

ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ СИБУТРАМИНОМ: ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *TPH2* И *GNB3* И СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА



© М.О. Галиева^{1*}, Е.А. Трошина¹, Н.В. Мазурина¹, А.П. Волынкина³, А.В. Артюшин², А.С. Павлова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²АО «ЛАГИС», Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

ЦЕЛЬ. Изучение полиморфизма генов *TPH2* и *GNB3* у больных ожирением и их влияния на снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 118 больных экзогенно-конституциональным ожирением, которые получали сибутрамин в дозе 10 мг. Срок наблюдения за пациентами составил 3 мес. Было проведено генетическое исследование по оценке полиморфизмов генов *TPH2* и *GNB3*. Через 3 мес были оценены динамика массы тела и ответ на проводимую терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За 3 мес наблюдения носители генотипа ТТ гена *GNB3* достигли большего снижения массы тела в сравнении с носителями аллеля С: -8 кг (-12; -5) vs -5 кг (-8; -3), $p=0,018$.

У носителей различных вариантов генотипа гена *TPH2* (полиморфизм С825Т) не было выявлено различий в динамике массы тела в ответ на терапию сибутрамином.

Не выявлено взаимосвязи вышеуказанных полиморфизмов генов *TPH2* и *GNB3* с показателями артериального давления и частотой сердечных сокращений (ЧСС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 1. Результат терапии сибутрамином может зависеть от генетических факторов: среди носителей ТТ-генотипа гена *GNB3* потеря массы тела на фоне лечения была выше, чем среди носителей аллеля С. 2. Изменение показателей артериального давления и ЧСС на фоне терапии не связано с полиморфизмами генов *TPH2* и *GNB3*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, сибутрамин, полиморфизм генов, ген *TPH2*, ген *GNB3*.

THERAPY OF OBESITY BY SIBUTRAMIN: POLYMORPHISMS OF *TPH2* AND *GNB3* GENES AND DECREASE OF BODY WEIGHT

© Marina O. Galieva^{1*}, Ekaterina A. Troshina¹, Natalya V. Mazurina¹, Anna P. Volynkina³, Andrei V. Artiushin², Anastasia S. Pavlova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Laboratory «LAGES», Moscow, Russia

³Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

AIMS. To study of the polymorphisms of the *TPH2* and *GNB3* genes in obese patients and their effect on weight loss in patients on sibutramine therapy.

MATERIALS AND METHODS. The research study included 118 patients with exogenous-constitutional obesity who received Reduxin (sibutramine + CMC) at the dose of 10 mg. Term follow-up was 3 months. A genetic study was performed to assess *TPH2* and *GNB3* gene polymorphisms. The response to the therapy was evaluated after 3 months by the dynamics of body weight.

RESULTS. In the study the G703T polymorphism of the *GNB3* gene showed that during 3 months of observation, carriers of the TT genotype had a greater decrease in body weight in comparison with carriers of the allele C – -8 kg (-12; -5) vs. -5 kg (-8; -3), $p = 0.018$. In carriers of different variants of the genotype of the *TPH2* gene (polymorphism C825T), there was no difference in body weight dynamics with sibutramine therapy. There was no correlation between the foresaid polymorphisms of the *TPH2* and *GNB3* genes with the indices of blood pressure and heart rate.

CONCLUSIONS. 1. The result of sibutramin therapy may depend on genetic factors: in carriers of the TT-genotype C825T of the *GNB3* gene the body weight loss was higher than among the carriers of the C allele. 2. Changes in blood pressure and heart rate did not show any statistically significant relationship with polymorphisms of the *TPH2* and *GNB3* genes.

KEYWORDS: obesity, sibutramine, genes polymorphism, *TPH2* gene, *GNB3* gene.



ОБОСНОВАНИЕ

Высокая распространенность ожирения в настоящее время актуальна не только для стран с развитой экономикой, но и для развивающихся стран, возводя ожирение в статус неинфекционной пандемии XXI в.

В настоящее время доказано, что в патогенезе ожирения, наравне с образом жизни, важное место принадлежит центральным механизмам регуляции – кишечечно-мозговая ось регулирует аппетит, потребление пищи и насыщение посредством гормонов кишечника, вагусного комплекса, ствола мозга, медиобазального гипоталамуса и высших кортикальных центров головного мозга. Взаимодействие периферических гормонов с нейронами головного мозга происходит посредством синаптических медиаторов (нейротрансмиттеров), к которым относятся индоламины (основным представителем является серотонин) и катехоламины (основные представители – дофамин, адреналин и норадреналин).

Известно, что серотонинергическая недостаточность играет решающую роль в развитии психических нарушений, а также нарушений пищевого поведения [1–3]. Также было показано, что при ожирении нейрхимические изменения в ЦНС сходны с изменениями, выявляемыми при алкогольной или наркотической зависимости [4]. Эти данные явились основанием для использования ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в лечении ожирения.

В головном мозге серотонин синтезируется преимущественно в «ядрах шва», восходящие терминалы которых заканчиваются во многих подкорковых образованиях, в том числе в гипоталамусе и лимбической системе. Эффекты серотонина реализуются через его рецепторы, которых в настоящее время выделено более 14 вариантов, объединенных в 4 семейства [5].

В регуляции серотонинового гомеостаза важное значение имеет триптофангидроксилаза – фермент, ограничивающий скорость синтеза серотонина. Его синтез в головном мозге кодируется геном *TPH2*, расположенным в 12 хромосоме. Полиморфизм G703T (rs4570625) расположен в промоторной области гена *TPH2*. Предполагается, что функциональный эффект полиморфизма *TPH2* rs4570625 может заключаться в изменении ДНК-белковых взаимодействий и транскрипции гена *TPH2*; что приводит к снижению уровня серотонина [6, 7].

В проведенных ранее исследованиях были показаны влияние полиморфизма гена *TPH2* на развитие большого депрессивного расстройства (БДР), суицидального поведения, обсессивно-компульсивного расстройства, а также его связь с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [8–11]. Также при психотических расстройствах отмечена зависимость между полиморфизмом гена *TPH2* и ответом на лечение антидепрессантами из группы ингибиторов обратного захвата серотонина [12–14]. Данных о связи полиморфизма гена *TPH2* с ожирением в научной литературе в настоящее время нет.

Другим важным геном, участвующим в регуляции пищевого поведения, является *GNB3*, кодирующий гуанин-нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*GNB3*), бета-субъединицу G-белка и расположенный на хро-

мосоме 12 (12p13.31). G-белки играют ключевую роль в молекулярной сигнализации, обеспечивая в организме передачу сигнала между рецепторами и эффекторными белками, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов кальция (Ca^{2+}) [15, 16]. Полиморфизм гена *GNB3* заключается в точечной замене оснований цитозина (C) на тимин (T) в 10-м экзоне. В результате альтернативного сплайсинга при носительстве аллеля T теряется 498–620 нуклеотидов в 9-м экзоне, и это приводит к укорочению синтезируемого белка, изменению его активности и нарушениям в передаче внутриклеточных сигналов.

Полиморфизм C825T гена *GNB3* в целом ряде исследований был ассоциирован с увеличением частоты артериальной гипертензии (АГ). В частности, в исследовании Danovitz M. et al. [17] была подтверждена взаимосвязь между носительством аллеля T при ожирении и уровнем систолического артериального давления (АД). Носительство аллеля T при ожирении ассоциировалось с увеличением риска АГ в 1,5 раза. При этом носительство аллеля T также было ассоциировано с более высоким ИМТ [18]. В ходе исследований было показано, что полиморфизм C825T *GNB3* был связан с положительным ответом на терапию антидепрессантами – отмечалось купирование нейровегетативных симптомов депрессии, таких как сон и аппетит, независимо от изменения основных симптомов, непосредственно связанных с настроением [19].

Сибутрамин, являясь ингибитором обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, проявляет свое действие *in vivo* за счет метаболитов (первичных и вторичных аминов), ингибирующих обратный захват моноаминов (серотонина, норадреналина и дофамина). Увеличение содержания в синапсах нейротрансмиттеров повышает активность центральных 5HT-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза. Достоинством сибутрамина является незначительное влияние на допаминергическую систему, в связи с чем он не вызывает привыкания, синдрома отмены и лекарственной зависимости [20]. В России в настоящее время зарегистрирован препарат Редуксин®, содержащий сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу. Эффективность и безопасность применения Редуксина при лечении ожирения подтверждают результаты крупных отечественных наблюдательных программ ВЕСНА (2011–2012 гг.) и «ПримаВера» (2012–2015 гг.) [21, 22]. Критерием эффективности и ответа на терапию препаратов для лечения ожирения является снижение веса в течение трех месяцев на 5% и более. Известно, что снижение массы тела на 5% исходных значений улучшает мультиорганный чувствительность к инсулину и функцию β -клеток. Дальнейшее снижение веса обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов. Так снижение веса на 10% способствует снижению риска ангиопатий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 25% [23, 24]. При этом ожирение представляет собой хроническое заболевание, требующее постоянного контроля. Не вызывает сомнений, что основная роль в патогенезе ожирения принадлежит алиментарному факто-

ру, и отдаленные результаты лечения все еще остаются неблагоприятными: более 90% пациентов в течение одного года наращивают свой вес. Поэтому центральная проблема лечения ожирения – удержание достигнутого снижения массы тела. Первым шагом на пути решения этой проблемы является осознание того, что лечение пациента с ожирением – это долгий процесс, ведь для изменения привычек питания и формирования новых пищевых стереотипов необходимо минимум 6–9 месяцев. Согласно инструкции по медицинскому применению, максимальный курс непрерывного приема сибутрамина составляет 1 год. Причем эффективность терапии пропорциональна длительности лечения. При этом не всем пациентам удается достичь желаемых результатов. Поэтому при необходимости, в частности, если через 3 месяца после отмены фармакотерапии наблюдается обратный набор веса на 5% и более достигнутого снижения, курс приема препарата целесообразно возобновить. Также фармакотерапию, направленную на снижение веса, можно возобновить через 1 месяц, если в течение максимально разрешенного курса приема пациенту не удалось достичь желаемого результата. В исследованиях показано, что терапия препаратом Редуксин позволяет снизить массу тела на 5% и более за 3 месяца терапии более чем у 90% пациентов. Понимание причин недостаточного ответа на фармакотерапию ожирения является актуальной задачей современной эндокринологии.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования явилось изучение полиморфизма генов *TPH2* и *GNB3* и их влияния на снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследование были включены 118 пациентов, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением (86 женщин и 32 мужчины), медиана возраста составила 43 года [32; 55], которые получали сибутрамин. Медиана ИМТ до лечения составила 36,3 кг/м² [31,3; 39,6]. Оценка эффективности лечения проводилась через 3 мес от начала терапии и основывалась на динамике антропометрических показателей. Снижение массы тела на 5% от исходной и более расценивалось как клинически значимый эффект, менее чем на 5% – как неудовлетворительный результат терапии. Выборка пациентов была сформирована следующим образом: после включения в исследование 66 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ ЭНЦ и закончивших 3-месячный курс лечения с клинически значимым снижением массы тела, ретроспективно была сформирована группа пациентов, завершивших 3-месячный курс лечения с неудовлетворительным результатом (52 человека). Пациенты с различными результатами лечения были сопоставимы по возрасту, полу и исходному ИМТ.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводилось физикальное обследование и определение показателей биохимического анализа крови – уровни общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, глюкозы и аминотрансфераз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000», уровень инсулина определялся на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). На базе лабора-

Таблица 1. Динамика массы тела у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3*

Генотип	Снижение массы тела от исходной			
	%	p	кг	p
Генотип CC (n=45)	-5,88 (-8,75; 3,48)		-5 (-8; -3)	
Генотип CT (n=48)	-4,2 (-8,5; -2,59)	0,071*	-4 (-9; -3)	0,038*
Генотип TT (n=25)	-8,24 (-10,34; -6,12)		-8 (-12; -5)	

* критерий Краскела-Уоллиса

Таблица 2. Динамика массы тела в группах пациентов с генотипом TT и носителями аллеля C полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3*

Генетический маркер	Снижение массы тела от исходной			
	%	p	кг	p
Генотипы CC и CT (n=93)	-5,1 (-8,75; -2,91)	0,034*	-5 (-8; -3)	0,018*
Генотип TT (n= 25)	-8,24 (-10,34; -6,12)		-8 (-12; -5)	

* критерий Краскела-Уоллиса

Таблица 3. Динамика массы тела в группах пациентов с различными генотипами полиморфного маркера *TPH2*

Генетический маркер	Снижение массы тела от исходной			
	%	p	кг	p
Генотип GG (n=66)	-6,15 (-8,75; -3,16)		-5 (-8; -3)	
Генотип GT (n=46)	-6,06 (-11,49; -2,68)	0,976*	-5,5 (-11; -3)	0,95*
Генотип TT (n=6)	-6,94 (-9,42; -2,35)		-6,5 (-13; -2)	

* критерий Краскела-Уоллиса

Таблица 4. Динамика показателей АД и ЧСС у носителей различных генотипов *TPH2* и *GNB3* на фоне терапии Редуксином

Генетический маркер	исходно						через 3 мес						динамика за 3 мес					
	САД			ДАД			ЧСС			САД			ДАД			ЧСС		
	мм рт.ст.	p*	мм рт.ст.	мм рт.ст.	p*	уд. в мин.	мм рт.ст.	p*	уд. в мин.	мм рт.ст.	p*	уд. в мин.	мм рт.ст.	p*	уд. в мин.	мм рт.ст.	p*	уд. в мин.
<i>GNB3</i>	Генотип СС (n=45)	130 (120; 135)	0,351 (112,5; 132,5)	80 (75; 85)	0,085 (70; 80)	68 (66; 75)	128 (120; 130)	0,340 (115; 130)	80 (75; 80)	128 (120; 130)	0,095 (70; 80)	68 (66; 75)	0 (-2; 2)	0 (-5; 0)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	0,821 (-2; 2)
	Генотип СТ (n=48)	125 (112,5; 132,5)	0,351 (112,5; 132,5)	75 (70; 80)	0,391 (65,5; 76)	68,5 (66; 75)	125 (115; 130)	0,340 (115; 130)	75 (70; 80)	125 (115; 130)	0,095 (70; 80)	70 (66; 75,5)	0 (-0,5; 0)	0 (-2; 0)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	0,821 (-2; 2)
	Генотип ТТ (n=25)	130 (120; 130)		80 (70; 80)		68 (64; 70)	122 (120; 130)		78 (70; 80)	122 (120; 130)		66 (66; 72)	0 (-2; 1)	0 (-2; 0)	0 (-2; 0)	0 (-2; 0)	0 (-2; 0)	
	Генотип GG (n=66)	129 (120; 135)		80 (70; 80)		68 (65; 74)	125 (120; 130)		76,5 (70; 80)	125 (120; 130)		68 (66; 74)	0 (-5; 0)	0 (-4; 2)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	
<i>TPH2</i>	Генотип GT (n=46)	125 (120; 130)	0,971 (120; 130)	80 (70; 80)	0,807 (70; 80)	68,5 (66; 76)	125 (120; 130)	0,755 (120; 130)	79 (70; 80)	125 (120; 130)	0,955 (70; 80)	70 (66; 76)	0 (0; 2)	0 (-5; 0)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	0 (-2; 2)	0,855 (-2; 2)
	Генотип ТТ (n=6)	128 (120; 130)		76 (70; 80)		68 (66; 78)	124 (115; 138)		75,5 (70; 80)	124 (115; 138)		70 (68; 75)	0 (-4; 2)	0 (0; 4)	0 (-3; 4)	0 (-3; 4)	0 (-3; 4)	

* критерий Краскела-Уоллиса

тории «Легис» проведено генетическое исследование по оценке полиморфизмов генов *TPH2* и *GNB3*. Выделение геномной ДНК из цельной крови проводилось с использованием набора реагентов «К-Сорб». Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, SNP) rs5443, C825T (Ser274Ser) гена *GNB3* и rs4570625 703(G/T) гена *TPH2* проводили методом ПЦР.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (протокол 13 от 27.11.2013 г.). До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0. Данные представлены в виде медианы и 25% и 75% процентилей. Статистическую значимость различий показателей между группами в зависимости от распределения по генотипу определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса (для трех вариантов генотипа). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Основные результаты исследования

За 3 мес терапии в целом среди всех наблюдаемых пациентов медиана массы тела изменилась с 98 кг [88; 105] до 91,5 кг [80; 100], медиана ИМТ – с 36,3 кг/м² [31,3; 39,6] до 33,3 кг/м² [29,4; 37,0].

Для оценки наличия ассоциации между полиморфизмом генов-кандидатов и результатами лечения было проведено определение полиморфизмов генов *TPH2* и *GNB3* и сопоставление результатов генотипирования с клиническими данными, такими как динамика массы тела и ИМТ. Был проведен статистический анализ для определения ассоциации между генотипом и динамикой массы тела на фоне терапии сибутрамином.

Результаты лечения и полиморфизм гена *GNB3*

В таблице 1 представлены данные о динамике массы тела в изучаемой выборке пациентов в зависимости от генотипа. Среди носителей генотипа ТТ снижение массы тела составило в среднем 8,24% от исходной, что превышало снижение массы тела у пациентов с генотипами СС и СТ. Это послужило основанием для объединения пациентов с генотипами СС и СТ с целью сравнения с носителями генотипа ТТ (табл. 2). Таким образом, носители генотипа ТТ имели статистически более значимое снижение массы тела в сравнении с носителями аллеля С (генотипы СС и СТ).

Результаты лечения и полиморфизм гена *TPH2*

Статистический анализ не выявил различий в частотах аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфизма G703T гена *TPH2* в сравниваемых группах. Динамика показателей массы тела у пациентов с различными генотипами гена *TPH2* показана в таблице 3. При попарной оценке генотипов полиморфного маркера гена *TPH2* статистически значимых различий по показателям динамики массы тела получено не было, $p > 0,5$.

Динамика показателей АД и ЧСС на фоне терапии и полиморфизмы генов *GNB3* и *TPH2*

Большое значение уделяется сердечно-сосудистой безопасности на фоне терапии сибутрамином, в связи с чем проводилось сравнение показателей САД, ДАД, ЧСС как исходно, так и на фоне терапии сибутрамином. Медиана уровня АД и ЧСС у пациентов до начала терапии – САД 125 мм рт.ст. [120; 132], ДАД 80 мм рт.ст. [70; 80], ЧСС 68 в 1 мин [66; 75]; через 3 мес терапии – САД 125 мм рт.ст. [120; 130], ДАД 78 мм рт.ст. [70; 80], ЧСС 68 в 1 мин [66; 75]. У носителей различных генотипов *TPH2* и *GNB3*: статистически значимых различий не показано, $p > 0,05$ (табл. 4).

Нежелательные явления

В ходе наблюдения нежелательные явления были зарегистрированы у 14 пациентов (12%). Нежелательные явления были выражены в слабой степени и носили переходящий характер. Повышение САД и ЧСС было зафиксировано у 3 и 6 пациентов соответственно, однократно и не потребовало отмены терапии. У остальных пациентов отмечались бессонница, тошнота и сухость во рту. Серьезных нежелательных явлений в ходе проведенного исследования не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический ответ на фармакотерапию ожирения может значительно варьировать. Это может быть связано как с низкой комплаентностью пациентов, так и с индивидуальными особенностями, влияющими на эффективность проводимого лечения. Эти особенности определяются наследственными факторами, регулирующими аппетит, чувство насыщения, эмоциональную сферу, систему вознаграждения. В связи с этим необходимы критерии, использование которых в клинической практике позволит прогнозировать результаты лечения. В настоящее время в исследовании ожирения наибольшая роль отводится серотонинергической системе – выделяют несколько возможных уровней регуляции: изменение концентрации серотонина, измененная активность серотониновых рецепторов и их внутриклеточных сигнальных каскадов, а также модификации генов серотонина.

Результаты нашей работы позволяют говорить о том, что результат терапии сибутрамином может зависеть от генетических факторов. Исследование полиморфизма C825T гена *GNB3* показало, что носители ТТ генотипа имели статистически значимо большее снижение массы тела в сравнении с носителями аллеля С – 9,84 кг vs 6,25 кг.

Сходные результаты получены в исследовании Hsiao DJ. et al. в тайваньской популяции (2009 г.) [25].

По данным научной литературы, исследование полиморфизмов гена *TPH2* у пациентов с ожирением не проводилось. Имеются данные об ассоциации полиморфизма гена *TPH2* с ответом на лечение антидепрессантами из группы ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов с психотическими расстройствами. В нашем исследовании при сравнении двух групп пациентов с различным ответом на терапию сибутрамином не выявлено различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена *TPH2*. Также не было получено статистически значимых различий по показателям динамики массы тела.

Важнейшей составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения является контроль состояния сердечно-сосудистой системы. У наблюдаемых пациентов не отмечалось значимого изменения уровня частоты сердечных сокращений в течение 3 мес терапии.

Проведенное наблюдение подтвердило высокую эффективность препарата Редуксин® наряду с высоким уровнем безопасности. Аналогичные данные получены в ходе проведения всероссийских наблюдательных программах ВЕСНА и ПримаВера по применению Редуксина в клинической практике [21, 22, 24, 26].

Таким образом, полученные в исследовании результаты дают возможность выявления генетически детерминированной группы 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результат терапии Редуксином может зависеть от генетических факторов: среди носителей ТТ-генотипа гена *GNB3* потеря массы тела на фоне лечения была выше, чем среди носителей аллеля С.
2. Изменение показателей артериального давления и ЧСС на фоне терапии не связано с полиморфизмами генов *TPH2* и *GNB3*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Best J, Nijhout HF, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2010;7(1):34. doi: 10.1186/1742-4682-7-34.
2. Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010;97(1):84-91. doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.003.
3. Garfield AS, Burke LK, Shaw J, et al. Distribution of cells responsive to 5-HT₆ receptor antagonist-induced hypophagia. *Behav. Brain Res.* 2014;266:201-206. doi: 10.1016/j.bbr.2014.02.018.
4. Smith DG, Robbins TW. The Neurobiological Underpinnings of Obesity and Binge Eating: A Rationale for Adopting the Food Addiction Model. *Biol. Psychiatry*. 2013;73(9):804-810. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.08.026.
5. Yeo GSH, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat. Neurosci.* 2012;15(10):1343-1349. doi: 10.1038/nn.3211.
6. Chen G-L, Vallender EJ, Miller GM. Functional characterization of the human TPH2 5' regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro. *Hum. Genet.* 2007;122(6):645-657. doi: 10.1007/s00439-007-0443-y.

7. Hashimoto K, Latsko MS, Gilman TL, et al. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0162585.
8. Han K-M, Won E, Kang J, et al. 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. doi: 10.1002/hbm.23455.
9. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J. Psychiatry Neurosci*. 2011;36(2):87-113. doi: 10.1503/jpn.100059.
10. Mandelli L, Antypa N, Nearchou FA, et al. 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. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.047.
11. de Erausquin GA, Gao J, Pan Z, et al. TPH2 Gene Polymorphisms and Major Depression – A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(5):e36721. doi: 10.1371/journal.pone.0036721.
12. Su Y-A, Li J-T, Dai W-J, 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. doi: 10.1097/ycp.0000000000000115.
13. Tzvetkov MV, Brockmüller 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. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282fb02cb.
14. Xu Z, Reynolds GP, Yuan Y, et al. TPH-2 Polymorphisms Interact with Early Life Stress to Influence Response to Treatment with Antidepressant Drugs. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016;19(11):pyw070. doi: 10.1093/ijnp/pyw070.
15. Chung KY, Rasmussen SGF, Liu T, et al. Conformational changes in the G protein Gs induced by the β_2 adrenergic receptor. *Nature*. 2011;477(7366):611-615. doi: 10.1038/nature10488.
16. Zamponi GW, Currie KPM. Regulation of CaV2 calcium channels by G protein coupled receptors. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1828(7):1629-1643. doi: 10.1016/j.bbame.2012.10.004.
17. Danoviz ME, Pereira AC, Mill JG, Krieger JE. Hypertension, Obesity and Gnb3 Gene Variants. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2006;33(3):248-252. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04353.x.
18. Siffert W, Forster P, Jockel KH, 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.
19. Keers R, Bonvicini C, Scassellati C, et al. Variation in GNB3 predicts response and adverse reactions to antidepressants. *Psychopharm*. 2010;25(7):867-874. doi: 10.1177/0269881110376683.
20. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. – 2016. – Т.13. – №1 – С.9-15. [Dedov II, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):9-15. (In Russ).] doi: 10.14341/omet201619-15
21. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus // *Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск*. – 2013; – С. 7-11. [Ametov AS. Otchet o programme VESNA. Effektivnoe lechenie ozhireniya – put borby s epidemiei Diabetes mellipidus. *Effektivnaya farmakoterapiya. Spetsvyipusk*. 2013;7-11. (In Russ).]
22. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // *Ожирение и метаболизм*. – 2016; – Т. 13. – № 1. – С. 36-44. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ).] doi: 10.14341/omet2016136-44
23. Sarwer DB, Lavery M, Spitzer JC. A review of the relationships between extreme obesity, quality of life, and sexual function *Obes Surg*. 2012;22(4): 668. doi:10.1007/s11695-012-0588-1
24. F X Pi-Sunyer. Weight Loss and Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1451-1452; doi: 10.2337/diacare.23.10.1451
25. Hsiao D-J, Wu LS-H, Huang S-Y, Lin E. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in the GNB3 gene. *Pharmacogenet. Genomics*. 2009;19(9):730-733. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283307cf1.
26. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О. Создание стратегий лечения ожирения и коморбидных заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты всероссийской наблюдательной программы ПримаВера. *Альманах клинической медицины*. – 2015. – № S1. – С. 95-101. [Troshina E, Mazurina NV, Galieva MO. Development of therapeutic strategies for obesity and comorbid disorders based on observational programs: interim results of the Russian observational program PrimaVera. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(S1):95-101. (In Russ).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Галиева Марина Олеговна**, аспирант [Marina O. Galieva, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4185-5139>; eLibrary SPIN: 2821-6248; e-mail: doc.galieva@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, ScD, professor, correspondence fellow of RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru.

Мазурина Наталья Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Mazurina, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067- 3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru.

Волюнкина Анна Петровна, к.м.н. [Anna P. Volynkina, PhD]; eLibrary SPIN: 8456- 7412; e-mail: anna-volynkina@mail.ru.

Артюшин Андрей Викторович [Andrei V. Artiushin]; e-mail: gray_ice@rambler.ru.

Павлова Анастасия Сергеевна [Anastasia S. Pavlova]; e-mail: nasty-pavlov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Волюнкина А.П., Артюшин А.В., Павлова А.С. Терапия ожирения сибутрамином: полиморфизмы генов *TPH2* и *GNB3* и снижение массы тела // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т.15. — № 2 — С. 40-45. doi: 10.14341/OMET9646

TO CITE THIS ARTICLE:

Galieva MO, Troshina EA, Mazurina NV, Volynkina AP, Artiushin AV, Pavlova AS. Treatment obesity with sibutramine: polymorphisms of *TPH2* and *GNB3* genes and Body weight loss. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):40-45. doi: 10.14341/OMET9646