

Роль генетических факторов в прогнозировании результатов фармакологического лечения ожирения на примере сибутрамина – ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина

Галиева М.О.^{1*}, Трошина Е.А.¹, Мазурина Н.В.¹, Артюшин А.В.², Павлова А.С.², Волюнкина А.П.³, Аксёнова М.Г.⁴, Логвинова О.В.¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

²АО «ЛАГИС», Москва

³ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

⁴ФГБУ Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина Минздрава России, Москва

Цель: изучить влияние полиморфизма генов *SERT* и *GNB3* на результаты лечения ожирения на примере препарата обратного захвата серотонина и норадреналина

Материалы и методы: В рамках программы ПримаВера были отобраны пациенты с ожирением, которые не достигли 5% снижения массы тела от исходной в течение 3-х месяцев терапии Редуксином (сибутрамин+МЦК) в дозе 10 мг (группа 1). Для оценки взаимосвязи динамики массы тела с различными генетическими полиморфизмами была сформирована вторая группа пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела, статистически сопоставимая по численности, возрасту и ИМТ (группа 2). В исследование было включено 66 пациентов (57 ж и 9 м), средний возраст $39,29 \pm 12,64$ лет. Клиническое обследование и определение биохимических показателей проводилось исходно и по окончании периода наблюдения. Для оценки типа пищевого поведения (ПП) и выявления скрытых депрессий использовались валидизированные опросники. Также проведено генетическое исследование по оценке полиморфизма генов *SERT* и *GNB3*.

Результаты: В группе 2 наличие аллеля S *SERT*-гена достоверно связано с более высокими показателями экстерналированного типа ПП. Статистически значимой зависимости между генотипом либо аллелем и массой тела, показателями АД, пульса и холестерина получено не было. При этом в группе 1 отмечалась статистически значимая ассоциация носительства S-аллеля с меньшей потерей массы тела $-2,8$ кг и более высокими показателями глюкозы в начале исследования $5,38 \pm 0,63$ ммоль/л (в сравнении с L-аллелем $-3,28$ кг и $5,04 \pm 0,91$ ммоль/л соответственно).

При исследовании полиморфизма *GNB3* в группе 2 у носителей генотипа cc определялись более высокие показатели САД до начала лечения ($129,27 \pm 9,16$ мм рт.ст.), САД и ДАД по окончании наблюдения ($127,36 \pm 8,16$ и $78,36 \pm 4,3$ мм рт.ст.) в сравнении с генотипом CT ($117,27 \pm 12,5$; $115,45 \pm 10,6$; $72,91 \pm 6,0$ мм рт.ст., соответственно) ($p < 0,05$). Также среди носителей аллеля С были выявлены более тяжелые проявления депрессивного синдрома в сравнении с носителями аллеля Т.

Выводы: Носительство генотипа cc гена *GNB3* определяет более высокие показатели АД, как исходно, так и на фоне терапии Редуксином, а также более выраженные проявления депрессивного синдрома. Среди носителей S-аллеля гена *SERT* потеря массы тела на фоне лечения Редуксином была ниже, чем среди носителей L-аллеля.

Ключевые слова: ожирение, Сибутрамин, Редуксин, *SERT*-ген, *GNB3*-ген, полиморфизм.

The role of genetic factors in predicting results of obesity treatment with sibutramine – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor
Galieva M.O.^{1*}, Troshina E.A.¹, Mazurina N.V.¹, Artiushin A.V.², Pavlova A.S.², Volynkina A.P.³, Aksyonova M.G.⁴, Logvinova O.V.¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Medical laboratory “LAGES”, Moscow, Russia

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

⁴A.N. Sysin Research Institute of Human Ecology and Environmental Health, Moscow, Russia

Aim. To study the influence of SERT and GNB3 gene polymorphisms on the results of the treatment of obesity by serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

Methods. Patients who didn't achieve significant weight loss in 3 month period during PrimaVera Study were selected for the genetic evaluation and compared with the group of “effective treatment”. The study included 66 patients (57 females and 9 males), mean age 39.29 ± 12.64 years, who received Reduxin (sibutramine + MCC) at the dose of 10 mg. Term follow-up was 3 months. Clinical examination and determination of biochemical parameters was performed at baseline and at the end of the observation period. In order to

assess the type of eating behavior and identify hidden depressions a validated questionnaire was used (questionnaire "The types of eating disorders» (DEBQ), Beck Depression Scale). Also conducted a genetic study to assess *SERT* and *GBN3* gene polymorphisms.

Results. In the second group presence of S-allele *SERT*-gene was significantly associated with higher rates of external type of eating behavior. A statistically significant correlation between the genotype or allele of either body weight, rates of blood pressure, heart rate and cholesterol have not been found. In the first group there was a statistically significant association of S-allele carrier with less weight loss -2.8 kg (compared to l-allele) and higher rates at baseline glucose 5.38 ± 0.63 mmol / l (compared to L-allele of -3.28 kg and 5.04 ± 0.91 mmol / l).

In the study of *GBN3* polymorphism in the second group among CC genotype carriers there were higher levels of systolic blood pressure (SBP) before treatment (129.27 ± 9.16 mmHg), SBP and diastolic blood pressure after 3 months of treatment (127.36 ± 8.16 and 78.36 ± 4.3 mmHg) compared with CT genotype (117.27 ± 12.5 ; 115.45 ± 10.6 ; 72.91 ± 6.0 mm Hg, respectively) ($p < 0.05$). Also among the carriers of C-allele there were more severe manifestations of depressive syndrome in comparison with T-allele carriers.

Conclusion. Among the carriers of S-allele of *SERT* gene body weight loss during Reduxin treatment was lower than among the carriers of the L-allele; among the carriers of CC genotype of *GBN3* gene higher blood pressure was higher at baseline and during Reduxin treatment, as well as more severe symptoms of a depressive syndrome.

Keywords: obesity, sibutramine, Reduxin, *SERT*, *GBN3*, polymorphism

*Автор для переписки/Correspondence author – doc.galieva@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2016421-26

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, в патогенезе которого участвуют генетические, психологические и экологические факторы.

Центральные механизмы регуляции пищевого поведения реализуются в гипоталамусе и стволовых структурах мозга за счет интеграции различных периферических сигналов при помощи нейротрансмиттеров и построения соответствующих нейронных цепей [1]. К настоящему времени известно не менее 50 нейротрансмиттеров.

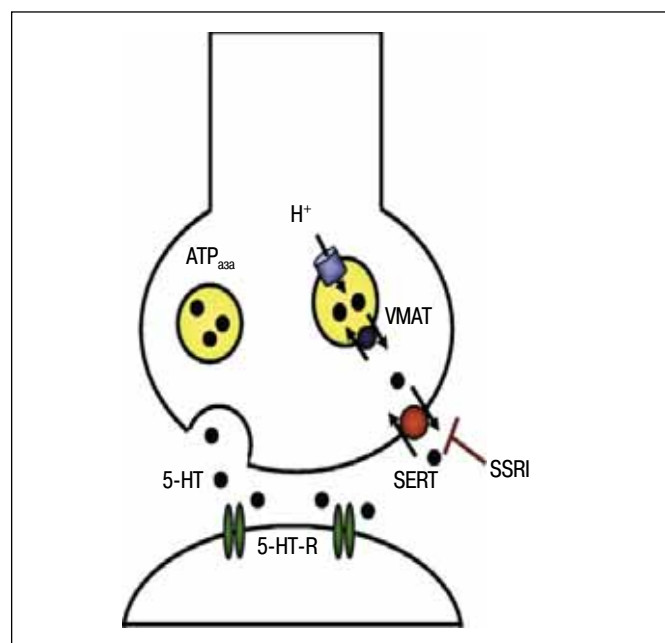


Рис. 1. Транспортировка и хранение серотонина в нейронах. (Адаптировано из G. Jedlitschky et al., Blood 2012, 15: 3394-3402; ЭКЗОН 1А doi:10.1182/blood-2011-09-336933)

SERT опосредует обратный захват серотонина внутрь нейрона и инактивируется воздействием СИОЗС

5HTTLPR

5-HT – серотонин

5-HT-R – рецептор серотонина

SERT – переносчик серотонина

SSRI – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

VMAT – SLC18 – резерпинчувствительный везикулярный переносчик

моноаминов

При ожирении, безусловно, имеют место повреждения дофаминергических и серотонинергических сигнальных путей в головном мозге, однако эти нарушения обмена нейромедиаторов могут являться как причиной ожирения, так следствием метаболических нарушений, развивающихся при ожирении. 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 [1]. В серотонинергической регуляции не менее важное значение имеет серотониновый транспортер – *SERT*, или 5-НТТ, представляющий собой белок семейства SLC6 Na⁺/Cl⁻-зависимых транспортеров [2], кодируется геном *SLC6A4*, расположенным на 17 хромосоме [3]. Располагаясь на мембране клетки, он осуществляет обратный захват серотонина внутрь клетки (рис. 1).

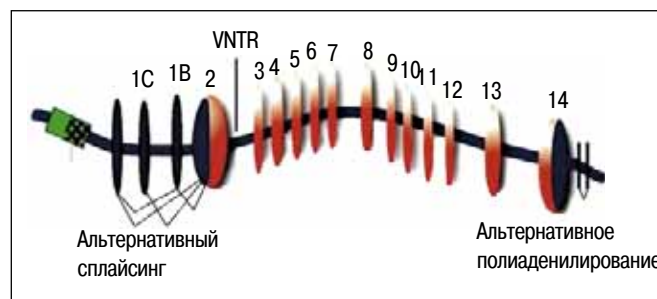


Рис. 2. Организация гена *SERT*. (Адаптировано из Murphy D.L. et al., Mol Interv. 2004 Apr; 4(2): 109-23; DOI: 10.1124/mi.4.2.8)

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-НТТ ген-связанная полиморфная область, повторяющаяся элементом различной длины в 5'-фланкирующей области (5-НТТ-ген (или SERT-ген) – ген переносчика серотонина).

Таблица 1

	Клинические характеристики 2 групп пациентов до начала терапии Редуксином (данные представлены в виде среднего значения показателей и 95% доверительного интервала)			
	1 группа (N=39)		2 группа (N=27)	
	М (среднее)	95% ДИ	М (среднее)	95% ДИ
Возраст, лет	38,46	34,05–42,88	40,48	36,04–44,92
Рост, см	1,66	1,64–1,69	1,65	1,62–1,67
Масса тела, кг	104,59	99,65–109,53	98,15	93,61–102,68
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	37,60	36,58–38,62	36,25	34,80–37,71
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт.ст.	124,85	120,32–129,37	122,59	117,77–127,41
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт.ст.	78,95	76,34–81,55	78,15	74,85–81,45
Частота сердечных сокращений (ЧСС), ударов в мин.	73,77	71,53–76,01	70,19	67,41–72,96
Общий холестерин (ОХС), ммоль/л	5,33	4,91–5,75	4,97	4,60–5,33
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	3,43	3,07–3,79	2,98	2,69–3,28
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,80	1,45–2,14	1,38	1,17–1,59
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,11	1,00–1,22	1,17	1,04–1,31
Глюкоза, ммоль/л	5,26	5,01–5,50	5,16	4,95–5,37
Инсулин, мкЕд/мл	32,13	24,96–39,30	24,26	18,73–29,79
Экстернальный тип пищевого поведения	23,46	20,79–26,13	24,93	21,86–27,99
Эмоциогенный тип пищевого поведения	23,79	20,88–26,71	24,89	21,01–28,77
Ограничительный тип пищевого поведения	22,92	18,62–27,23	18,67	13,67–23,66
Шкала Бека	8,49	6,81–10,16	10,70	8,86–12,55

Транскрипционная активность *SERT* модулируется повторяющимся элементом – 5HTTLPR, который присутствует только у человека и высших приматов (рис. 2). 5HTTLPR аллели обычно состоят либо из четырнадцати («короткий», или «S» аллель) или шестнадцати («длинный», или «L» аллель) повторяющихся элементов. S и L варианты аллелей 5HTTLPR дифференцированно модулируют транскрипционную активность *SERT*-промотора, приводя к различиям в активности обратного захвата серотонина в клетках человека [7]. Полиморфизм гена *SERT* ассоциирован с целым рядом патологических состояний: от синдрома раздраженного кишечника до ожирения и различных аффективных расстройств. В том числе было показано, что определенные варианты полиморфизма (SS-генотип) ассоциируются с более низкой терапевтической эффективностью [7, 8] и увеличением частоты серьезных нежелательных явлений при лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) [7, 9, 10].

Использование в терапии ожирения СИОЗС обуславливает важность понимания физиологической роли *SERT*, а полиморфизмы кодирующего его гена могут дать ответ на причины разной эффективности данной группы препаратов.

Другим важным геном, участвующим в регуляции пищевого поведения, является *GNB3*, кодирующий гуанин-нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*GNB3*), бета-субъединицу G-белка, и расположенный на хромосоме 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 (Ca²⁺) [4, 5]. Полиморфизм гена *GNB3* заключается в точечной замене оснований цитозина (C) на тимин (T) в 10-м экзоне. В результате альтернативного сплайсинга 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 в целом ряде исследований был ассоциирован с увеличением частоты АГ. В частности, в исследовании Danovitz M. et al. [11] была подтверждена взаимосвязь между носительством аллеля 825T при ожирении и уровнем систолического АД. Носительство T-аллеля при ожирении ассоциировалось с увеличением риска АГ в 1,5 раза. При этом носительство аллеля T также было ассоциировано с более высоким ИМТ [12]. В ходе исследований было показано, что полиморфизм *GNB3* C825T 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 [6].

В связи с тем, что ожирение зачастую связано с изменением функциональной организации гипоталамуса или прочих нервных центров, отвечающих за пищевое поведение, а также с нарушением метаболизма некоторых нейромедиаторов, патогенетически обоснованным является назначение подобным пациентам препаратов центрального действия. К таким препаратам относится Редуксин (сIBUTРАМИН+МКЦ), представляющий собой ингибитор обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. В крупномасштабной наблюдательной программе «ПримаВера» было показано, что 92,5% пациентов достигают клинически значимого снижения массы тела на 5% и более за три месяца терапии [13]. Исходя из вышеперечисленного, изучение возможных причин, влияющих на результаты терапии препаратами центрального действия, является актуальной задачей для повышения качества терапии ожирения.

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение роли полиморфизма генов *SERT* и *GNB3* в прогнозировании результатов лечения ожирения препаратами обратного захвата серотонина и норадреналина (Редуксин®).

Таблица 2

	Динамика показателей исследования до и через 3 мес после лечения (данные представлены в виде среднего значения динамики показателей и 95% доверительного интервала)			
	1 группа (N=39)		2 группа (N=27)	
	mean/95% CI	p	mean/95% CI	p
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт.ст.	-0,74 ((-2,15)–0,67)	NS	1,44 (0,12–2,77)	NS
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт.ст.	1,03 (0,32–1,73)	0,01	2,8 (0,77–4,86)	0,00
Частота сердечных сокращений (ЧСС), ударов в мин.	0,23 ((-0,78)–1,24)	NS	0,3 ((-0,8)–1,39)	NS
Общий холестерин (ОХС), ммоль/л	0,29 (0,12–0,45)	0,00	0,48 (0,21–0,75)	0,00
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	0,36 (0,2–0,52)	0,00	0,53 (0,34–0,72)	0,00
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	0,13 ((-0,05)–0,3)	NS	0,17 (0,05–0,28)	0,00
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	-0,1 ((-0,19)–(-0,01))	0,03	-0,23 ((-0,35)–(-0,12))	0,00
Глюкоза, ммоль/л	0,07 ((-0,04)–0,18)	NS	0,3 (0,16–0,45)	0,00
Инсулин, мкЕд/мл	3,49 ((-9,1)–12,26)	0,01	4,0 (0,98–7,0)	0,03

NS – недостоверно

Материалы и методы

В ходе клинической практики наблюдения за пациентами с ожирением в рамках программы «ПримаВера» были отобраны пациенты, которые не достигли клинически значимого снижения массы тела на 5% в течение 3 месяцев терапии (далее группа 1). Для оценки взаимосвязи динамики массы тела с различными генетическими полиморфизмами была сформирована вторая группа, статистически сопоставимая по численности, возрасту и ИМТ (далее группа 2), пациенты которой за 3 месяца терапии продемонстрировали клинически значимое снижение массы тела на 5% и более. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

В данной статье представлены промежуточные результаты наблюдения.

В исследование было включено 66 пациентов (57 женщин и 9 мужчин), средний возраст $39,29 \pm 12,64$ лет, которые получали Редуксин (сIBUTРАМИН+МЦК) с целью лечения ожирения в дозировке 10 мг. Срок наблюдения составил 3 мес. Всем пациентам проводилось физикальное и биохимическое обследование в начале периода наблюдения и по его окончанию, анкетирование пациентов по валидизированным опросникам для оценки типа пищевого поведения (Опросник «Типы нарушения пищевого поведения» (DEBQ)) и выявления скрытых депрессий (шкала депрессии Бека), также на базе лаборатории «Лагис» проведено генетическое исследование по оценке полиморфизмов генов *SERT* и *GBN3*. Выделение геномной ДНК из цельной крови проводилось с использованием набора реагентов «К-Сорб». Генотипирование варьирующих по числу tandemных повторов (VCTP, VNTR) полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* и однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, SNP) rs5443, C825T (Ser274Ser) гена *GNB3* проводили методом ПЦР.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0. Данные представлены в виде среднего значения показателей и 95% доверительного интервала (mean; 95% ДИ) или в виде среднего значения показателей и стандартного отклонения (mean \pm SD). Статистическую значимость различий по-

казателей до начала лечения и через 3 месяца терапии оценивали с помощью критерия Вилкоксона, различия между группами в зависимости от распределения по генотипу – с помощью критериев Манна-Уитни (для двух вариантов генотипа) и Краскела-Уоллиса (для трех вариантов генотипа). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа данных группы разделились следующим образом: в 1-ю группу (недостаточный ответ на терапию) вошли 39 пациентов, во 2-ю группу (высокий ответ на терапию) – 27 пациентов.

В группе 2 отмечено достоверное снижение массы тела в ходе наблюдения на 11,59 (95% ДИ 8,95–14,23) кг (22,33%, $p < 0,05$), снижение уровня ДАД на 2,81 (95% ДИ 0,77–4,86) мм рт.ст. (3,21%, $p < 0,05$), снижение САД составило 1,44 (95% ДИ 0,12–2,77) мм рт.ст. (1,07%), однако оно не было достоверным ($p > 0,05$). Динамика показателей частоты пульса также была недостоверна. При исследовании биохимических показателей также была отмечена положительная динамика по истечении периода наблюдения. Среди всех пациентов было зафиксировано 6 случаев побочных эффектов – 3 случая бессонницы, 2 случая тошноты, 1 случай сухости во рту; ни один из них не явился причиной прерывания терапии.

В первой группе, несмотря на то, что клинически значимый порог снижения массы тела не был достигнут (среднее снижение массы тела в группе составило 3,57%), изменения массы тела были статистически значимыми – на 2,4 кг (95% ДИ 2,05–2,74), $p < 0,05$. Как и во второй группе, не было выявлено достоверного статистически значимого изменения показателей САД и ЧСС. Динамика показателей клинического исследования показана в таблице 2.

Также нами была изучена взаимосвязь полиморфизмов гена *SERT* генотипы LL, SL, SS и гена *GBN3* генотипы CC, CT, TT.

В группе 2 наличие аллеля s *SERT*-гена достоверно связано с более высокими показателями экстерналичного типа ПП – аллель L – $18,6 \pm 7,86$; аллель S – $27,11 \pm 15,6$. Статистически значимой зависимости между генотипом либо аллелем и массой тела, показателями АД, пульса и холестерина получено не было. При этом

DOI: 10.14341/OMET2016421-26

в группе 1 отмечалась статистически значимая ассоциация носительства s-аллеля (SS- и SL-генотипы) с меньшей потерей веса $-2,8$ кг (в сравнении с L-аллелем $-3,28$ кг) и более высокими показателями глюкозы в начале исследования $5,38 \pm 0,63$ ммоль/л (в сравнении с L-аллелем $5,04 \pm 0,91$ ммоль/л).

При исследовании полиморфизма *GBN3* в группе 2 показано статистически значимое различие различных генотипов и показателей САД до начала терапии, при этом при сравнении групп между собой генотип сс показал более высокие показатели САД до начала лечения ($129,27 \pm 9,16$ мм рт.ст.), САД после 3 месяцев лечения ($127,36 \pm 8,16$ мм рт.ст.) и ДАД после 3 месяцев лечения ($78,36 \pm 4,3$) в сравнении с генотипом СТ ($117,27 \pm 12,5$; $115,45 \pm 10,6$; $72,91 \pm 6,0$ мм рт.ст. соответственно) ($p < 0,05$). Сравнение с генотипом ТТ не выявило значимых различий. Также среди носителей аллеля с (генотипы СС+СТ) были выявлены более тяжелые проявления депрессивного синдрома в сравнении с носителями аллеля t (средний балл по шкале Бека $11,68 \pm 4,3$ и $6,4 \pm 4,0$ соответственно), а также более высокие показатели триглицеридов как до, так и после проведенного лечения ($1,5 \pm 0,51$; $1,28 \pm 0,38$ ммоль/л и $0,87 \pm 0,3$; $0,93 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно). Различий по показателям массы тела получено не было.

В группе 1, где не наблюдалось достаточного снижения массы тела, тем не менее была выявлена статистически значимая ассоциация генотипа и исходной массы тела $p = 0,03$, а также при сравнении генотипов попарно – генотип СС ассоциирован с более высоким весом как в начале наблюдения – $110,14 \pm 11,48$ кг, так и в конце $106,29 \pm 10,99$ кг (генотип ст соответственно $100,41 \pm 15,93$ кг и $98,0 \pm 15,41$ кг).

Обсуждение

Таким образом, в ходе проведенного наблюдения показана высокая эффективность препарата наряду с высоким уровнем безопасности. Отдельно стоит отметить динамику снижения артериального давления даже у пациентов, не продемонстрировавших высокий уро-

вень ответа на терапию сибутрамином. Аналогичные данные получены в ходе проведения всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» [13, 14]. Нами показана достоверно более высокая эффективность терапии у пациентов с носительством L-аллеля гена *SERT*. Полученные данные схожи с проведенными ранее исследованиями.

Несмотря на представленные данные в мировой литературе по ассоциации 825T аллеля с более высокими рисками развития гипертонической болезни, а также инсульта и инфаркта миокарда [15], в нашем исследовании мы получили противоположный результат – наибольшие показатели САД и ДАД отмечались у пациентов, гомозиготных по аллелю с. Предрасположенность к депрессии и ее более тяжелые формы, ассоциированные с носительством с-аллеля, также отличаются от результатов метаанализа [16], где показана более высокая предрасположенность к депрессии при носительстве T-аллеля *GNB3* гена. Разночтения в полученных данных, возможно, объясняются малочисленностью выборки и необходимостью проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Препарат Редуксин (сибутрамин+МКЦ) продемонстрировал эффективность и безопасность в лечении ожирения. Даже у пациентов, у которых не наблюдалось выраженного ответа на терапию, снижение веса сопровождалось положительным влиянием на параметры сердечно-сосудистой системы, а лечение характеризовалось хорошей переносимостью.
2. При носительстве генотипа СС гена *GBN3* отмечены более высокие показатели АД, как исходно, так и на фоне терапии Редуксином, а также более выраженные проявления депрессивного синдрома.
3. Генетические факторы могут определять недостаточную чувствительность пациентов к фармакотерапии: среди носителей S-аллеля гена *SERT* потеря массы тела на фоне лечения Редуксином была ниже, чем среди носителей генотипа LL.

Литература

1. 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.
2. Chen N-H, Reith MEA, Quick MW. Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2004;447(5):519-531. doi: 10.1007/s00424-003-1064-5.
3. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(6):2542-2546. doi: 10.1073/pnas.90.6.2542.
4. 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.
5. 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.
6. Keers R, Bonvicini C, Scassellati C, et al. Variation in GNB3 predicts response and adverse reactions to antidepressants. *J Psychopharm*. 2010;25(7):867-874. doi: 10.1177/0269881110376683.
7. Murphy DL. Serotonin Transporter: Gene, Genetic Disorders, and Pharmacogenetics. *Mol Interventions*. 2004;4(2):109-123. doi: 10.1124/mi.4.2.8.
8. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(6):1062-1073. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.012.
9. Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54(9):879-883. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00424-4.
10. Mundo E, Walker M, Cate T, et al. The Role of Serotonin Transporter Protein Gene in Antidepressant-Induced Mania in Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):539. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.539.
11. 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.
12. 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.
13. 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 Tyl. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):36. (In Russ)] doi: 10.14341/omet2016136-44.

14. 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. – № 1. – С. 95-101. [Troshina EA, 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;1(1):95-101. (In Russ)]
15. Semplicini A, Grandi T, Sandonà C, et al. G-Protein β 3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(3):225-232. doi: 10.1007/s40292-015-0093-4.
16. Lu L, Fang L, Zhou C, et al. The C825T Polymorphism of the G-Protein β 3 Gene as a Risk Factor for Depression: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132274. doi: 10.1371/journal.pone.0132274.

Информация об авторах [Authors Info]

Галиева Марина Олеговна, аспирант [Marina O. Galieva, postgraduate student]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 2821-6248
Email: doc.galieva@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, ScD, prof., correspondence fellow of Russian Academy of Sciences] eLibrary SPIN: 8821-8990. Мазурина Наталья Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Mazurina, PhD] eLibrary SPIN: 9067-3062. Артюшин Андрей Викторович [Andrey V. Artiushin, MD]. Павлова Анастасия Сергеевна [Anastasia S. Pavlova, MD]. Волынкина Анна Петровна, к.м.н. [Anna P. Volynkina, PhD], Аксёнова Марина Геннадьевна, к.б.н. [Marina G. Aksyonova, PhD]. eLibrary SPIN: 5314-5348. Логвинова Оксана Викторовна, аспирант [Oksana V. Logvinova, postgraduate student] eLibrary SPIN: 7376-3911

Цитировать:

Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Роль генетических факторов в прогнозировании результатов фармакологического лечения ожирения на примере сибутрамина – ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина// Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т.13. – № 4 – С.21-26. doi: 10.14341/OMET2016421-26

To cite this article:

Galieva MO, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of genetic factors in predicting results of obesity treatment with sibutramine – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):21-26. doi: 10.14341/OMET2016421-26
