и широко применяемых антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов) [134]. Полиморфизм гена *SERT* может влиять на эффективность лечения антидепрессантами: SS генотип *SERT* ассоциируются с более низкой терапевтической эффективностью и увеличением частоты серьезных нежелательных явлений при лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [76, 95, 96, 105]. В свою очередь LL генотип положительно влияет на исходы лечения антидепрессантами [61, 86].

В настоящее время актуальным остается изучение взаимосвязи полиморфизма SERT с различными нарушениями пищевого поведения. В исследованиях Karwautz AF et al. (2011) и Akkermann, K. et al. (2012) была выявлена взаимосвязь полиморфизма 5-HTTLPR с развитием нарушений пищевого поведения по типу нервной анорексии и булимии [7, 68]. По данным этих авторов, именно носительство S-аллеля предрасполагало к развитию нарушений пищевого поведения. При обследовании лиц молодого возраста в португальской популяции также была показана ассоциация полиморфизма *SLC6A4* с развитием избыточной массы тела и ожирением [29].

Solmi M. et al. (2016) провели мета-анализ исследований, посвященных изучению 5HTTLPR генотипа при ожирении и нарушениях пищевого поведения. Результаты мета-анализа были дополнены материалами, полученными из итальянского биобанка: всего 3736 пациентов основной группы и 2707 пациентов контрольной группы. Различий между 2 группами пациентов выявить не удалось. Авторы пришли к заключению, что 5HTTLPR генотип не связан с развитием нарушений пищевого поведения [126].

1.4.3. *NET*

Транспортер норадреналина (NET) – представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся в норадренергических нейронах. NET относится к белкам семейства SLC6 Na+/ Cl- -зависимых транспортеров и состоит из 617 аминокислот, объединенных в 12 трансмембранных доменов (TMDS). Внутриклеточная часть содержит аминогруппу (-NH2) и карбоксильную (-COOH) группу. Кроме того, существует большая внеклеточная петля, расположенная между TMDS 3 и 4 (рис. 5). По структуре белок гомологичен аминокислотной последовательности переносчиков серотонина и дофамина. Основная функция белка заключается в прерывании действия норадреналина благодаря высокоаффинному обратному захвату в пресинаптических нейронах, т.о. он является регулятором гомеостаза норадреналина.

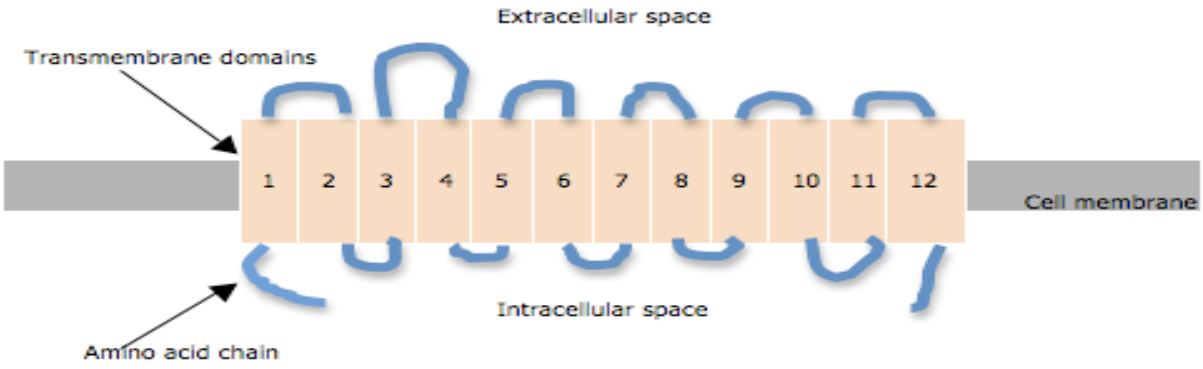


Рис. 5. Схематическое изображение транспортера норадреналина. (Адаптировано из: Stöber G. Et al. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene. American Journal of Medical Genetics. 1996; 67 (6): 523–32.)

В организме человека норадреналин участвует в регуляции аффективных состояний (стресс, тревога, страх, восприятие боли, возбуждение), обучения и памяти, эндокринных и автономных функций организма, а также принимает участие в регуляции артериального давления и термогенеза.

Ген *NET* (*SLC6A2)*, кодирующий белок NET, локализован на 16 хромосоме в положении 16q12.2 и кодируется 14 экзонами (рис. 6). Фланкирующий 5‘-промоторный регион гена *NET* содержит дополнительный интрон, состоящий из 476 пар оснований.

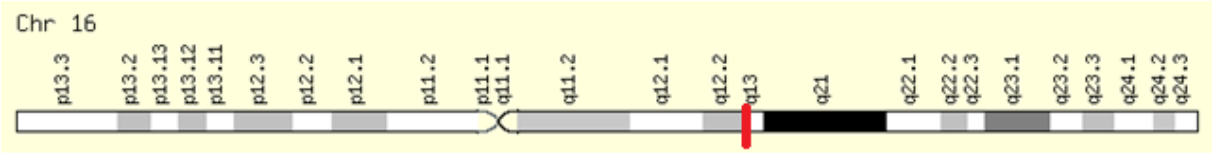


Рис. 6. Схематическое изображение 16-й хромосомы и расположения гена *NET.*

Доказано, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы гена *NET* связаны с большим депрессивным расстройством, синдромом дефицита внимания, ортостатической гипотензией.

Полиморфизм A3081T (rs28386840), расположенный в 5‘-фланкирующей промоторной области гена *NET*, также может привести к изменению транскрипционной активности.

Kim CH et. al., при исследовании 94 детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (СДВГ) выявил, что частота аллеля T полиморфизма A-3081T в случаях СДВГ составила 0,37 по сравнению с 0,22 в контроле, при этом генотип AA был преимущественно распространен среди контрольной группы [69]. В исследовании Yang et al. [149], а позже в исследовании Song J. et al. [128], у пациентов с СДВГ с генотипом AA полиморфизма G1287A ответ на лечение метилфенидатом был ниже по сравнению с носителями G-аллеля. При этом Cho S.C. et al., не нашел достоверных данных участия полиморфизмов G1287A и -3081(A/T) *NET*-гена в генезе СДВГ [22]. Исследование корейских детей показало, что наличие G-аллеля полиморфизма *NET* G1287A может обладать защитной ролью в отношении дефицита ингибирования ответа при СДВГ [127]. Данные о связи гена *NET* с АГ немногочисленны. Так, в исследовании, проведенном в 2003 году и включившем 1950 пациентов, было показано, что носительство G-аллеля

(AG + GG генотипы) полиморфизма промотера 3 *SLC6A2* было достоверно выше среди пациентов с гипертонией в сравнении с АА-генотипом (p=0.0090) [102]. При исследовании здоровых лиц показано, что наличие С-аллеля полиморфизма Т-182С и Т-аллеля полиморфизма А-3081Т *NET*-гена было достоверно связано с более высокими цифрами САД и ДАД на фоне физических нагрузок [72].

Эффективность лечения большого депрессивного расстройства антидепрессантами также зависит от полиморфизма *NET*-гена. Была показа взаимосвязь полиморфизмов rs5569, rs5564 и rs1362621 со скоростью достижения ремиссии при лечении антидепрессантами (нортриптилин, дезипрамин и флуоксетин, соответственно) [30, 136]. В 8-недельном исследовании Yeh YW et. al., на 243 пациентах с БДР из Китая частота достижения ремиссии была связана с полиморфизмами rs28386840, rs40434 и rs187714 *SLC6A2*, при этом для rs28386840 было отмечено, что Т-аллель обладает низкой промоутерной активностью, и соответственно низким уровнем NET в синаптической щели, что способствует высокому уровню ремиссии на фоне лечения венфлаксином в сравнении с АА генотипом [152].

Также имеются данные, что у пациентов с БДР Т-аллель полиморфизма А-3081Т *NET* связан с повышенным аппетитом [112]. Убедительных данных о взаимосвязи полиморфизмов гена *NET* с развитием ожирения в настоящее время нет.

1.4.4. *GNB3*

GNB3 представляет собой β-3 субъединицу гуанин-нуклеотид связывающего белка (G-белок). Данное семейство белков, не обладая каталитическими свойствами, являются модуляторами или преобразователями в различных трансмембранных сигнальных системах (между рецепторами и эффекторными белками, нейромедиаторами и рецепторами). G-белки - состоят из альфа, бета и гамма-субъединиц. Эти субъединицы кодируются семействами родственных генов.

GNB3 ген кодирует бета 3-субъединицу G-белков. Расположен на 12 хромосоме в положении 12p13.31 и состоит из 10 экзонов (рис. 7).

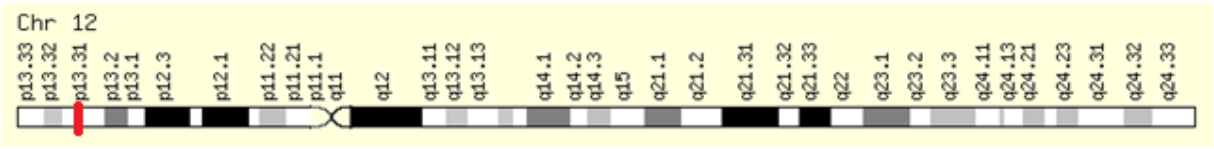


Рис. 7. Схематическое изображение 12-й хромосомы и расположения гена *GNB3*.

В ряде исследований показано, что однонуклеотидный полиморфизм - замена оснований цитозин на тимин - C825T (rs5443) в 10-м экзоне, связан с гипертонической болезнью, кардиомиопатией, ожирением и ночной слепотой [43, 117, 118, 137, 157].

Частота носительства аллеля 825T зависит от этнической принадлежности: у африканцев, афроамериканцев, бушменов и австралийских аборигенов частота встречаемости самая высокая и составляет до 82%, значительно ниже она у азиатов - 40-50 % и европеоидов - 25-30% [117, 120].

Замена цитозина на тимин в 825 положении приводит к потере 41 аминокислоты и одного повторяющегося домена WD. В результате образуется вариант белка Gb3s. Несмотря на укорочение, сплайсинговой белок Gb3s обладает более высокой биологической активностью. GNB C825T полиморфизм влияет на скорость передачи сигнала опосредуемого G-белками, в том числе на липолиз [117].

Также в исследованиях in vivo введение здоровым носителям аллеля T агонистов альфа2-адренорецепторов, ангиотензина-2, эндотелитна-1 и норадреналина приводило к вазоконстрикции [12, 117, 142]. Носители T-аллеля также реагируют более быстрым снижением АД в ответ на прием тиазидных диуретиков и клонидина [114].

С другой стороны, в исследовании Buchmayer H. et al., в которое вошло 174 больных пациентов и 174 здоровых, не было показано различий в частоте

носительства аллеля Т в гомо- или гетерозиготном состоянии среди пациентов с АГ (10,9% и 40,2%) и нормотензивных пациентов (9,8% и 48,8%) [16]. Аналогичные результаты были получены и на японской популяции [60].

В исследовании Siffert W. et.al. было обследовано 1950 здоровых нормотензивных мужчин в возрасте до 30 лет: немцев, китайцев и африканцев. Была выявлена значительная ассоциация данного полиморфизма с ожирением, при этом показатели АД увеличивались с увеличением ИМТ и не зависели от полиморфизма С825Т [121].

Также была показана связь однонуклеотидного полиморфизма С825Т (rs5443) с БДР. В исследовании Zill P. et al., аллель Т встречался чаще в группе пациентов с депрессией по сравнению с группой пациентов с шизофренией и контрольной группой ($p = 0,009$ и $p = 0,008$ соответственно), а также был связан с лучшим ответом на терапию антидепрессантами [159]. Позднее эти результаты были подтверждены исследованием Ma J. et al. [81]. По результатам мета-анализа 7 исследований было показано, что генотип ТТ полиморфизма С825Т коррелирует с ответом на лечение антидепрессантами среди азиатов, но не среди европейцев [58].

По данным мета-анализа, в который было включено 15 исследований с общей численностью пациентов более 10000 (из них 3171 пациента с избыточным весом или ожирением и 7225 пациента группы контроля), было показано, что наличие аллеля Т очевидно связано с ожирением или избыточной массой тела, при чем в большей степни у мужчин до 30 лет [77]. В исследовании Moiseyenko I. et al., также была показана корреляция Т-аллеля с ожирением и АГ, а в группе пациентов с АГ и носительством Т-аллеля риск развития ожирения увеличивался в 2,2 раза [93].

Широкое использование препаратов центрального действия в лечении ожирения способствовало исследованию взаимосвязи генетических полиморфизмов с эффективностью лечения. Так, Hauner H. et al., сообщает, что при использовании сибутрамина в дозе 15 мг для лечения ожирения большая потеря массы тела наблюдалась у носителей генотипа СС (7,2 ± 2,2 кг) в

сравнении с носителями аллеля T (4,1 +/- 2,1 кг), p = 0,0013 [47]. Противоположные данные были получены в более позднем исследовании Hsiao DJ. et al. При сравнении с группой плацебо, дополнительное снижение массы тела на фоне приема сибутрамина (7.4 кг vs 3.4 кг) отмечалось в группе носителей T-аллеля (генотипы TT и TC). Напротив, при назначении сибутрамина гомозиготным носителям аллеля C не отмечалось влияния терапии на потерю массы тела (p= 0,078) [55].

Т.о. генотипирование *GNB3* может выявить лиц с ожирением, для которых лечение сибутрамином будет наиболее эффективным.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

В исследовании вошли пациенты с ожирением из Москвы и Воронежа, которые участвовали в наблюдательной программе ПримаВера, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и прошедшие клиническое обследование на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России (ФГБУ ЭНЦ) (зав. отделением, член-корр. РАН, д.м.н., профессор Е.А. Трошина) и кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (зав. кафедрой, профессор, д.м.н. Черных Т.М.) в период с 2013 по 2014гг.

Критерии включения в исследование:

- пол: мужчины и женщины;
- возраст 18 - 65 лет, включительно;
- ИМТ 30 – 40 кг/м2;
- прием сибутрамина в течение 3 месяцев в рамках наблюдательной программы «ПримаВера»
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения.

Критерии исключения:

- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- вторичное ожирение;
- вторичная артериальная гипертензия;

- сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, артериальная гипертензия с уровнем АД >145/90 мм рт.ст. в том числе на фоне приема гипотензивных препаратов, окклюзионные заболевания периферических артерий);
- цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения);
- психические заболевания, в т.ч. нервная булимия и нервная анорексия, депрессия, установленная лекарственная, наркотическая или алкогольная зависимость;
- закрытоугольная глаукома;
- одновременный прием ингибиторов МАО, антидепрессантов, нейролептиков, триптофан-содержащих снотворных;
- тиреотоксикоз, некомпенсированный гипотиреоз;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- беременность, период грудного вскармливания.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование

Все пациенты были обследованы по единой схеме, включающей сбор жалоб, анамнеза, определение антропометрических параметров (рост, масса тела, ИМТ), а также измерение артериального давления (АД) и ЧСС.

У всех пациентов подтверждено отсутствие психических расстройств и исключен прием препаратов центрального действия для лечения сопутствующей патологии.

Сбор анамнеза включал следующие данные: длительность ожирения, характер увеличения массы тела, максимальный и минимальный вес с 18 летнего возраста, характер питания, пищевые предпочтения, характер физической активности, оценка наследственной предрасположенности к развитию ожирения,

предшествующие эпизоды снижения массы тела, прием лекарственных препаратов для лечения ожирения и их эффективность.

Измерение антропометрических показателей включало измерение массы тела, роста и вычисление ИМТ. Масса тела определялась в утреннее время натощак на электронных весах (HL120, компания Avere–Berkel, Великобритания) с точностью до 0,1 кг. Рост определялся с помощью ростомера.

Индекс массы тела рассчитывался делением массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м2).

Согласно рекомендациям ВОЗ степень избыточного веса оценивали по ИМТ:

24,9 − 29,9 – избыточная масса тела

30,0 − 34,9 − ожирение I степени

35,0 − 39,9 − ожирение II степени

≥ 40,0 − ожирение III степени (морбидное)

Измерение АД и частоты пульса проводилось на полуавтоматическом тонометре Microlife BP A6 PC (Microlife AG, Швейцария) – точность измерения АД в пределах ± 3 мм рт.ст., точность измерения пульса - ± 5% от рассчитанного значения.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Биохимические и гормональные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (зав. лабораторией - А.В. Ильин) и в лаборатории БУЗ ВО «Воронежская ГКБ СМП №10» (зав. лабораторией – Е.В. Кривошеева).

Забор крови натощак проводился для определения следующих биохимических показателей: липидного спектра (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и глюкозы.

Уровни липидов, глюкозы и аминотрансфераз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott

Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы для биохимических показателей крови: глюкоза натощак − 3.1-6.1 ммоль/л, общий холестерин − 3.3-5.2 ммоль/л, ЛПВП > 1.03 ммоль/л у мужчин и 1.29 ммоль/л у женщин, ЛПНП – 0.0-3.37 ммоль/л, триглицериды – 0.1-1.7 ммоль/л, АЛТ – 7.0-31.0 Ед/л, АСТ – 4.0-32.0 Ед/л.

Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Референсные значения: 2.7-10.4 Ед/л.

Забор крови для определения биохимических показателей и инсулина производился из кубитальной вены утром натощак после не менее 12 часов голодания в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы крови центрифугировались при температуре +4°С на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и затем поступали в работу.

Генетические исследования проводились в лаборатории генно-инженерных систем АО «Лагис» (зав. лабораторией О.В. Чёрный)

Забор крови из вены производился утром натощак в пробирку с ЭДТА. Центрифугирование пробирок не проводилось. Пробирки с кровью хранились при температуре от +4°С до +8°С не более 1 недели до доставки в лабораторию.

Выделение геномной ДНК из цельной крови проводилось с использованием набора реагентов «К-Сорб» для выделения ДНК на микроколонках, в соответствии с инструкцией производителя (НПО ЗАО "Синтол").

Генотипирование варьирующих по числу тандемных повторов (ВЧТП, VNTR) аллелей полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* и однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, SNP) rs5443 C825T (Ser274Ser) гена *GNB3*; rs28386840 3081(A/T) гена *NET (SLC6A2)* и rs4570625 703(G/T) гена *TPH2* проводили методом ПЦР используя следующие праймеры (производство НПО ЗАО "Синтол"):

прямой SERT праймер: 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3',

обратный SERT праймер: 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3',

прямой GNB3 праймер: 5'-TGACCCACTTGCCACCCGTGC-3',

обратный GNB3 праймер: 5'-GCAGCAGCCAGGGCTGGC-3',

прямой праймер NET38A: 5'-GAGACAGCAAAGGGAAGGAAACCA-3',

обратный праймер NET137S: 5'-CTGTAGTTTTCTTGCCCCTCAAG-3'

прямой TPH2 праймер: 5'-TTTCCATGATTTCCAGTAGAGAG-3',

обратный TPH2 праймер: 5'-AAGCTTTTTCTGACTTGACAAAT-3'.

Реакционная смесь для амплификации объемом 26,5 мкл содержала: AS-амплификационный буфер (0,67М Трис-HCl, pH = 8,8; 16,7 мМ $(NH_4)_2SO_4$; 0,01% твин-20; глицерин); 2,0 mM $MgCl_2$; 200 мкМ каждого dNTP; 30-50 нг геномной ДНК; 0,5 е.а. Taq ДНК полимеразы; 7 пмоль каждого праймера и 25 мкл минерального масла для предотвращения испарения (всё – производства НПО "СибЭнзим").

ПЦР проводили на амплификаторе "Терцик-2" (производства "ДНК-Технологии") по программам:

для определения аллелей полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* и однонуклеотидных полиморфизмов rs5443 C825T гена *GNB3*: предварительная денатурация при 94°С – 4 мин.; 34 цикла, состоящих из денатурации при 94 °С – 18 сек., отжига праймеров при 68 °С – 18 сек. и синтеза продукта при 72 °С – 8 сек.;

для определения однонуклеотидных полиморфизмов 3081(A/T) гена *NET*: предварительная денатурация при 94°С – 4 мин.; 36 циклов, состоящих из денатурации при 94 °С – 18 сек., отжига праймеров при 62 °С – 18 сек. и синтеза продукта при 72°С – 8 сек.;

для определения однонуклеотидных полиморфизмов rs4570625 703(G/T) гена *TPH2*: предварительная денатурация при 94 °С – 4 мин.; 38 циклов, состоящих из денатурации при 94 °С – 18 сек., отжига праймеров при 58 °С – 18 сек. и синтеза продукта при 72 °С – 8 сек.

Для определения аллельного полиморфизма C825T rs5443 гена *GNB3* проводили последующую рестрикцию ампликона (268 п.о.) рестриктазой *BssECI*: к 26,5 мкл амплификата добавляли 6,5 мкл воды, 3,5 мкл 10х рестрикционного

буфера "Y" и 1 е.а. (0,1 мкл) фермента рестрикции *BssECI*, смесь инкубировали 4 часа при температуре 60 °С.

Для определения аллельного полиморфизма rs28386840 3081(A/T) гена *NET* проводили последующую рестрикцию ампликона (148 п.о.) рестриктазой *BseI*: к 26,5 мкл амплификата добавляли 6,5 мкл воды, 3,5 мкл 10х рестрикционного буфера "Y" и 1 е.а. (0,1 мкл) фермента рестрикции *BseI*, смесь инкубировали 4 часа при температуре 65 °С.

Для определения аллельного полиморфизма rs4570625 703(G/T) гена *TPH2* проводили последующую рестрикцию ампликона (113 п.о.) рестриктазой *AcsI*: к 26,5 мкл амплификата добавляли 6,5 мкл воды, 3,5 мкл 10х рестрикционного буфера "W", 0,35 мкл 100 х БСА (бычий сывороточный альбумин) и 2 е.а. (0,1 мкл) фермента рестрикции *AcsI,* смесь инкубировали 4 часа при температуре 50 °С.

Для генотипирования размеры продуктов амплификации или рестрикции определяли электрофорезом в горизонтальном 2% агарозном геле с окрашиванием бромистым этидием (0,5 мкг/мл). Генотип 5'-HTTLPR гена *SERT* определяли в соответствии с размерами ампликонов: 528 п.о. – L (длинный аллель, 16 повторов), 485 п.о. – S (короткий аллель, 14 повторов). Генотипы ОНП определяли в соответствии с размерами продуктов рестрикции: для rs5443 C825T гена *GNB3*: аллель С - 152 и 116 п.о., аллель Т - 268 п.о.; для rs28386840 3081(A/T) гена *NET*: аллель А – 83 и 65 п.о., аллель Т – 148 п.о.; для rs4570625 703(G/T) гена *TPH2*: аллель G – 91 и 22 п.о., аллель Т – 113 п.о.

2.2.3. Специальные методы обследования

Всем пациентам проводилось анкетирование с помощью валидизированных опросников с целью определения типа пищевого поведения и степени выраженности депрессии:

1. Опросник «Типы пищевого поведения» (DEBQ)

При интерпретации результатов учитывалось количество баллов по шкалам «Экстернальный тип», «Эмоциогенный тип», «Ограничительный тип»

2. Шкала депрессии Бека

При интерпретации данных учитывался суммарный балл по всем категориям:

0-9 – отсутствие депрессивных симптомов

10-15 – легкая депрессия (субдепрессия)

16-19 – умеренная депрессия

20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести)

30-63 – тяжелая депрессия

2.3. Дизайн исследования

Ретроспективное сравнительное исследование проводилось в два этапа.

На первом этапе было проведено было проведено клиническое обследование и анкетирование с использованием валидизированных опросников пациентов с ожирением, которым в дальнейшем участвовали в наблюдательной программе ПримаВера и получали терапию сибутрамином. Срок наблюдения составил 3 месяца. По окончании срока наблюдения было проведено повторное клинико-лабораторное обследование.

Для формирования группы 1 были отобраны пациенты (сплошной способ формирования выборки), которые наблюдались на базе клиники г. Воронеж, и не достигли 5% снижения массы тела за 3 месяца терапии сибутрамином (далее группа 1). В соответствии с инструкцией, начальная дозировка составляла 10 мг, при снижении массы тела менее чем на 2 кг за 1 месяц доза препарата увеличивалась до 15 мг.

С целью определения взаимосвязи эффективности проводимого лечения с генетическими полиморфизмами методом попарного подбора была сформирована вторая группа, статистически сопоставимая по полу, возрасту и исходному ИМТ, пациенты которой за 3 месяца терапии сибутрамином в дозировке 10 мг продемонстрировали клинически значимое снижение массы тела на 5% и более (далее группа 2). Возраст пациента не должен был отличаться от возраста пациента группы 1 более чем на 2 года, исходный ИМТ мог отличаться на более

чем на 0.5 кг/м^2. Группа 2 была сформирована среди пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ.

До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России – протокол №13 от 27.11.2013г.

Вторым этапом проведено генетическое исследование с определением полиморфизмов генов *TPH2, SERT, GNB3* и *NET* в лаборатории генно-инженерных систем АО «Лагис» и сопоставление результатов генотипирования с клиническими данными.

Дизайн исследования представлен на рисунке 8.

Рис. 8. Дизайн исследования

2.4. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25 и 75 процентилей. Учитывая небольшие размеры выборок, а также ненормальное распределение

выборки, для статистического анализа полученных результатов использовались непараметрические статистические тесты. Сравнение независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью теста Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, а двух зависимых групп – с помощью теста Вилкоксона. Для сравнения относительных частот признаков в независимых выборках применялся тест χ^2. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Влияние терапии сибутрамином на метаболические показатели

На первом этапе проводилось клиническое и лабораторное обследование пациентов, а также анкетирование с помощью валидизированных опросников для оценки пищевого поведения и выявления скрытых депрессий. В соответствии с запланированным дизайном и вышеуказанными критериями включения/исключения, в исследование было включено 118 пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 18 до 65 лет.

Медиана возраста пациентов составила 43 года [32; 55]: у мужчин (м) –45 [32; 61] лет, у женщин (ж) – 43 [31; 54] лет. Из общего числа обследованных, мужчины составили 27,1% (n=32), а женщины – 72,9% (n=86).

Медиана массы тела включенных в исследование составила 98 [88; 105] кг: м –103.5 [94; 120] кг, ж – 96 [86; 104] кг; ИМТ – 36.3 [31,3; 39,6] кг/м^2, м – 32.4 [31,0; 39,7] кг/м^2, ж – 37.1 [32,3; 39,6] кг/м^2. Первая степень ожирения наблюдалась у 47.5% (n = 56) и вторая − у 52,5% (n = 62) обследованных.

Тяжелые депрессии, диагностированные у пациентов ранее, являлись критерием исключения из исследования. При оценке с помощью шкалы депрессии Бека медиана составила 9 [5; 13] баллов, что соответствует отсутствию депрессии (0-9 баллов) (n=65) и субдепрессии или легкой депрессии (10-15 баллов) (n=38). У 15 пациентов определялась умеренная депрессия – сумма баллов по опроснику Бека составила 16-19 баллов. Среди типов нарушения ПП в равной степени присутствовали экстернальное 24 [17; 31] балла и эмоциогенное 24 [15; 32] балла (нормальные значения 0-19 баллов). Баллы по органичительному ПП соответствовали норме (15-30 баллов) – 21.5 [16; 31]. Распределение типов

ПП среди всех пациентов составило – экстернальное 67,8% (у 80 человек), эмоциогенное 60,2% (у 71 человека), ограничительное 50,8% (у 60 человек); у части пациентов встречалось несколько типов нарушений ПП. В таблице 1 представлено распределение баллов ПП и уровня депрессии в зависимости от пола пациента.

Таблица 1. Медиана значений баллов пищевого поведения (опросник DEBQ) и уровня депрессии (шкала Бека) в соответствии с гендерным распределением.

		Me (медиана)	Q1; Q3
Ж (n=86)	Экстернальный тип ПП (баллы)	23	17; 30
	Эмоциогенный тип ПП (баллы)	23,5	15; 33
	Ограничительный тип ПП (баллы)	20	15; 35
	Шкала Бека (баллы)	9	6; 13
М (n=32)	Экстернальный тип ПП (баллы)	25	18,5; 32
	Эмоциогенный тип ПП (баллы)	26,5	17,5; 32
	Ограничительный тип ПП (баллы)	25	20; 33,5
	Шкала Бека (баллы)	10	5; 13

Через 3 месяца терапии на основании результатов лечения пациенты были сформированы 2 группы: группа 1 – пациенты, которые не достигли 5% снижения массы тела и группа 2 – пациенты, снизившие массу тела на 5% и более. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, типам пищевого поведения и степени выраженности депрессии (таблица 2).

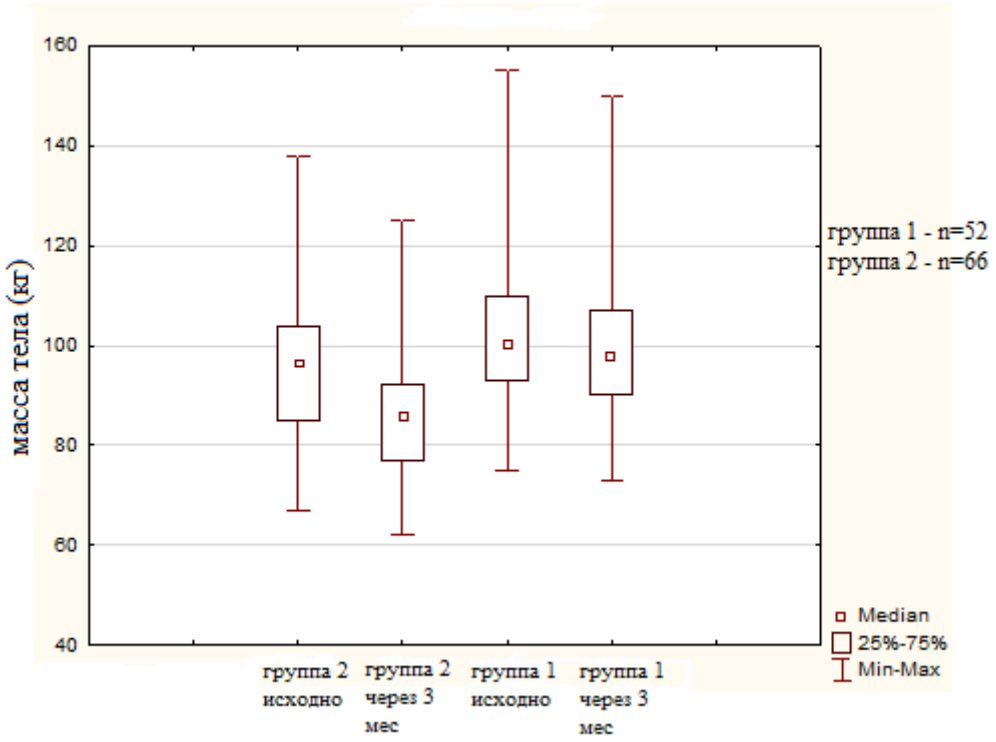
Таблица 2. Уровень значимости при сравнении двух групп наблюдения до лечения.

Параметр	**Группа 1 (n=52) Me (Q1; Q3)**	**Группа 2 (n=66) Me (Q1; Q3)**	**p**
пол (ж/м)	47/19	39/13	0,802*

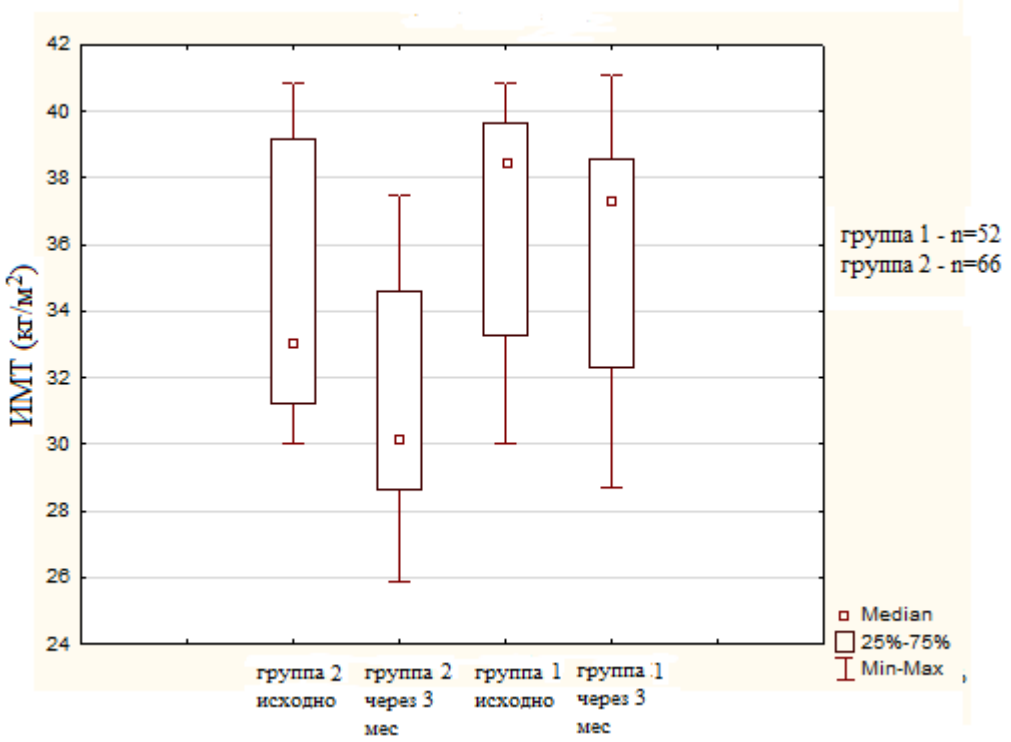
возраст	45,5 (31,5; 55)	43 (32; 55)	0,985**
Масса тела (кг)	100,5 (93; 100)	96,5 (85; 104)	0,063**
ИМТ (кг/м^2)	38,5 (33,3; 39,7)	33,1 (31,2; 39,2)	0,052**
САД (мм рт.ст)	128 (120; 140)	125 (120; 130)	0,266**
ДАД (мм рт.ст)	80 (70; 85)	78 (70; 80)	0,056**
ЧСС (уд/мин)	71 (68; 79)	68 (65; 70)	0,001**
ОХС (ммоль/л)	5,35 (4,57; 5,97)	5,24 (4,4; 5,93)	0,664**
ЛПНП (ммоль/л)	3,3 (2,67; 3,92)	3,17 (2,7; 3,6)	0,179**
ТГ (ммоль/л)	1,66 (1,11; 2,44)	1,9 (1,27; 2,3)	0,237**
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,92; 1,27)	1,21 (0,97; 1,34)	0,108**
АЛТ (Ед/л)	25 (19; 41,5)	24 (18; 34)	0,329**
АСТ (Ед/л)	24 (18; 33)	22 (18; 29)	0,306**
Глюкоза (ммоль/л)	5,2 (4,7; 6,2)	5,5 (4,9; 6,2)	0,359**
Инсулин (мкЕд/л)	25 (18,7; 34)	23,5 (17; 34)	0,515**
Экстернальный тип ПП (баллы)	22 (15; 32,5)	24 (18; 30)	0,348**
Эмоциогенный тип ПП (баллы)	24 (15,5; 32,5)	24,5 (15; 32)	0,831**
Ограничительный тип ПП (баллы)	26,5 (17,5; 35)	20 (15; 30)	0,080**
Шкала Бека (баллы)	8 (4,5; 14)	9 (6; 13)	0,565**

* - χ^2 с поправкой Йетса
** - тест Манна-Уитни

Несмотря на то, что в первой группе пациенты не достигли клинически значимого снижения массы тела (что являлось основным критерием при формировании данной группы), динамика массы тела в обеих группах была статистически значимой, $p<0,005$ (рисунок 9).



А



Б

Рисунок 9. Динамика массы тела (А) и ИМТ (Б) в двух группах на фоне терапии сибутрамином (p<0,005).

Было проведено повторное клиническое и лабораторное обследование всех пациентов. Клиническая характеристика 2-х групп пациентов до начала лечения и через 3 месяца терапии представлена в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов 1 группы ((n=52) «Неэффективное лечение») на 2-х этапах исследования.

	Исходно		Через 3 мес терапии		p*
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Масса тела (кг)	100,5	93; 110	98	90; 107	<0,001
ИМТ (кг/м^2)	38,5	33,3; 39,7	37, 3	32,3; 38,6	<0,001
САД (мм рт.ст)	128	120; 140	130	120; 137	0,140
ДАД (мм рт.ст)	80	70; 85	80	72,5; 85	0,977
ЧСС (уд/мин)	71	68; 79	73	68; 78	0,677
ОХС (ммоль/л)	5,35	4,57; 5,97	5,02	4,45; 5,75	<0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3,3	2,67; 3,92	3,0	2,33; 3,55	<0,001
ТГ (ммоль/л)	1,66	1,11; 2,41	1,4	1,3; 2,14	0,290
ЛПВП (ммоль/л)	1,1	0,92; 1,27	1,2	1,01; 1,4	0,003
АЛТ (Ед/л)	25	19; 41,5	24	18,5;33	0,012
АСТ (Ед/л)	24	18; 33	24	19; 29	0,087
Глюкоза (ммоль/л)	5,2	4,7; 6,2	5,1	4,8; 5,8	0,273
Инсулин (мкЕд/л)	25	18,7; 34	23,5	19,5; 32	0,001

* - тест Вилкоксона

Таблица 4. Клинические характеристики пациентов 2 группы ((n=66) «Эффективное лечение») на 2-й этапах исследования.

	Исходно		Через 3 мес терапии		p*
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Масса тела (кг)	96,5	85; 104	85,5	77; 92	<0,001
ИМТ (кг/м2)	33,1	31,2; 39,2	30,1	28,7; 34,6	<0,001

САД (мм.рт.ст)	125	120; 130	125	120; 130	0,002
ДАД (мм.рт.ст)	78	70; 80	75	70; 80	0,002
ЧСС (уд/мин)	68	65; 70	66	66; 70	0,465
ОХС (ммоль/л)	5,24	4,4; 5,93	4,8	4,1; 5,3	<0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3,17	2,7; 3,6	2,62	2,1; 3,0	<0,001
ТГ (ммоль/л)	1,9	1,27; 2,3	1,4	1,12; 1,9	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,21	0,97; 1,34	1,35	1,2; 1,6	<0,001
АЛТ (Ед/л)	24	18; 34	22	17; 27	0,001
АСТ (Ед/л)	22	18; 29	21,5	17; 24	0,009
Глюкоза (ммоль/л)	5,5	4,9; 6,2	5,0	4,6; 5,8	<0,001
Инсулин (мкЕд/л)	23,5	17; 34	22	17; 27	<0,001

* - тест Вилкоксона

В группе 2 (группа эффективного лечения) в динамике отмечалось статистически значимое снижение уровня САД и ДАД (p=0,002). Отсутствие различий в медианах связано с принципом метода, когда сравниваются разности величин для каждого больного, затем посредством ранжирования определяют критерий значимости. В группе 1 отмечалась тенденция к незначительному повышению САД и ДАД, однако данные были статистически незначимыми (p>0,1) (рисунок 10, 11).

Динамика ЧСС была статистически незначима в обеих группах наблюдения, p>0,1.

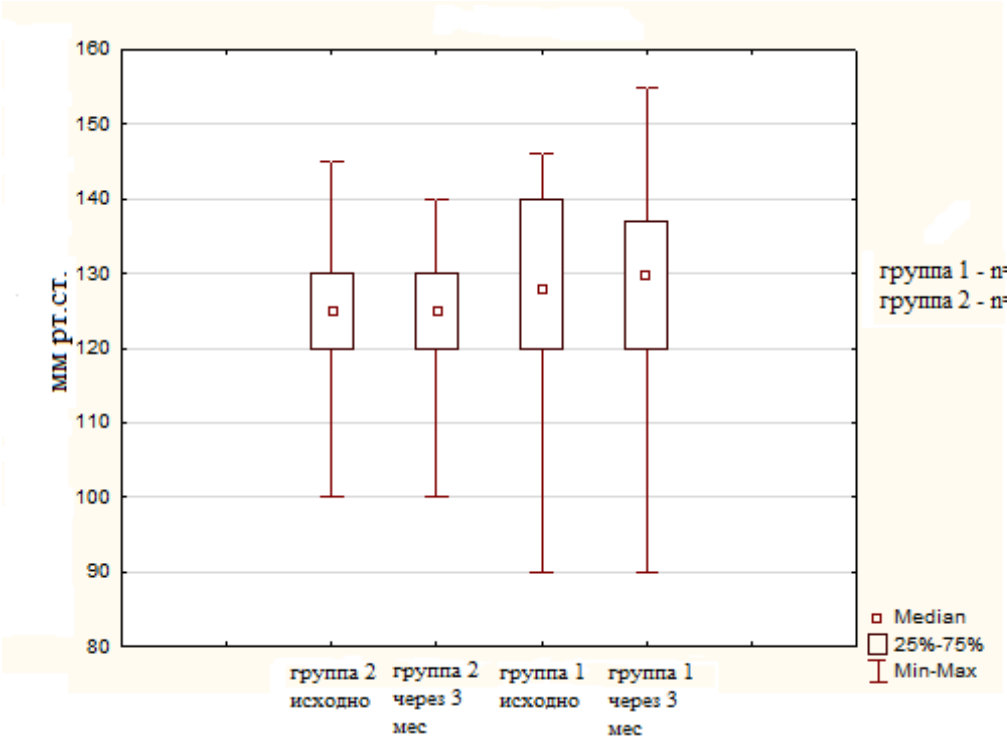


Рисунок 10. Изменение показателей САД в группах наблюдения.

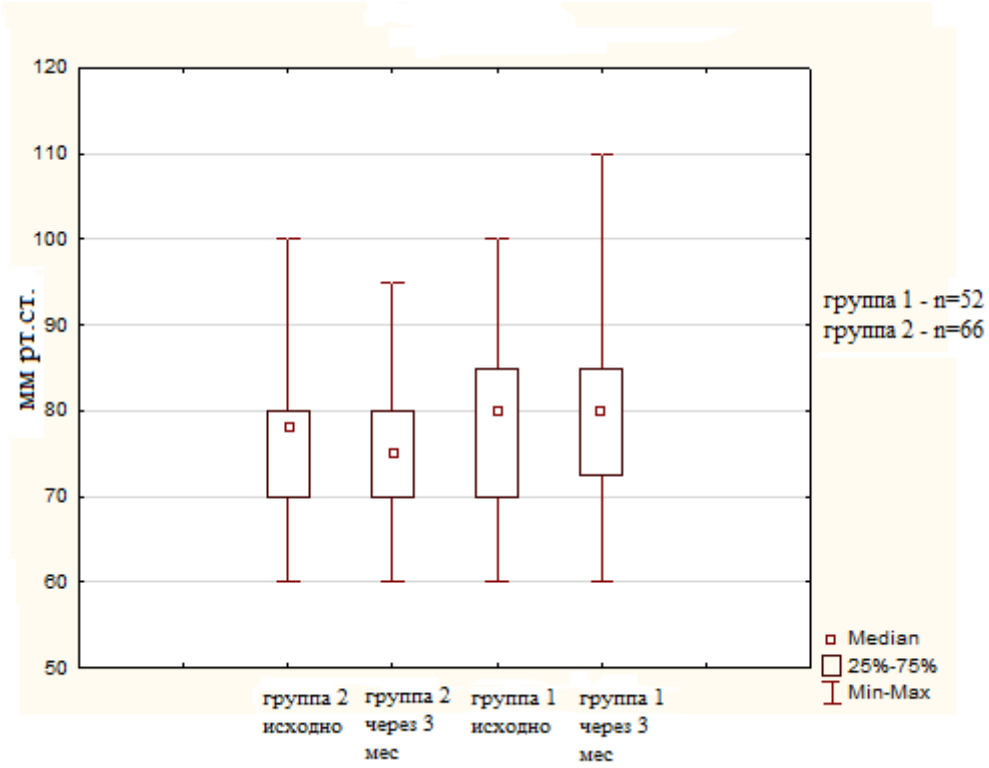


Рисунок 11. Изменение показателей ДАД в группах наблюдения.

Снижение веса на фоне терапии сибутрамином способствовало также снижению показателей липидного спектра в обеих группах наблюдения. В группе эффективного лечения отмечалось статистически значимое снижение атерогенных фракций холестерина, тогда как липопротеиды высокой плотности увеличились (p<0,005). Так, отмечалось снижение ОХС на 0,47 [-0,9; -0,1] ммоль/л; ЛПНП на 0,49 [-0,84; -0,24] ммоль/л, ТГ на 0,28 [-0,64; -0,11] ммоль/л, что составило соответственно 9,1%, 16,1%, 14,8%. Прирост ЛПВП составил 15,7% - увеличение показателей на 0,19 [0,09; 0,31] ммоль/л. Несмотря на недостаточный клинический эффект, в группе 1 также наблюдалось снижение уровней общего холестерина на 3,4% (Me: -0,18 ммоль/л [-0,45; 0,04]), ЛПНП на 6,3% (Me: -0,2 ммоль/л [-0,4; -0,09]) и увеличение уровня ЛПВП на 10,5% (Me: 0,11 ммоль/л [-0,06; 0,23]), p<0,005. Уровень ТГ в группе снизился на 2,7% (Me: -0,06 ммоль/л [-0,26; 0,2]), однако это снижение не было статистически значимым, p>0,1 (рисунок 12).

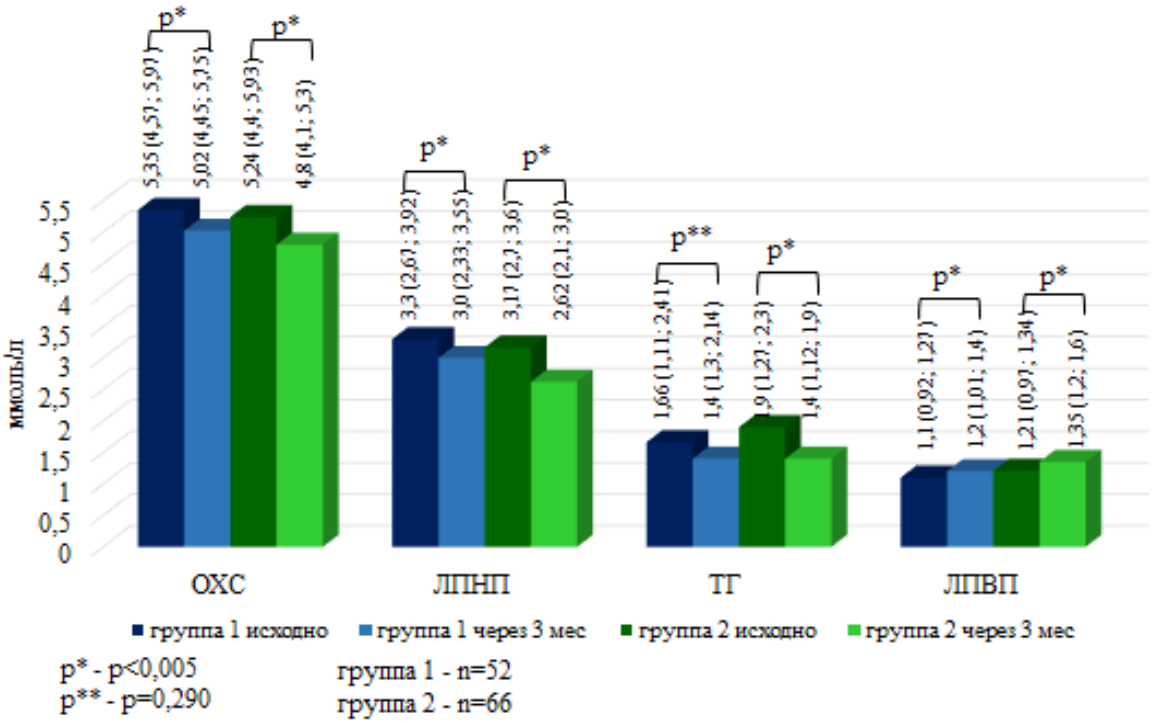


Рисунок 12. Динамика показателей липидного спектра в исследуемых группах.

Также была показана эффективность в отношении показателей углеводного обмена. В группе эффективного лечения отмечалось снижение уровня глюкозы на 0,27 [-0,46; -0,12] ммоль/л и инсулина на 2,5 [-8,0; 0,0] мкЕд/л ($p<0,05$). В группе неэффективного лечения снижение инсулина также было статистически значимым и составило 7,5% (Me: -2,0 мкЕд/л [-6,2; 1,0]) ($p<0,05$), тогда как уровень глюкозы остался практически без изменений - -0,01 (-0,26; 0,17) ммоль/л, $p>0,1$.

Кроме того, терапия сибутрамином способствовала снижению риска развития заболеваний печени. В группе 2 отмечалось статистически значимое снижение АЛТ на 5,9% (Me: -1,0 Ед/л [-9,0; 1,0]) и АСТ на 2,2% (Me: -0,5 Ед/л [-6,0; 2,0]) ($p<0.05$). В группе 1 через 12 недель терапии также отмечалось статистически значимое снижение уровня АЛТ на 2,0% (Me: -1,0 Ед/л [-7,5; 1,5]) ($p<0.05$), тогда как снижение АСТ составило 4,6% (Me: -1,0 Ед/л [-7,5; 2,5]), но было не достоверно ($p=0,087$).

Таким образом, терапия сибутрамином в течение 3 месяцев вне зависимости от степени снижения массы тела приводит к улучшению метаболических показателей. На фоне снижения массы тела на 5% и более отмечалось статистически значимая положительная динамика по уровню САД и ДАД, показателям липидного спектра, углеводного обмена и печёночным ферментам. У пациентов, не достигших клинически значимого снижения массы тела за 12 нед лечения, также отмечалась статистически значимая положительная динамика по уровню ОХС, ЛПНП, ЛПВП, инсулина и АЛТ, что свидетельствует о высоких плейотропных эффектах сибутрамина.

3.2. Влияние генетических факторов на результаты терапии ожирения сибутрамином

Анализ результатов наблюдательной программы «ПримаВера» подтвердил, что имеется категория лиц (7.5 % пациентов, получавших сибутрамин не менее 3

месяцев), которые оказались резистентными к проводимому лечению, то есть не достигли удовлетворительного результата.

Для ответа на вопрос о наличии ассоциации между полиморфизмом генов-кандидатов и результатами лечения нами был проведен второй этап исследования, в ходе которого было проведено определение полиморфизмов генов *TPH2, SERT, GNB3* и *NET* и сопоставление результатов генотипирования с клиническими данными.

Критерием формирования рассматриваемых групп пациентов являлось достижение 5 % потери массы тела в течение 3 месяцев лечения, в то же время, внутри каждой группы результаты лечения существенно варьировали. В этой связи был проведен статистический анализ для определения ассоциации между генотипом и динамикой массы тела на фоне терапии сибутрамином.

Таблица 5. Динамика массы тела и носительство различных вариантов генотипов *SERT, NET, GNB3, TPH2*.

	Значение p *			
	SERT	**NET**	**GNB3**	**TPH2**
Δ вес	0,600	0,780	0,038	0,950
Δ % вес	0,750	0,740	0,070	0,980
Δ ИМТ	0,740	0,760	0,066	1,000

*тест Краскела-Уоллиса

Таким образом, при оценке всей выборки пациентов была выявлена взаимосвязь между динамикой массы тела на терапии сибутрамином и генотипом *GNB3*.

3.2.1. Результаты лечения и полиморфизм гена *GNB3*

В таблице 6 представлены данные о распределении частот встречаемости однонуклеотидного полиморфизма C825T (rs5443) гена *GNB3* в двух группах пациентов, сформированных на 2 этапе исследования.

Таблица 6. Частоты аллелей и генотипов гена *GNB3* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения.

Генетический маркер	«Эффективное лечение», n=66	«Неэффективное лечение», n=52	$\chi 2$	p
Аллель С	0,545	0,635	1,90	0,170
Аллель Т	0,455	0,365		
Генотип СС	0,379	0,385	6,07	0,050
Генотип СТ	0,333	0,500		
Генотип ТТ	0,288	0,115		
Тест Харди-Вайнберга, значение р	0,008	0,57		

В сравниваемых группах статистически значимых различий по частотам аллелей С и Т выявлено не было. Несоответствие группы 2 равновесию Харди-Вайнберга (уровень значимости менее 0,05) может быть обусловлено: 1) случайностью – один из 20 протестированных маркеров даст значение уровня значимости менее 0,05; 2) ошибками генотипирования; 3) гетерогенностью выборки – она может состоять из представителей различных популяций, имеющих различные частоты аллелей. Несоответствие одной из групп равновесию Харди-Вайнберга позволяет проводить оценку исследуемых параметров только по оценке генотипов; мультипликативная модель наследования (оценка аллелей) не применима.

Учитывая уровень значимости частот генотипов равный 0,05, была проведена оценка доминантной и рецессивной моделей наследования. Частота генотипа ТТ была статистически значимо выше в группе эффективного лечения (p=0,020) (таблица 7).

Таблица 7. Частоты аллелей и генотипов гена *GNB3* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения при доминантной и рецессивной моделях наследования.

Генетический маркер	«Эффективное лечение», n=66	«Неэффективное лечение», n=52	χ2	P
Генотип CC	0,379	0,385	0,00	0,950
Генотип CT+TT	0,621	0,615		
Генотип CC+CT	0,712	0,885	5,18	0,020
Генотип TT	0,288	0,115		

В дальнейшем была оценена динамика массы тела и ИМТ в изучаемой выборке пациентов в зависимости от генотипа (таблица 8).

Таблица 8. Динамика массы тела у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера C825T гена *GNB3*.

Генотип	Снижение массы тела от исходной				Снижение ИМТ	
	%	p*	кг	p*	кг/м^2	p*
Генотип CC (n=45)	-5,88 (-8,75; 3,48)	0,071	-5 (-8; -3)	0,038	-1,86 (-3,13; -1,17)	0,066
Генотип CT (n=48)	-4,2 (-8,5; -2,59)		-4 (-9; -3)		-1,38 (-3,24; -0,94)	
Генотип TT (n=25)	-8,24 (-10,34; -6,12)		-8 (-12; -5)		-2,99 (-4,04; -1,92)	

*тест Краскела-Уоллиса

При попарной оценке генотипов полиморфного маркера гена *GNB3* выявлены статистически значимые различия по снижению массы тела и ИМТ у носителей генотипа TT в сравнении с генотипом CT (таблица 9).

Таблица 9. Уровень значимости изменения массы тела и ИМТ у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера *GNB3*.

	Генотип	Δ вес	Δ% вес	Δ ИМТ

		значение p*		
GNB3	CC и CT	0,278	0,340	0,239
	CC и TT	0,051	0,103	0,082
	CT и TT	0,020	0,028	0,038

* - тест Манна-Уитни

Учитывая статистически значимо большую частоту генотипа TT в рецессивной модели наследования, а также статистически значимо большее снижение веса среди носителей генотипа TT в сравнении с пациентами с генотипом CT, проведена дополнительная оценка динамики массы тела по рецессивной модели наследования (таблица 10).

Таблица 10. Динамика массы тела в группах пациентов с различными генотипами полиморфного маркера C825T гена *GNB3* при рецессивной модели наследования.

Генотип	**Снижение массы тела от исходной**				**Снижение ИМТ**	
	%	**p***	**кг**	**p***	**кг/м^2**	**p***
Генотипы CC + CT (n=93)	-5,1 (-8,75; -2,91)	0,034	-5 (-8; -3)	0,018	-1,73 (-3,16; -1,05)	0,036
Генотип TT (n=25)	-8,24 (-10,34; -6.12)		-8 (-12; -5)		-2,99 (-4,04; -1,92)	

* - тест Манна-Уитни

Таким образом, были выявлены значимые различия между группами пациентов, имеющими различный генотип – носители генотипа TT имели статистически значимо большее снижение массы тела в сравнении с носителями генотипов CC+CT.

3.2.2. Результаты лечения и полиморфизм гена *SERT*

Между двумя группами пациентов было проведено сравнение частот встречаемости полиморфизмов гена *SERT*. Были оценены частоты генотипов LL,

SL, SS и частоты аллелей S и L в группах «эффективного лечения» и «неэффективного лечения», данные представлены в таблице 11.

Таблица 11. Частоты аллелей и генотипов варьирующих по числу тандемных повторов полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения.

Генетический маркер	**«Эффективное лечение», n=66**	**«Неэффективное лечение», n=52**	**χ2**	**p**
Аллель S	0,386	0,394	0,02	0,900
Аллель L	0,614	0,606		
Генотип SS	0,136	0,173	0,50	0,780
Генотип SL	0,500	0,442		
Генотип LL	0,364	0,385		
Тест Харди-Вайнберга, значение p	0,66	0,59		

Статистический анализ не выявил различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* в двух сравниваемых группах.

Также была проведена оценка доминантной и рецессивной моделей наследования (таблица 12).

Таблица 12. Частоты аллелей и генотипов варьирующих по числу тандемных повторов полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения при доминантной и рецессивной моделях наследования.

Генетический маркер	**«Эффективное лечение», n=66**	**«Неэффективное лечение», n=52**	**χ2**	**P**
Генотип LL	0,385	0,364	0,05	0,820
Генотип SS+SL	0,615	0,636		

Генотип SS	0,173	0,136	0,30	0,580
Генотип SL+LL	0,827	0,864		

Оценка динамики показателей массы тела в зависимости от генотипа показана в таблице 13.

Таблица 13. Динамика массы тела и ИМТ у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера *SERT*

Генотип	**Снижение массы тела от исходной**				**Снижение ИМТ**	
	%	**p***	**кг**	**p***	**кг/м^2**	**p***
Генотип SS (n=18)	-5,47 (-8,89; -2,94)	0,751	-5,5 (-9,0; -3,0)	0,604	-1,84 (-3,39; -1,06)	0,738
Генотип SL (n=56)	-6,33 (-10,47; -2,75)		-6,0 (-10,5; -3,0)		-2,14 (-3,76; -1,04)	
Генотип LL (n=44)	-5,44 (-9,84; -3,13)		-5,0 (-8,5; -3,0)		-1,79 (-3,42; -1,11)	

*тест Краскела-Уоллиса

При попарной оценке генотипов полиморфного маркера гена *SERT* статистически значимых различий по снижению массы тела получено не было (таблица 14).

Таблица 14. Уровень значимости изменения массы тела и ИМТ при различных генотипах гена *SERT*.

	Генотип	**Δ вес**	**Δ% вес**	**Δ ИМТ**
		значение p*		
SERT	SS и SL	0,578	0,604	0,676
	SS и LL	0,920	0,836	0,920
	SL и LL	0,334	0,504	0,453

* - тест Манна-Уитни

3.2.3. Результаты лечения и полиморфизм гена *TPH2*

Между двумя группами пациентов было проведено сравнение частот встречаемости однонуклеотидного полиморфизма 703(G/T) (rs4570625) гена *TPH2*. Были оценены частоты генотипов GG, GT и TT и частоты аллелей G и T в группах «эффективного лечения» и «неэффективного лечения», результат представлен в таблице 15.

Таблица 15. Частоты аллелей и генотипов гена *TPH2* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения.

Генетический маркер	«Эффективное лечение», n=66	«Неэффективное лечение», n=52	$\chi 2$	p
Аллель G	0,758	0,750	0,02	0,890
Аллель T	0,242	0,250		
Генотип GG	0,576	0,538	0,62	0,730
Генотип GT	0,364	0,423		
Генотип TT	0,061	0,038		
Тест Харди-Вайнберга, значение p	0,94	0,36		

Статистический анализ не выявил различий в частотах аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфизма 703(G/T) гена *TPH2* в сравниваемых группах.

Обращает на себя внимание, что генотип TT в изучаемых группах пациентов встречался редко (у 4 пациентов в группе «эффективного лечения» и у 2 пациентов во группе «неэффективного лечения») – оценка с использованием метода χ-квадрат в этом случае может приводить к неверным результатам. В этой связи не проводилось сравнение 3 вариантов генотипа, генотип TT был объединен с генотипом GT – оценка по рецессивной модели наследования (таблица 16).

Таблица 16. Частоты аллелей и генотипов гена *TPH2* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения при рецессивной модели наследования.

Генетический маркер	«Эффективное лечение», n=66	«Неэффективное лечение», n=52	χ2	P
Генотип GG	0,576	0,538	0,16	0,690
Генотип GT+TT	0,424	0,462		

Динамика показателей массы тела у пациентов с различными генотипами гена *TPH2* показана в таблице 17, статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 17. Динамика массы тела в группах пациентов с различными генотипами полиморфного маркера *TPH2.*

Генотип	Снижение массы тела от исходной				Снижение ИМТ	
	%	p*	кг	p*	кг/м2	p*
Генотипы GG (n=66)	-6,15 (-8,75; -3,16)	0,981	-5,0 (-8,0; -3,0)	0,929	-1,99 (-3,16; -1,09)	0,989
Генотип GT+TT (n=52)	-6,06 (-11,46; -2,59)		-5,5 (-11,0; -3,0)		-1,91 (-3,82; -1,0)	

* - тест Манна-Уитни

3.2.4. Результаты лечения и полиморфизм гена *NET*

Между двумя группами пациентов было проведено сравнение частот встречаемости однонуклеотидного полиморфизма 3081(A/T) (rs28386840) гена *NET*. Были оценены частоты генотипов GG, GT и TT и частоты аллелей G и T в группах «эффективного лечения» и «неэффективного лечения», результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18. Частоты аллелей и генотипов гена *NET* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения.

Генетический маркер	«Эффективное лечение», n=66	«Неэффективное лечение», n=52	χ2	p
Аллель A	0,682	0,683	0,00	0,990
Аллель T	0,318	0,317		
Генотип AA	0,455	0,423	0,74	0,690
Генотип AT	0,455	0,519		
Генотип TT	0,091	0,058		
Тест Харди-Вайнберга, значение p	0,7	0,15		

Статистический анализ не выявил различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма 3081(A/T) гена *NET* в сравниваемых группах.

Также в исследовании обращает на себя внимание, что генотип TT в изучаемых группах пациентов встречался редко (у 6 пациентов в группе «эффективного лечения» и у 3 пациентов во группе «неэффективного лечения). В этой связи для исключения неверных результатов не проводилось сравнение 3 вариантов генотипа, генотип TT был объединен с генотипом AT – оценка по доминантной модели наследования (таблица 19).

Таблица 19. Частоты аллелей и генотипов гена *NET* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения при доминантной модели наследования.

Генетический маркер	«Эффективное лечение», n=66	«Неэффективное лечение», n=52	χ2	P
Генотип AA	0,455	0,423	0,12	0,730
Генотип AT+TT	0,545	0,577		

Динамика показателей массы тела у пациентов с различными генотипами гена *NET* показана в таблице 20. Сстатистически значимой зависимости между генотипами полиморфизма 3081(A/T) гена *NET* и массой тела и ИМТ также не было выявлено.

Таблица 20. Динамика массы тела в группах пациентов с различными генотипами полиморфного маркера *NET*.

Генотип	Снижение массы тела от исходной				Снижение ИМТ	
	%	p*	кг	p*	кг/м2	p*
Генотипы АА (n=52)	-5,91 (-11,11; -3,19)	0,464	-5,0 (-11,0; -3,0)	0,519	-1,89 (-3,84; -1,10)	0,461
Генотип АТ+ТТ (n=66)	-6,22 (-8,89; -2,73)		-5,5 (-9,0; -3,0)		-1,99 (-3,16; -0,97)	

* - тест Манна-Уитни

3.2.5. Кардиометаболические показатели и полиморфизм генов

3.2.5.1. Артериальное давление

Сравнение показателей САД, ДАД, ЧСС как исходно, так и на фоне терапии сибутрамином у носителей различных генотипов *SERT*, *NET*, *TPH2* и *GNB3* не показало статистически значимых различий, p>0,05.

3.2.5.2. Показатели липидного обмена

Оценка полиморфных маркеров гена *GNB3* показала статистически значимую взаимосвязь большего увеличения уровня ЛПВП на фоне терапии сибутрамином с генотипом ТТ – 0,22 ммоль/л (0,13; 0,36) в сравнении с аллелем С (генотипы СТ+СС) – 0,12 ммоль/л (0,00; 0,26), p<0,05 (таблицы 21 и 22). При попарном сравнении генотипов статистически значимых различий не получено.

Таблица 21. Динамика показателей липидного обмена в группах пациентов с различными генотипами гена *GNB3*.

Генотип	ΔОХС	ΔЛПНП	ΔТГ	ΔЛПВП
СС	-0,32 (-0,7; -0,03)	-0,35 (-0,7; -0,15)	-0,15 (-0,39; 0,02)	0,11 (0,02; 0,21)
СТ	-0,35 (-0,66; -0,03)	-0,33 (-0,65; -0,14)	-0,2 (-0,55; -0,02)	0,13 (0,0; 0,3)
ТТ	-0,3 (-0,71; -0,1)	-0,3 (-0,7; -0,04)	-0,18 (-0,64; 0,12)	0,22 (0,13; 0,36)

Таблица 22. Значения p при доминантной и рецессивной моделях наследования гена *GNB3* при оценке показателей липидного обмена.

Генотип	**ΔОХС**	**ΔЛПНП**	**ΔТГ**	**ΔЛПВП**
TT vs CT+CC	0,844	0,844	0,870	0,039
CC vs CT+TT	0,886	0,659	0,573	0,194

* - тест Манна-Уитни

Оценка параметров липидного обмена показала, что носители аллеля L (генотипы SL и LL) гена *SERT* имели более высокие показатели уровня ТГ как до начала терапии, так и через 3 месяца лечения – 1,86 ммоль/л (1,21; 2,41) и 1,50 ммоль/л (1,27; 2,01) в сравнении с генотипом SS – 1,22 ммоль/л (0,97; 2,0) и 1,20 ммоль/л (0,82; 1,6) соответственно, $p<0,05$ (таблицы 23 и 24). При попарном сравнении генотипов статистически значимых различий не получено.

Таблица 23. Показателей липидного обмена в группах пациентов с различными генотипами гена *SERT* в разные периоды наблюдения.

Генотип		**ОХС**	**ЛПНП**	**ТГ**	**ЛПВП**
SS	исходно	5,21 (4,24; 5,5)	3,11 (2,49; 3,6)	1,22 (0,97; 2,0)	1,12 (0,87; 1,3)
	через 3 мес терапии	4,8 (4,3; 5,31)	2,8 (2,23; 3,02)	1,2 (0,82; 1,6)	1,17 (1,01; 1,41)
SL	исходно	5,38 (4,56; 6,12)	3,3 (2,53; 3,79)	1,76 (1,25; 2,52)	1,12 (0,97; 1,29)
	через 3 мес терапии	5,01 (4,3; 5,45)	2,9 (2,16; 3,21)	1,6 (1,22; 1,99)	1,3 (1,2; 1,5)
LL	исходно	5,2 (4,42; 5,82)	3,1 (2,72; 3,78)	1,9 (1,19; 2,33)	1,2 (0,94; 1,33)
	через 3 мес терапии	4,8 (4,2; 5,52)	2,68 (2,25; 3,11)	1,45 (1,3; 2,02)	1,3 (1,1; 1,65)

Таблица 24. Значения p при доминантной и рецессивной моделях наследования гена *SERT* при оценке показателей липидного обмена.

Генотип	**ОХС**	**ЛПНП**	**ТГ**	**ЛПВП**

LL vs SL+SS	**исходно**	0,729	0,758	1,000	0,413
	через 3 мес терапии	0,459	0,874	0,446	0,692
SS vs SL+LL	**исходно**	0,188	0,497	0,029	0,492
	через 3 мес терапии	0,585	1,000	0,014	0,282

* - тест Манна-Уитни

Оценка гена *NET* показала, что носители генотипа АА имели больший прирост уровня ЛПВП в сравнении с носителями аллеля Т (генотипы АТ+ТТ) – 0,20 ммоль/л (0,08; 0,38) vs 0,11 ммоль/л (0,00; 0,22), p=0,020 (таблицы 25 и 26). При попарном сравнении генотипов статистически значимых различий не получено.

Таблица 25. Динамика показателей липидного обмена в группах пациентов с различными генотипами гена *NET*.

Генотип	**∆ОХС**	**∆ЛПНП**	**∆ТГ**	**∆ЛПВП**
АА	-0,4 (-0,72; -0,1)	-0,3 (-0,6; -0,15)	-0,2 (-0,54; 0,02)	0,2 (0,08; 0,38)
АТ	-0,16 (-0,53; -0,01)	-0,34 (-0,8; -0,12)	-0,17 (-0,31; 0,0)	0,11 (-0,02; 0,22)
ТТ	-0,6 (-1,0; -0,53)	-0,7 (-0,84 (-0,33)	-0,3 (-0,56; 0,2)	0,2 (0,08; 0,2)

Таблица 26. Значения p при доминантной и рецессивной моделях наследования гена *NET* при оценке показателей липидного обмена.

Генотип	**∆ОХС**	**∆ЛПНП**	**∆ТГ**	**∆ЛПВП**
АА vs АТ+ТТ	0,392	0,629	0,764	0,020
ТТ vs АТ+АА	0,144	0,181	0,897	0,873

* - тест Манна-Уитни

Оценка полиморфизмов гена *TPH2* не показала статистически значимой ассоциации с показателями липидного обмена, p>0,05.

3.2.5.3. Показатели углеводного обмена

Оценка углеводного обмена показала, носители аллеля S (генотип SL и SS) гена *SERT* имеет большую динамику в отношении снижения уровня глюкозы на фоне терапии сибутрамином – -0,20 ммоль/л (-0,42; -0,10) в сравнении с генотипом LL – -0,10 ммоль/л (-0,34; -0,18), p=0,032.

Статистически значимой динамики уровней глюкозы и инсулина при сравнении генотипов генов *GNB3, NET* и *TPH2,* а также уровня инсулина при сравнении генотипов гена *SERT* не получено, p>0,05.

3.2.6. Типы пищевого поведения и полиморфизм генов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина

Исследование полиморфизма генов выявило статистически значимую взаимосвязь высоких баллов экстернального ПП с генотипом ТТ гена *NET* – 31,0 (22,0; 41,0) в сравнении с генотипом АА – 23,0 (16,0; 29,0), p=0,042. Иные попарные сравнения генотипов гена *NET* статистически значимых различий не выявили, p>0,05.

При сравнении генотипа ТТ с аллелем А (генотипы АТ и АА) – 23,0 (17,0; 30,0) – генотип ТТ также имел большие баллы, однако результат был статистически недостоверным, p=0,056 (рецессивная модель наследования). При оценке полиморфизма гена *NET* по типу доминантной модели наследования статистически достоверных различий не получено – p=0,149.

Исследование полиморфизмов генов *SERT, GNB3, TPH2* не показало статистически значимых различий, p>0,05.

Во всех случаях применялся тест Манна-Уитни.

3.3. Нежелательные явления

Нежелательные явления, возникающие на фоне терапии сибутрамином, являются основной причиной отзыва препарата в США и Европе.

В проведенном исследовании не было зафиксировано серьезных нежелательных явлений.

Всего нежелательные явления были зафиксированы у 14 из 118 пациентов (11,9%). У 6 человек отмечалось повышение ЧСС более, чем на 10 уд. в мин., при этом у 5 из них повышение ЧСС было зафиксировано при увеличении дозировки препарата до 15 мг.

У трех пациентов было зафиксировано повышение САД более чем на 10 мм рт.ст., данные изменения также были связаны с увеличением дозировки до 15 мг.

Однако повышение САД более 10 мм рт.ст. и ЧСС более 10 уд. в мин. у пациентов было зафиксировано однократно, что не является показанием к отмене проводимой терапии.

Среди внекардиальных побочных эффектов зарегистрированы – бессонница у 5 пациентов, тошнота у 3 пациентов и у 1 пациента отмечалась сухость во рту. Выявленные нежелательные явления были незначительные и не привели к отмене проводимой терапии сибутрамином.

Т.о. в проведенном исследовании не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены проводимой терапии.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенность ожирения и его влияние на развитие заболеваний, снижающих продолжительность и качество жизни, определяют важность понимания механизмов регуляции аппетита и контроля массы тела, прежде всего, для разработки новых препаратов и индивидуализированного подхода к использованию уже имеющихся лекарственных средств для лечения ожирения.

Препараты для лечения ожирения, применяемые в настоящее время, имеет различные механизмы действия и, соответственно, по-разному модифицируют пищевое поведение, представляя, таким образом, возможности для персонализации терапии ожирения. Однако истинная персонализированная фармакотерапия ожирения невозможна без оценки индивидуальной переносимости и риска развития побочных эффектов. Более широкое поведенческое фенотипирование в сочетании с фармакогенетическими исследованиями необходимы для характеристики пациентов и выбора оптимального варианта терапии.

Клинический ответ на фармакотерапию может значительно варьировать, в связи с этим целью исследований должен быть поиск критериев, использование которых в клинической практике позволит прогнозировать результаты лечения. Персонализация фармакотерапии ожирения основана на исследовании ассоциации генов-кандидатов, связанных с ответом на фармакотерапию, и генотипировании полиморфизмов, предсказывающих успешные результаты лечения. Цель фармакогенетики заключается в том, чтобы помочь выявить пациентов, которые могут извлечь наибольшую пользу из лекарственной терапии. Результаты генетического исследования должны оцениваться параллельно с

клиническими данными, анализом особенностей пищевого поведения и пищевыми предпочтениями.

Попытки оценить влияние наследственных факторов на аппетит, эмоциональную сферу, чувство насыщения и функционирование системы вознаграждения сосредоточены преимущественно в области изучения генов, регулирующих системы нейромедиаторов: серотонина, норадреналина, дофамина.

Во многих исследованиях показана роль серотонинергической недостаточности как причины нарушений пищевого поведения. Снижение уровня серотонина компенсаторно увеличивает плотность рецепторов, приводит к развитию расстройств, напоминающих депрессивные. В связи с этим применение ингибиторов обратного захвата серотонина актуально и для лечения ожирения [92, 153]. Большинство лекарственных препаратов для лечения ожирения, используемых в клинической практике в настоящее время имеет центральный механизм действия, среди них отдельную подгруппу составляют серотонинергические и симпатомиметические препараты – сибутрамин, лоркасерин, фентермин, бупропион.

В настоящее время одним из основных методов при разработке персонализированного подхода к лечению той или иной патологии является использование полиморфных маркеров, сцепленных с различными генами-кандидатами. Полиморфизм гена –это его эволюционно закрепленная вариабельность. Варианты гена (аллели) могут проявляться в качественных или количественных свойствах продукта – структуре, специфичности, сродстве к субстрату, концентрации, активности и т.д.

Попытка ответить на вопрос о наличии или отсутствии ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов с эффективностью лечения ожирения требует проведения исследования на популяционном уровне. Учитывая высказанное, весьма важным становится вопрос о формировании выборки пациентов и ее репрезентативности.

Ряд критериев включения пациентов в наше исследование напрямую определялся инструкцией по применению сибутрамина в клинической практике.

Так, основными противопоказаниями для назначения сибутрамина являются возраст старше 65 лет, наличие ССЗ в анамнезе и артериальная гипертензия. Следовательно, пациенты, вошедшие в исследование, соответствовали той когорте больных ожирением, которым может быть назначена терапия сибутрамином.

В нашем исследовании мужчины составили 27.1 % наблюдений, женщины – 72.9 %. Данная выборка существенно отличается от общей популяции больных ожирением: согласно эпидемиологическим исследованиям (ВОЗ, 2016 г) в РФ ожирением страдают 21.3 % мужчин и 30.4 % женщин. В то же время, в ходе крупнейшего исследования ПримаВера (более 90000 наблюдений) в состав исследуемой популяции, которая формировалась из пациентов, получивших рекомендации о необходимости снижения массы тела от врачей различных специальностей вошли 82.3% женщин и 17.7% мужчин. Средний возраст пациентов в исследовании ПримаВера составил 39,39±10,37 лет, в нашей работе медиана возраста составила 43 года [32; 55].

Таким, образом, можно говорить о том, что наша выборка не является репрезентативной по отношению к общей популяции, но является репрезентативной в отношении категории пациентов с ожирением, которые, не имея противопоказаний, могут получать терапию сибутрамином.

Главной целью нашего исследования была оценка эффективности проводимого лечения сибутрамином с учетом генетических полиморфизмов. В качестве генов-кандидатов были выбраны гены, участвующие в синтезе и обмене нейромедиаторов в синаптической щели: 1) *TPH2* – ген, кодирующий фермент триптофангидроксилазу 2 типа, ответственный за ограничение скорости синтеза серотонина в головном мозге; 2) *SERT* – ген, кодирующий серотониновый транспортер, осуществляющий обратный захват серотонина пресинаптическими серотонинергическими нейронами; 3) *NET* – ген, кодирующий транспортер норадреналина, осуществляющий обратный захват норадреналина пресинаптическими нейронами; 4) *GNB3* – ген, кодирующий бета 3-субъединицу G-белков, преобразующих сигналы между нейромедиаторами и рецепторами.

Полиморфизм вышеперечисленных генов имеет взаимосвязь либо с различными видами депрессии [20, 53, 69, 73, 81, 84, 128, 140, 144, 149, 151, 159], либо с нарушениями пищевого поведения по типу анорексии и булимии [7, 68, 90, 122], а также с эффективностью терапии антидепрессантами [30, 58, 61, 86, 96, 105, 130, 135, 136, 146, 152]. Именно последний из перечисленных аргументов принимался во внимание в первую очередь, так как механизм действия антидепрессантов сходен с механизмом действия сибутрамина – ингибирование обратного захвата серотонина [29, 77, 93, 112, 126].

В настоящее время данных о связи полиморфизмов *TPH2* гена с ожирением в научной литературе нет. Тем не менее, при психотических расстройствах была выявлена связь полиморфизма гена *TPH2* с ответом на лечение антидепрессантами из группы ингибиторов обратного захвата серотонина.

Нам не удалось выявить различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизмов 703(G/T) гена *TPH2* и 5'-HTTLPR гена *SERT* в двух сравниваемых группах с различной эффективностью терапии. При попарном сравнении генотипов *TPH2* и *SERT* статистически значимых различий по показателям динамики массы тела получено не было.

Статистически значимой зависимости между генотипом либо аллелями полиморфизма -3081(A/T) гена *NET* и массой тела также не было выявлено. В то же время, носители генотипа TT гена *NET* имели более высокие баллов по шкале экстернального ПП с – 31,0 (Q1;Q3: 22,0; 41,0) в сравнении с носителями генотипа AA – 23,0 (Q1;Q3: 16,0; 29,0), p=0,042.

Наиболее интересные данные были получены при исследовании гена *GNB3*. В двух исследуемых группах носители генотипа TT полиморфного маркера C825T гена *GNB3* имели большее снижение массы тела на фоне лечения сибутрамином в сравнении с носителями C-аллеля – 8 (-12; -5) кг vs 5 (-8; -3) кг.

В 2003 г была опубликована работа немецких авторов [47]. В этом рандомизированном исследовании пациенты (n=111) были включены в структурированную программу по снижению массы тела и получали 15 мг сибутрамина или плацебо в течение 54 недель. Интересно, что в группе

немедикаментозного лечения лучший результат показали носители ТТ и ТС генотипов *GNB3* (-7.1 кг vs -2.7 кг). Напротив, в когорте пациентов, получавших сибутрамин, лечение было более эффективным при генотипе СС. При проведении статистического анализа авторы сравнили носителей генотипа СС с группой плацебо: различия средней потери массы тела при этом составили -7.2 кг vs -4.1 кг. Для носителей генотипа СС отношение шансов похудеть на 5 % от исходной массы тела составило 6.6 (95 % ДИ 1.8-25.6), а на 10 % - 9.6 (95 % ДИ 1.7-53.8). Достаточно широкий доверительный интервал при определении отношения шансов отражает не очень высокую надежность оценки, в том числе и тот факт, что этот метод статистического анализа обычно применяется при больших размерах выборки.

Результаты, сходные с нашими, были получены в исследовании Hsiao DJ. et al. в тайваньской популяции (2009 г). В группе из 131 пациента терапия сибутрамином имела более выраженный эффект у носителей генотипов ТТ+ТС гена *GNB3* по сравнению с гомозиготными носителями аллеля С (7.4 кг vs 3.4 кг) [55]. Несколько позже эта же группа авторов опубликовала результаты работы по исследованию однонуклеотидного полиморфизма -866G/A гена *UCP2* (uncoupling protein 2) в той же самой выборке пациентов. Согласно их данным носители генотипов AA и GA на фоне лечения сибутрамином достигли лучших результатов по сравнению с носителями генотипа GG. Возможное взаимодействие между генами *UCP2* и *GNB3* было подтверждено с использованием множественной линейной регрессии. Таким образом, можно предполагать, что ответ на терапию сибутрамином определяется сочетанным влиянием этих двух генов [57]. Интересно что в тайваньской популяции (983 человека, проходивших плановое обследование в учреждениях здравоохранения) полиморфизм rs5443 (C825T) гена *GNB3* не ассоциирован с наличием ожирения, но у носителей генотипа СС вне зависимости от наличия ожирения, отмечается более высокий уровень ТГ и ОХС [56].

Несмотря на полученные нами данные в отношении полиморфизма полиморфного маркера С825Т гена *GNB3*, необходимо отметить, что по данным

генетической базы данных ExAC (exac.broadinstitute.org) TT вариант гена является доминирующим среди негроидной расы, и частота встречаемости данного аллеля составляет 0.7, при этом среди европеоидной расы его распространенность составляет 0.3. Данный фактор может объяснить отсутствие статистических различий при сравнении генотипов TT и CC, при наличии таковых при сравнении TT и CT – в исследуемой популяции встречаемость генотипа TT была частой и составила 25%, тогда как в среди европеоидного населения по данным ExAC она составляет 9%.

Необходимо также отметить, что отношение шансов для гена *GNB3* составляет ОШ 3,099 с 95% ДИ [1,043; 9,608]. По литературным данным значимость генетического маркера можно считать высокой при нижней границе 95% ДИ ОШ не менее 2,2. Т.о. несмотря на полученный статистически значимый результат, биологическая ценность его, очевидно, недостаточно высока.

Фармакотерапия ожирения должна не только эффективно влиять на массу тела, но и снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность сибутрамина подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, в том числе результатами мета-анализа рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. По сравнению с плацебо, пациенты, получавшие сибутрамин, в среднем потеряли на 4.2 кг (95% ДИ от 3.6 до 4.7 кг). Лечение сибутрамином позволяет существенно увеличить число лиц, которые достигают клинически значимого снижения массы тела: так доля пациентов, похудевших на 5 % и 10 % от исходного веса на фоне терапии увеличивается на 32 % и 18 % соответственно. Среди пациентов, получавших сибутрамин, также на 10-30 % больше лиц, которые успешно удерживали достигнутый результат (успешным считали сохранение 80-100 % потерянного веса) [111].

В то же время, сибутрамин обладает рядом норадренергических эффектов, напрямую связанных со снижением захвата норадреналина из синаптической щели. Повышение АД и ЧСС на фоне приема сибутрамина, были зафиксированы в ряде клинических исследований [62, 111, 116, 156]. Для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличием предшествующих

сердечно-сосудистых событий, эти эффекты являются крайне нежелательными. Мета-анализ плацебо контролируемых исследований позволяет оценить степень влияния сибутрамина на АД: по сравнению с плацебо повышение систолического АД составило 1.7 мм рт.ст. (95 % ДИ от 0.1 до 3.3 мм рт.ст.), а диастолического - 2.4 мм рт.ст. (95% ДИ от1.5 до 3.3 мм рт. ст.). Частота пульса увеличивалась в среднем на 4.5 удара в минуту (95 % ДИ от 3.5 до 5.6 ударов в минуту). У пациентов, получающих сибутрамин, достоверно чаще наблюдались бессонница, тошнота, сухость во рту, частота нежелательных явлений варьировала от 7 до 20 %.

Результаты рандомизированных исследований, в ходе которых сравнивались сибутрамин и орлистат, различия в уровнях как САД, так и ДАД были очень невелики и не достигали статистически значимого уровня. Непосредственное сравнение двух вариантов фармакотерапии ожирения, таким образом, не дает дополнительных оснований переоценивать влияние сибутрамина на АД [65].

Дальнейшие исследования показали, что у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, а также при наличии контролируемой АГ, прием сибутрамина не сопровождается повышением АД [1, 3, 5, 9, 19, 49, 104, 116]. Наблюдательные когортные исследования, когда сибутрамин назначался в соответствии с инструкцией также подтверждают его благоприятный профиль безопасности, в том числе по сравнению с орлистатом. Так в одном, из наиболее крупных исследований такого плана численность пациентов, получавших сибутрамин, составила более 12000 человек, медиана возраста – 45 лет. Повышение АД стало причиной отмены препарата у 1.6 % пациентов [34, 106].

В нашем исследовании не было зафиксировано значимого повышения САД или ДАД: медиана динамики САД и ДАД равна нулю. Полученные результаты следует трактовать с учетом двух принципиальных моментов. Во-первых, в нашем исследовании принимали участие пациенты, не имеющие противопоказаний к назначению сибутрамина. Противопоказания к терапии сибутрамином (вторичная артериальная гипертензия, ИБС, сердечная

недостаточность, врожденные пороки сердца, артериальная гипертензия с уровнем АД >145/90 мм рт.ст. в том числе на фоне приема гипотензивных препаратов, окклюзионные заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания) рассматривались как критерии исключения. Следует учитывать и возраст - медиана возраста пациентов составила 43 года. Наблюдаемое снижение АД, очевидно, в наибольшей степени обусловлено снижением массы тела. Снижение массы тела является одной из доказанных эффективных мер по контролю за артериальной гипертензией, что отражено во всех клинических рекомендациях, посвященных гипотензивной терапии. Однако, в плацебо контролируемых исследованиях на фоне терапии сибутрамином не отмечалось снижения АД [54, 119]. Важно отметить, что данные мета-анализы рассматривали только те исследования, в которые включались пациенты с артериальной гипертензией, в то время как мы наблюдали пациентов, у которых на момент начала терапии медиана САД составляла 125 мм. рт. ст.

Исследования с высоким уровнем доказательности подтверждают, что лечение ожирения сибутрамином сопровождается снижением уровня ТГ, и повышением ЛПВП [111, 115]. В большинстве исследований также отмечено улучшение соотношения ОХС/ЛПНП. Анализ результатов с применением многофакторного анализа подтверждает, что преимущественное влияние на показатели липидного спектра на фоне терапии сибутрамином оказывает именно снижение массы тела [33, 85].

В проведенном нами исследовании отмечалась положительная динамика показателей липидного обмена в обеих группах пациентов: в группе эффективного лечения отмечалось снижение ОХС на 9,1%, ЛПНП на 16,1%, ТГ на 14,8%, прирост ЛПВП составил 15,7%. В группе, где не был достигнут клинически значимый эффект в отношении массы тела (потеря веса составила менее 5 % от исходного веса), тем не менее, наблюдалось снижение уровней общего холестерина на 3,4%, ЛПНП на 6,3%, ТГ на 2,7% и увеличение уровня ЛПВП на 10,5%. Эти изменения могут объясняться также снижением калорийности питания и возможным изменением качественного состава рациона,

в частности ограничением употребления жиров, в соответствии с рекомендациями специалиста.

Ожирение относится к той группе заболеваний, в патогенезе которых доминирует влияние окружающей среды, однако тяжесть заболевания и индивидуальная клиническая картина, в том числе спектр метаболических нарушений зависят от наследственной предрасположенности. В подавляющем большинстве случаев полиморфные маркеры, представляющие собой вариабельный участок ДНК, не являются собственно этиологическими факторами. Однако, по наличию ассоциации полиморфного маркера с той или иной патологией или с результатом того или иного метода лечения можно судить об ассоциации с конкретным геном. Изучение полиморфных маркеров – это поиск ответа на вопрос, существуют ли для данного метода лечения генетические факторы, определяющие его эффективность, и можно ли с их помощью прогнозировать результаты.

Результаты нашей работы показали, что для прогнозирования эффективности терапии сибутрамином такие факторы существуют. Несмотря на значимость полученных результатов, наше исследование имеет ряд ограничений.

Во-первых, размер выборки был относительно небольшим, что может быть причиной увеличения риска как ложноотрицательных результатов, так и ложноположительных результатов. При этом статистическая мощность считается достаточной для исследования нарушений пищевого поведения, но не достаточна для генетического анализа.

Во-вторых, в исследовании принимали участие только пациенты европеоидной расы, поэтому наши выводы не могут быть применимы к другим группам населения. Тем не менее, гомогенная популяция более выгодна для выявления специфических ассоциаций генов и заболеваний и имеет важное значение для исследований с эффектами генной среды.

В-третьих, генетические влияния на болезнь и эффективность ее лечения часто связаны с множественными генами, каждый из которых в отдельности может оказывать незначительный вклад.

Т.о. полученные результаты дают возможность, основываясь на результатах генетического исследования, выделить тех пациентов с ожирением, лечение которых сибутрамином может быть наиболее эффективным. Тем не менее, необходимо проведение дополнительных исследований с большим размером выборки для подтверждения полученных результатов и выявления других генетических полиморфизмов (изолированных или ассоциации нескольких) для оценки эффективности и безопасности терапии сибутрамином.

ВЫВОДЫ

1. Снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином сопровождается снижением атерогенных фракций холестерина, увеличением ЛПВП, снижением уровня инсулина натощак и уровней печеночных трансаминаз.
2. Преобладающим типом пищевого поведения среди пациентов с ожирением является экстернальный (67,8 %), который статистически значимо ассоциирован с генотипом ТТ полиморфизма 3081(A/T) гена *NET*.
3. Эффективность терапии сибутрамином не зависит от типа пищевого поведения.
4. Результат терапии ожирения сибутрамином ассоциирован с генетическими факторами: носители ТТ генотипа полиморфного маркера С825Т гена *GNB3* достигли большего снижения массы тела в сравнении с носителями генотипов СС+СТ
5. Отсутствие серьезных нежелательных явлений на фоне терапии сибутрамином у включенных в исследование пациентов не позволяет оценить статистическую взаимосвязь с полиморфизмами генов *TPH2, SERT, GNB3 и NET.*

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапия ожирения с использованием сибутрамина может быть рекомендована пациентам с любыми типами пищевого поведения, не имеющим противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как АГ, ИБС, цереброваскулярные заболевания.
2. Персонифицированное прогнозирование эффективности лечения сибутрамином у пациентов с ожирением возможно только в индивидуальном порядке с помощью генетического исследования - оценки полиморфного маркера C825T гена *GNB3*. При наличии генотипов CC и CT не следует продолжать терапию сибутрамином более 3-х месяцев при условии недостижения клинически значимого снижения массы тела.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ТЕКСТЕ

5-НТ, 5-ГТА – серотонин, 5-гидрокситриптамин

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусной кислоты

5-ГТФ – 5-гидрокситриптофана

DAT – транспортерам дофамина

G-белок – гуанин-нуклеотид связывающего белка

GNB3 – β-3 субъединица G-белока

GNB3 – ген, кодирующий GNB3

HbA1c – гликированного гемоглобина

NET – транспортеров норадреналина

NET – ген, кодирующий NET

SCOUT – Sibutramine Cardiovascular OUTcomes

SERT, 5-НТТ – транспортеров серотонина

SERT, SLC6A4 – ген, кодирующий SERT

TMDS - трансмембранных доменов

α-МСГ, α-MSH - альфа-меланоцитстимулирующий гормон

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПБ, AGRP - агути-подобный белок

АР - адренергические рецепторы

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БДР - большого депрессивного расстройства

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

ГПП-1, GLP-1 - глюкагоноподобным пептидом-1

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КАРТ, CART - кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОХС – общий холестерин

ТГ - триглицериды

М1 и М2 - первичными и вторичными метаболитами сибутрамина

МАО – моноаминоксидазы

НА, NE – норадреналин

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НПУ, NPY - нейропептид Y

ОНП, SNP - однонуклеотидным последовательностям

ПОМК, POMC - проопиомеланокортин

ПП – пищевое поведение

РКИ – рандомизированные клинические исследования

САД – систолическое артериальное давление

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СДВГ - синдромом дефицита внимания и гиперактивности

ТРН - триптофангидроксилаза

ТРН1 - триптофангидроксилазы первого типа

ТРН2 - триптофангидроксилазы второго типа

TPH2 – ген, кодирующий ТРН2

цАМФ - циклического аденозинмонофосфата

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetus mellipidus // Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск. 2013; 7-11.
2. Вознесенская Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Ожирение и метаболизм. 2004; №2: 2-6.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // Ожирение и метаболизм. 2016; № 1: 36-44.
4. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О., Логвинова О.В. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 9-15.
5. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О. Создание стратегий лечения ожирения и коморбидный заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты всероссийской наблюдательной программы ПримаВера // Альманах клинической медицины. 2015; №S1: 95-101.
6. Acosta A., Abu Dayyeh B. K., Port J. D., Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity // Gut 2014; 63: 687-695.
7. Akkermann K., Kaasik K., Kiive E., Nordquist N., Oreland L., & Harro J. The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promotor polymorphism on the development of eating disorder symptoms // Journal of Psychiatric Research 2012; 46: 38-43.

8. Allison D., Gadde K., Garvey W., et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP) // Obesity (Silver Spring, Md) 2012; 20: 330–42.
9. Al-Tahami B.A.M., Al-Safi Ismail A.A., Sanip Z., Yusoff Z., Shihabudin T.M.T., Singh T.S.P., Rasool A.H.G. Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects // J Nippon Med Sch. 2017; 84 (3): 125-132.
10. Apovian C.M., Aronne L., Rubino D., et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II) // Obesity (Silver Spring). 2013; 21 (5): 935-943.
11. Atzori M., Cuevas-Olguin R., Esquivel-Rendon E., Garcia-Oscos F., Salgado-Delgado R.C., Saderi N., et al. Locus coeruleus norepinephrine release: a central regulator of CNS spatio-temporal activation? // Front Synaptic Neurosci 2016; 8: 25.
12. Baumgart D., Naber C., Haude M., Oldenburg O., Erbel R., Heusch G., Siffert W. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation // Circ Res. 1999; 85: 965–969.
13. Berthoud H.R., Münzberg H., Morrison C.D. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms // Gastroenterology 2017; 152 (7): 1728-1738.
14. Best J., Nijhout H.F., Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model // Theor Biol Med Model. 2010; 7: 34.
15. Biedermann F., Fleischhacker W.W., Kemmler G., Ebenbichler C.F., Lechleitner M., Hofer A. Sibutramine in the treatment of antipsychotic-induced weight gain: a pilot study in patients with schizophrenia // Int Clin Psychopharmacol. 2014; 29 (3): 181-184.
16. Buchmayer H., Sunder-Plassmann G., Hirschl M.M., Kletzmayr J., Woisetschläger C., Laggner A.N., Hörl W.H., Födinger M. G-protein beta3 subunit gene (GNB3) polymorphism 825C-->T in patients with hypertensive crisis // Crit Care Med. 2000; 28 (9): 3203-3206.

17. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science 2003; 301: 386 – 389.
18. Caterson I., Coutino V., Finer N. et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT lead-in period // Obesity (Silver Spring), 2010; 18 (5): 987-94.
19. Caterson I., Finer N., Coutinho W. et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial // Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14 (6): 523-530.
20. Chen G.- L., Vallender E.J., Miller G.M. Functional characterization of the human TPH2 5' regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro // Human genetics 2008; 122: 645–657.
21. Chen N.H., Reith M.E., Quick M.W. Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6 // Pflugers Arch 2004; 447 (5): 519-531.
22. Cho S.C., Kim J.W., Kim B.N., Hwang J.W., Park M., Kim S.A., Cho D.Y., Yoo H.J., Chung U.S., Son J.W., Park T.W. No evidence of an association between norepinephrine transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder: a family-based and case-control association study in a Korean sample // Neuropsychobiology 2008; 57: 131-138.
23. Chung J.Y., Jang S.B., Lee Y.J., Park M.S., Park K. Effect of CYP2B6 genotype on the pharmacokinetics of sibutramine and active metabolites in healthy subjects // J Clin Pharmacol. 2011; 51 (1): 53-59.
24. Cleveland Clinic. Clinical Trial Testing Safety of Obesity Drug Contrave Halted; 50 Percent Interim Data Released by the Study's Executive Committee. http://my.clevelandclinic.org/about-cleveland-clinic/newsroom/releases-videos-newsletters/2015-5-12-clinical-trial-testing-safety-of-obesity-drug-contrave-halted (accessed 28 October 2015).

25. Coifman, K.G., Bonanno, G. A. When distress does not become depression: Emotion context sensitivity and adjustment to bereavement // Journal of Abnormal Psychology 2010; 119 (3): 479-490.
26. Colman E., Golden J., Roberts M., Egan A., Weaver J., Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management // N Engl J Med 2012; 367: 1577-1579.
27. Cote F., Fligny C., Bayard E., Launay J.M., Gershon M.D., Mallet J., Vodjdani G. Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development // PNAS 2007; 104: 329–334.
28. Daws L.C., Gould G.G. Ontogeny and regulation of the serotonin transporter: providing insights into human disorders // Pharmacol. Ther. 2011; 131: 61−79.
29. Dias H., Muc M., Padez C., Manco L. Association of polymorphisms in 5-HTT (SLC6A4) and MAOA genes with measures of obesity in young adults of Portuguese origin // Arch Physiol Biochem. 2016; 122 (1): 8-13.
30. Dong C., Wong M.-L., Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans // Molecular Psychiatry. 2009; 14 (12): 1105-1118.
31. Dykens E.M., Roof E., Bittel D., Butler M.G. TPH2 G/T polymorphism is associated with hyperphagia, IQ, and internalizing problems in Prader-Willi syndrome // Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines. 2011; 52 (5): 580-587.
32. Fidler M.C., Sanchez M., Raether B., et al. for the BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial // J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 3067–3077.
33. Filippatos T.D., Kiotsis D.N., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S. A review of the metabolic effects of sibutramine // Curr Med Res Opin. 2005; 21: 457-468.

34. Florentin M., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use // Obes Rev. 2008; 9: 378-387.
35. Fry M., Hoyda T.D., Ferguson A.V. Making sense of it: roles of the sensory circumventricular organs in feeding and regulation of energy homeostasis // Exp Biol Med (Maywood) 2007; 232: 14–26.
36. Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L., et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet 2011; 377: 1341-1352.
37. Galeazzi R., Massaccesi L., Piva F., Principato G., Laudadio E. Insights into the influence of 5-HT2c aminoacidic variants with the inhibitory action of serotonin inverse agonists and antagonists // J Mol Model. 2014; 20 (3): 2120.
38. Gao J., Pan Z., Jiao Z., Li F., Zhao G., et al. TPH2 gene polymorphisms and major depression—a meta-analysis // PLoS One. 2012; 7 (5): e36721.
39. Garfield A.S., Burke L.K., Shaw J., Evans M.L., Heisler L.K. Distribution of cells responsive to 5-HT_6 receptor antagonist-induced hypophagia // Behav Brain Res. 2014; 266: 201-206.
40. Garvey W.T., Ryan D.H., Look M., Gadde K.M., Allison D.B., Peterson C.A., et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study // Am J Clin Nutr 2012; 95: 297-308.
41. Greenberg B.D., Tolliver T.J., Huang S.J., Li Q., Bengel D., Murphy D.L. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets // Am. J. Med. Genet. 1999; 88: 83–87.
42. Greenway F.L., Fujioka K., Plodkowski R.A., et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2010; 376 (9741): 595–605.

43. Groth S.W., Morrison-Beedy D. GNB3 and FTO Polymorphisms and Pregnancy Weight Gain in Black Women // Biological research for nursing. 2015; 17 (4): 405-412.

44. Gutknecht L., Jacob C., Strobel A., et al. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation // Int J Neuropsychopharmacol. 2007; 10: 309–20.

45. Han K.M., Won E., Kang J., Kim A., Yoon H.K., Chang H.S., Son K.R., Lee M.S., Tae W.S., Ham B.J. Local gyrification index in patients with major depressive disorder and its association with tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) polymorphism // Hum Brain Mapp. 2017; 38 (3): 1299-1310.

46. Haslam D.W., James W.P. Obesity // Lancet 2005; 366: 1197–1209.

47. Hauner H., Meier M., Jöckel K.H., Frey U.H., Siffert W. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) C825T polymorphism // Pharmacogenetics. 2003; 13 (8): 453-459.

48. Hauner H., Meier M., Wendland G. et al. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the SAT Study // Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112(4): 201-207.

49. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom // International Journal of Obesity (Lond) 2015; 39 (9): 1359-1364.

50. Heal D.J., Smith S.L., Fisas A., Codony X., Buschmann H. Selective 5-HT6 receptor ligands: Progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of obesity and related metabolic disorders // Pharmacology and Therapeutics 2008; 117 (2): 207-231.

51. Herrmann M.J., Huter T., Muller F., et al. Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing // Cereb Cortex. 2007; 17: 1160–1163.

52. Hofmann W., Friese M., Roefs A. Three ways to resist temptation: The independent contributions of executive attention, inhibitory control, and affect regulation to the impulse control of eating behavior // Journal of Experimental Social Psychology 2009; 45: 431–435.
53. Honda S., Nakao T., Mitsuyasu H., et al. A pilot study exploring the association of morphological changes with 5-HTTLPR polymorphism in OCD patients // Ann Gen Psychiatry. 2017; 16: 2.
54. Horvath K., Jeiter K., Siering U. et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis // Arch Intern Med. 2008; 168 (6): 571-580.
55. Hsiao D.J., Wu L.S., Huang S.Y., Lin E. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825Tpolymorphism in the GNB3 gene // Pharmacogenet Genomics. 2009; 19 (9): 730-733.
56. Hsiao T-J., Hwang Y., Liu C-H., Chang H-M., Lin E. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population // Genes & Nutrition. 2013; 8 (1): 137-144.
57. Hsiao T.J., Wu L.S., Hwang Y., Huang S.Y., Lin E. Effect of the common -866G/A polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on weight loss and body composition under sibutramine therapy in an obese Taiwanese population // Mol Diagn Ther. 2010; 14 (2): 101-106.
58. Hu Q., Zhang S.Y., Liu F., Zhang X.J., Cui G.C., Yu E.Q., Xu X.F., Li P., Xiao J.Q., Wei D.M., Zang Y.Y. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis // J Affect Disord. 2015; 172: 103-109.
59. Hwang I.C., Park J.Y., Ahn H.Y., Kim K.K., Suh H.S., Ko K.D., Kim K.A. Effects of CYP3A5, CYP2C19, and CYP2B6 on the clinical efficacy and adverse outcomes of sibutramine therapy: a crucial role for the CYP2B6*6 allele // Clin Chim Acta. 2014; 428: 77-81.
60. Ishikawa K., Imai Y., Katsuya T., Ohkubo T., Tsuji I., Nagai K., Takami S., Nakata Y., Satoh H., Hisamichi S., Higaki J., Ogihara T. Human G-protein beta3 subunit

variant is associated with serum potassium and total cholesterol levels but not with blood pressure // Am J Hypertens. 2000; 13 (2): 140-145.

61. Ivanets N.N., Kinkul'kina M.A., Tikhonova Y.G., Avdeeva T.I., et al. The association between the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and the efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016; 116 (2): 46-51.
62. James W., Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // Lancet. 2000; 356 (9248): 2119–2125.
63. James W., Caterson I., Coutinho W., et al. SCOUT Investigators Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // N Engl J Med. 2010; 363 (10): 905–917.
64. Jia H., Lubetkin E.I. Trends in quality-adjusted life-years lost contributed by smoking and obesity // Am J Prev Med 2010; 38: 138–144.
65. Johansson K., Sundstrom J., Noevius K et al. Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis // Obes Rev. 2010; 11 (11): 777-791.
66. Kang J., Park C., Kang J., Park Y., Park S. Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity // Diabetes Obes Metab 2010; 12: 876–882.
67. Karg K., Burmeister M., Sheddan K., Sen S. The serotonin transporter promotor variant (5- HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation // Archives of General Psychiatry 2011; 68 (5): 444 – 454.
68. Karwautz A.F.K., Wagner G., Waldherr K., Nader I.W., Fernandez-Aranda F., Estivill X., Holliday J., Collier D.A., Treasure J. L. Gene-environment interaction in anorexia nervosa: Relevance of non-shared environment and the serotonin transporter gene // Molecular Psychiatry 2011; 16: 590 – 592.
69. Kim C.H., Hahn M.K., Joung Y., Anderson S.L., Steele A.H., Mazei-Robinson M.S., et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter

activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder // Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 19164e9.

70. Kim K.A., Song W.K., Park J.Y. Association of CYP2B6, CYP3A5 and CYP2C19 genetic polymorphisms with sibutramine pharmacokinetics in healthy Korean subjects // Clin Pharmacol Ther. 2009; 86 (5): 511-518.
71. Kishi T., Elmquist, J.K. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion // Mol. Psychiatry 2005; 10: 132–146.
72. Kohli U., Hahn M.K., English B.A., et al. Genetic variation in the presynaptic norepinephrine transporter is associated with blood pressure responses to exercise in healthy humans // Pharmacogenetics and genomics. 2011; 21 (4): 171-178.
73. Laas K., Kiive E., Mäestu J., Vaht M., Veidebaum T., Harro J.. Nice guys: Homozygocity for the TPH2 -703G/T (rs4570625) minor allele promotes low aggressiveness and low anxiety // J Affect Disord. 2017; 215: 230-236.
74. Lam D., Garfield A., Marston O. et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight // Pharmacol Biochem Behav 2010; 97 (1): 84–91.
75. Latsko M.S., Gilman T.L., Matt L.M., Nylocks K.M., Coifman K.G., Jasnow A.M. A Novel Interaction between Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) Gene Polymorphism (rs4570625) and BDNF Val66Met Predicts a High-Risk Emotional Phenotype in Healthy Subjects // PLoS ONE. 2016; 11 (10): e0162585.
76. Lesch K.P., Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005; 29 (6): 1062-1073.
77. Li H.-L., Zhang Y.-J., Chen X.-P., Luo J.-Q., Liu S.-Y., Zhang Z.-L. Association between GNB3 c.825C > T polymorphism and the risk of overweight and obesity: A meta-analysis // Meta Gene. 2016; 9: 18-25.
78. Li Z., Maglione M., Tu W., et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity // Ann Intern Med. 2005; 142 (7): 532–546.
79. Little K.Y., Mclaughlin D.P., Zhang L., et al. Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels // Am. J. Psychiatry 1998; 155: 207–213.

80. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // Nature 2015; 518: 197-206.
81. Ma J., Wang L., Yang Y., Qiao Z., Fang D., et al. GNB3 and CREB1 gene polymorphisms combined with negative life events increase susceptibility to major depression in a Chinese Han population // PLoS One. 2017; 12 (2): e0170994.
82. Mahgerefteh B., Vigue M., Freestone Z., Silver S., Nguyen Q. New Drug Therapies for the Treatment of Overweight and Obese Patients // American Health & Drug Benefits. 2013; 6 (7): 423-430.
83. Mancini M.C., de Melo M.E. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg // Diabetol Metab Syndr. 2017; 9 (1): 44.
84. Mandelli L., Antypa N., Nearchou F.A., Vaiopoulos C., Stefanis C.N., Serretti A., Stefanis N.C. The role of serotonergic genes and environmental stress on the development of depressive symptoms and neuroticism // J Affect Disord. 2012; 142 (1-3): 82-89.
85. Mannucci E., Dicembrini I., Rotella F., Rotella C.M. Orlistat and sibutramine beyond weight loss // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008; 18: 342-348.
86. Manoharan A., Shewade D.G., Rajkumar R.P., Adithan S. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients // Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72 (10): 1215-20.
87. Margulis A.V., Mitchell A.A., Gilboa S.M., Werler M.M., Mittleman M.A., Glynn R.J., et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts // Am J Obstet Gynecol. 2012; 207 (5): 405.e1-7.
88. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2016; 375: 311–322.
89. Mas S., Blázquez A., Rodríguez N., Boloc D., et al. Pharmacogenetic study focused on fluoxetine pharmacodynamics in children and adolescent patients: impact of the serotonin pathay // Pharmacogenet Genomics. 2016; 26 (11): 487-496.

90. Mas S., Plana M.T., Castro-Fornieles J., Gassó P., et al. Common genetic background in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder: preliminary results from an association study // J Psychiatr Res. 2013; 47 (6): 747-754.
91. Mathus-Vliegen E.M. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study // Eur J Clin Nutr. 2005; 59 (1): 31–38.
92. Meltzer H.Y., Roth B.L. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs // J Clin Invest 2013; 123 (12): 4986-4991.
93. Moiseyenko I., Prystupa L., Garbuzova V., Pogorielova O., Opolonskaya N. Distribution of genotypes of c825t polymorphism B3-subunit g-protein gene in patients with arterial hypertension according the degree of obesity // Georgian Med News. 2015; (244-245): 36-40.
94. Mortensen O.V., Thomassen M., Larsen M.B., Whittemore S.R., Wiborg O. Functional analysis of a novel human serotonin transporter gene promoter in immortalized raphe cells // Brain Res. Mol. Brain Res. 1999; 68: 141–148.
95. Murphy G.M. Jr., Hollander S.B., Rodrigues H.E., Kremer C., Schatzberg A.F. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression // Arch Gen Psychiatry 2004; 61 (11): 1163–1169.
96. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // Mol Interv. 2004; 4 (2): 109-123.
97. Nakamura M., Ueno S., Sano A., Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants // Molecular Psychiatry 2000; 5 (1): 32–38.
98. Narayanaswami V., Dwoskin L.P. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets // Pharmacol Ther. 2017; 170: 116-147.
99. Neumeister A., Konstantinidis A., Stastny J. et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to

tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression // Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 613–620.

100. Nugent N.R., Tyrka A.R., Carpenter L.L., Price L.H. Gene-environment interactions: Early life stress and risk for depressive and anxiety disorders // Psychopharmacology 2011; 214: 175 – 196.

101. O'Neil P.M., Smith S.R., Weissman N.J., et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study // Obesity (Silver Spring). 2012; 20: 1426–1436.

102. Ono K., Iwanaga Y., Mannami T., Kokubo Y., et al. Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension // Hypertens Res. 2003; 26 (9): 685-689.

103. Osinsky R., Schmitz A., Alexander N., Kuepper Y., Kozyra E., et al. TPH2 gene variation and conflict processing in a cognitive and an emotional Stroop task // Behavioural brain research 2009; 198: 404–410.

104. Pavlik V., Fajfrova J., Slovacek L., Drahokoupilova E. The role of sibutramine in weight reduction // Bratisl Lek Listy. 2013; 114 (3): 155-157.

105. Perlis R.H., Mischoulon D., Smoller J.W., et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment // Biol Psychiatry 2003; 54 (9): 879–883.

106. Perrio M.J., Wilton L.V., Shakir S.A. The safety profiles of orlistat and sibutramine: results of prescription-event monitoring studies in England // Obesity (Silver Spring) 2007; 15: 2712-2722.

107. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // N Engl J Med. 2015; 373 (1): 11-22.

108. Porcelli S., Drago A., Fabbri C., Gibiino S., Calati R., Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response // Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN. 2011; 36 (2): 87-113.

109. Rang H.P., Ritter J.M., Flower R., Henderson G. "Chapter 14: Noradrenergic transmission". Rang & Dale's Pharmacology. Elsevier Health Sciences. 2014; 177–196.

110. Reuter M., Ott U., Vaitl D., Hennig J. Impaired executive control is associated with a variation in the promoter region of the tryptophan hydroxylase 2 gene // Journal of Cognitive Neuroscience 2007; 19: 401–408.

111. Rucker D., Padwal R., Li S.K., Curioni C., Lau D.C. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis // BMJ. 2007; 335 (7631): 1194–1199.

112. Ryan D., Bray G. Pharmacologic treatment options for obesity: what is old is new again // Curr Hypertens Rep 2013; 15: 182–189.

113. Sakowski S.A., Geddes T.J., Thomas D.M., et al. Differential tissue distribution of tryptophan hydroxylase isoforms 1 and 2 as revealed with monospecific antibodies // Brain Res. 2006; 1085 (1): 11-18.

114. Sartori M., Parotto E., Ceolotto G., Papparella I., et al. C825T polymorphism of the GNB3 gene codifying the G-protein beta3-subunit and cardiovascular risk // Ann Ital Med Int. 2004; 19 (4): 240-248.

115. Scheen A.J. Sibutramine: review of its cardiovascular risk-benefit profile // American Journal of Cardiovascular Drugs. 2010; 10 (5): 321-334.

116. Seimon R.V., Espinoza D., Ivers L., Gebski V., et al. Changes in body weight and blood pressure: paradoxical outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease // Int J Obes (Lond). 2014; 38 (9): 1165-1171.

117. Semplicini A., Grandi T., Sandonà C., Cattelan A., Ceolotto G. G-Protein β3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015; 22 (3): 225-232.

118. Sheppard R., Hsich E., Damp J., et al. GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study // Circulation Heart failure. 2016; 9 (3): e002683.

119. Siebenhofer A., Jeiter K., Horvath K. et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension // Cochrane Database Syst Rev. 2016; 3: CD007654.

120. Siffert W., Rosskopf D., Erbel R. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension // Herz. 2000; 25 (1): 26-33.

121. Siffert W., Forster P., Jöckel K.H., et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals // J Am Soc Nephrol. 1999; 10 (9): 1921-1930.

122. Slof-Op't Landt M.C., Meulenbelt I., Bartels M., et al. Association study in eating disorders: TPH2 associates with anorexia nervosa and self-induced vomiting // Genes Brain Behav. 2011; 10 (2): 236-243.

123. Smith D.G., Robbins T.W. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model // Biol Psychiatry. 2013; 73 (9): 804-810.

124. Smith I., Goulder M. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity // J Fam Pract 2001; 50 (6): 505-512.

125. Smith S.R., Weissman N.J., Anderson C.M., et al. for the Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management // N Engl J Med. 2010; 363: 245–256.

126. Solmi M., Gallicchio D., Collantoni E., Correll C.U., et al. Serotonin transporter gene polymorphism in eating disorders: Data from a new biobank and META-analysis of previous studies // World J Biol Psychiatry. 2016; 17 (4): 244-257.

127. Song D.-H., Jhung K., Song J., Cheon K.-A. The 1287 G/A polymorphism of the Norepinephrine Transporter gene (NET) is involved in Commission Errors in Korean children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder // Behavioral and Brain Functions 2011; 7: 12.

128. Song J., Song D.H., Jhung K., Cheon K.A. Norepinephrine transporter gene (SLC6A2) is involved with methylphenidate response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder // Int Clin Psychopharmacol. 2011; 26: 107-113.

129. Strobel A., Dreisbach G., Müller J., Goschke T., Brocke B., et al. Genetic variation of serotonin function and cognitive control // Journal of Cognitive Neuroscience 2007; 19: 1923–1931.

130. Su Y.A., Li J.T., Dai W.J., Liao X.M., et al. Genetic variation in the tryptophan hydroxylase 2 gene moderates depressive symptom trajectories and remission over 8 weeks of escitalopram treatment // Int Clin Psychopharmacol. 2016; 31 (3): 127-133.

131. Talbot P.S., Bradley S., Clarke C.P., et al. Brain Serotonin Transporter Occupancy by Oral Sibutramine Dosed to Steady State: A PET Study Using 11C-DASB in Healthy Humans // Neuropsychopharmacology. 2010; 35 (3): 741-751.

132. Tatham E.L., Hall G.B., Clark D., Foster J., Ramasubbu R. The 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms moderate the association between uncinate fasciculus connectivity and antidepressants treatment response in major depression // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017; 267 (2): 135-147.

133. Thomas K.L., Ellingrod V.L. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions // Pharmacotherapy. 2009; 29 (7): 822-831.

134. Torres G.E., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function // Nat. Rev. Neurosci. 2003; 4: 13−25.

135. Tzvetkov M.V., Brockmöller J., Roots I., Kirchheiner J. Common genetic variations in human brain-specific tryptophan hydroxylase-2 and response to antidepressant treatment // Pharmacogenet Genomics. 2008; 18 (6): 495-506.

136. Uher R., Huezo-Diaz P., Perroud N., Smith R., et al. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project // Pharmacogenomics J. 2009; 9 (4): 225-233.

137. Vincent A., Audo I., Tavares E., et al. Biallelic Mutations in GNB3 Cause a Unique Form of Autosomal-Recessive Congenital Stationary Night Blindness // American Journal of Human Genetics. 2016; 98 (5): 1011-1019.

138. Wadden T.A., Foreyt J.P., Foster G.D., et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial // Obesity (Silver Spring) 2011; 19 (1): 110–120.

139. Wadden T.A., Hollander P., Klein S., Niswender K., et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study // Int J Obes (Lond). 2013; 37 (11): 1443-1451.

140. Waider J., Araragi N., Gutknecht L., Lesch K.-P. Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective // Psychoneuroendocrinology 2011; 36: 393–405.

141. Walther D.J., Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform // Biochem. Pharmacol. 2003; 66: 1673–1680.

142. Wenzel R.R., Siffert W., Bruck H., Philipp T., Schafers R.F. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation // Pharmacogenetics. 2002; 12: 489–495.

143. Whitaker-Azmitia P. M. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases // Brain Res. Bull. 2001; 56: 479-485.

144. White K.J., Walline C.C., Barker E.L. Serotonin transporters: Implications for antidepressant drug development // The AAPS Journal. 2005; 7 (2): E421-E433.

145. Wurtman R., Wurtman J. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression // Obes Res. 1995; 3 (4): 477-480.

146. Xu Z., Reynolds G.P., Yuan Y., Shi Y., Pu M., Zhang Z. TPH-2 polymorphisms interact with early life stress to influence response to treatment with antidepressant drugs // Int J Neuropsychopharmacol. 2016; 19 (11). pii: pyw070.

147. Yadav V.K., Oury F., Suda N., et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure // Cell 2009; 138 (5): 976-989.

148. Yamamoto K., Shinba T., Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: a pathophysiological view // Psychiatry Clin. Neurosci. 2014; 68: 1–20.

149. Yang L., Wang Y.F., Li J., Faraone S.V. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004; 43: 1154-1158.

150. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review // JAMA 2014; 311 (1): 74-86.

151. Ye R., Blakely R. D. Natural and engineered coding variation in antidepressant-sensitive serotonin transporters // Neuroscience 2011; 197: 28−36.

152. Yeh Y.W., Chen C.J., Jang F.L., Kuo S.C., et al. SLC6A2 variants may predict remission from major depression after venlafaxine treatment in Han Chinese population // J Psychiatr Res. 2015; 61: 33-39.

153. Yeo G., Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics // Nat Neurosci 2012; 15 (10): 1343–1349.

154. Zhang X., Gainetdinov R., Beaulieu J.-M., et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression // Neuron. 2005; 45: 11–16.

155. Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., et al. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis // Science 2004; 305: 217.

156. Zhou Y.-H., Ma X.-Q., Wu C., et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysisof randomized controlled trials // PLoS ONE. 2012; 7 (6): e39062.

157. Zhu W., Li J., Sun X., Hua Q. Association of G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism with cardiac and cerebrovascular events in Chinese hypertensive patients // Clin Exp Hypertens. 2017; 39 (1): 80-84.

158. Zill P., Baghai T.C., Zwanzger P., Schüle C., et al. Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment // Neuroreport 2000; 11 (9): 1893-1897.

159. Zill P., Baghai T.C., Zwanzger P., Schüle C., et al. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression // Mol Psychiatry. 2004; 9 (11): 1030-1036.