

**ГАЛИЕВА МАРИНА ОЛЕГОВНА**

**ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ  
ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИ  
ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ РИСКОВ**

**14.01.02 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**МОСКВА**

**2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Трошина Екатерина Анатольевна**  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

Официальные оппоненты: **Маркова Татьяна Николаевна**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
эндокринологии и диабетологии лечебного  
факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России

**Стародубова Антонина Владимировна**  
доктор медицинских наук, заместитель директора по  
научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и  
биотехнологии»

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения Московской области «Московский  
областной научно-исследовательский клинический  
институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_ часов на заседании  
диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии» Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации [www.endocrinentr.ru](http://www.endocrinentr.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

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 [Hauner H. et al., 2004; Rucker D. et al, 2007; Smith I. et al, 2001]. В то же время, механизм действия сибутрамина определяет побочные явления, возникающие на фоне терапии: повышение АД, увеличение ЧСС, нарушения сна [James W. et al, 2000; James W. et al, 2010; Mathus-Vliegen E.M. 2005]. 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  $\beta 3$  субъединицу G-белка, и *NET* – ген транспортера норадреналина.

Прослеживается взаимосвязь между полиморфизмами вышеуказанных генов и терапевтическими эффектами антидепрессантов [Hu Q. et al, 2015; Manoharan A. et al, 2016; Mas S. et al, 2016; Yeh Y.W. et al, 2015]. Однако, ассоциация этих генов с нарушениями пищевого поведения изучена недостаточно, лишь отдельные исследования показали связь определенных полиморфизмов с избыточной массой тела и ожирением [Dias H. et al, 2016; Li H.-L. et al, 2016]. 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(А/Т) 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 (ЕСО) (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.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

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 отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделом, 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/м<sup>2</sup>;
- 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.

### **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/м<sup>2</sup>). 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
- $\geq 40,0$  – 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  $\pm 3$  мм рт.ст., точность измерения пульса -  $\pm 5\%$  от рассчитанного значения.

### **Лабораторные методы исследования**

Биохимические и гормональные исследования проводились по единым стандартным методам в лабораториях клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией – Л.В. Никанкина) и 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. Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche).

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  $+4^{\circ}\text{C}$  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°C до +8°C 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 tandemных 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'-CTGTAGTTTTCTTGCCCTCAAG-3'

прямой *TPH2* праймер: 5'-TTCCATGATTTCCAGTAGAGAG-3',

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

Реакционная смесь для амплификации объемом 26,5 мкл содержала: AS-амплификационный буфер (0,67M Трис-НCl, pH = 8,8; 16,7 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 0,01% твин-20; глицерин); 2,0 mM MgCl<sub>2</sub>; 200 мкM 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".

## **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

## **Дизайн исследования**

Ретроспективное сравнительное исследование проводилось в два этапа.

На первом этапе 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<sup>2</sup>. Группа 2 была сформирована среди пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

### **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 перцентилей. 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  $\chi^2$ . Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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<sup>2</sup>, м – 32.4 [31,0; 39,7] кг/м<sup>2</sup>, ж – 37.1 [32,3; 39,6] кг/м<sup>2</sup>. 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.

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.

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,  $p < 0,005$  (таблица 1).

**Таблица 1. Клинические характеристики пациентов 1 группы ((n=52) «Неэффективное лечение») и 2 группы ((n=66) «Эффективное лечение») на 2-х этапах исследования.**

	группа 1					группа 2				
	Исходно		Через 3 мес терапии		p*	Исходно		Через 3 мес терапии		p*
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
<b>Масса тела (кг)</b>	100,5	93; 110	98	90; 107	<0,001	96,5	85; 104	85,5	77; 92	<0,001
<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	38,5	33,3; 39,7	37,3	32,3; 38,6	<0,001	33,1	31,2; 39,2	30,1	28,7; 34,6	<0,001
<b>САД (мм рт.ст)</b>	128	120; 140	130	120; 137	0,140	125	120; 130	125	120; 130	0,002
<b>ДАД (мм рт.ст)</b>	80	70; 85	80	72,5; 85	0,977	78	70; 80	75	70; 80	0,002
<b>ЧСС (уд/мин)</b>	71	68; 79	73	68; 78	0,677	68	65; 70	66	66; 70	0,465
<b>ОХС (ммоль/л)</b>	5,35	4,57; 5,97	5,02	4,45; 5,75	<0,001	5,24	4,4; 5,93	4,8	4,1; 5,3	<0,001
<b>ЛПНП (ммоль/л)</b>	3,3	2,67; 3,92	3,0	2,33; 3,55	<0,001	3,17	2,7; 3,6	2,62	2,1; 3,0	<0,001
<b>ТГ (ммоль/л)</b>	1,66	1,11; 2,41	1,4	1,3; 2,14	0,290	1,9	1,27; 2,3	1,4	1,12; 1,9	<0,001
<b>ЛПВП (ммоль/л)</b>	1,1	0,92; 1,27	1,2	1,01; 1,4	0,003	1,21	0,97; 1,34	1,35	1,2; 1,6	<0,001
<b>АЛТ (Ед/л)</b>	25	19; 41,5	24	18,5; 33	0,012	24	18; 34	22	17; 27	0,001
<b>АСТ (Ед/л)</b>	24	18; 33	24	19; 29	0,087	22	18; 29	21,5	17; 24	0,009
<b>Глюкоза (ммоль/л)</b>	5,2	4,7; 6,2	5,1	4,8; 5,8	0,273	5,5	4,9; 6,2	5,0	4,6; 5,8	<0,001
<b>Инсулин (мкЕд/л)</b>	25	18,7; 34	23,5	19,5; 32	0,001	23,5	17; 34	22	17; 27	<0,001

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.

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. В то же время повышение АД и ЧСС на фоне приема сибутрамина, были зафиксированы в ряде клинических исследований. По данным мета-анализа плацебо контролируемых исследований на фоне терапии сибутрамином 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 от 1.5 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). Дальнейшие исследования показали, что у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, а также при наличии контролируемой АГ, прием сибутрамина не сопровождается повышением АД. Наблюдательные когортные исследования, когда сибутрамин назначался в соответствии с инструкцией также подтверждают его благоприятный профиль безопасности, в том числе по сравнению с орлистатом.

В нашем исследовании не было зафиксировано повышения САД или ДАД: медиана динамики САД и ДАД равна нулю. Тем не менее стоит учитывать, что, во-первых, в нашем исследовании принимали участие пациенты, не имеющие противопоказаний к назначению сибутрамина (противопоказания рассматривались как критерии исключения); во-вторых, медиана возраста пациентов составила 43 года; в-третьих, в мета-анализах 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.

В проведенном нами исследовании отмечалась положительная динамика показателей липидного обмена в обеих группах пациентов, что подтверждается исследованиями с высоким уровнем доказательности, где показано, что лечение ожирения сибутрамином сопровождается снижением уровня ТГ, и повышением ЛПВП. 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. Полученные нами изменения липидного спектра могут объясняться также снижением калорийности питания и возможным изменением качественного состава рациона, в частности ограничением употребления жиров, в соответствии с рекомендациями специалиста.

### **Влияние генетических факторов на результаты терапии ожирения сибутрамином**

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 2).

**Таблица 2. Динамика массы тела и носительство различных вариантов генотипов *SERT*, *NET*, *GNB3*, *TPH2*.**

	Значение p *			
	<b>SERT</b>	<b>NET</b>	<b>GNB3</b>	<b>TPH2</b>
<b>Δ вес</b>	0,600	0,780	0,038	0,950
<b>Δ % вес</b>	0,750	0,740	0,070	0,980
<b>Δ ИМТ</b>	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*.

### **Результаты лечения и полиморфизм гена *GNB3***

В таблице 3 представлены данные о распределении частот встречаемости однонуклеотидного полиморфизма С825Т (rs5443) гена *GNB3* в двух группах пациентов, сформированных на 2 этапе исследования.

**Таблица 3. 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 p	0,008	0,57		

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 4).

**Таблица 4. 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	$\chi^2$	P
Генотип СС	0,379	0,385	0,00	0,950
Генотип СТ+ТТ	0,621	0,615		
Генотип СС+СТ	0,712	0,885	5,18	0,020
Генотип ТТ	0,288	0,115		

При попарной оценке генотипов полиморфного маркера гена *GNB3* выявлены статистически значимые различия по снижению массы тела и ИМТ у носителей генотипа ТТ в сравнении с генотипом СТ (таблица 5).

**Таблица 5. Уровень значимости изменения массы тела и ИМТ у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера *GNB3*.**

	Генотип	Δ вес	Δ% вес	Δ ИМТ
		значение p*		
<i>GNB3</i>	СС и СТ	0,278	0,340	0,239
	СС и ТТ	0,051	0,103	0,082
	СТ и ТТ	0,020	0,028	0,038

\* - тест Манна-Уитни

Учитывая статистически значимо большую частоту генотипа ТТ в рецессивной модели наследования проведена оценка динамики массы тела по рецессивной модели наследования (таблица 6).

**Таблица 6. Динамика массы тела в группах пациентов с различными генотипами полиморфного маркера С825Т гена *GNB3* при рецессивной модели наследования.**

Генотип	Снижение массы тела от исходной				Снижение ИМТ	
	%	p*	кг	p*	кг/м <sup>2</sup>	p*
Генотипы СС + СТ (n=93)	-5,1 (-8,75; -2,91)	0,034	-5 (-8; -3)	0,018	-1,73 (-3,16; -1,05)	0,036
Генотип ТТ (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 ТТ имели статистически значимо большее снижение массы тела в сравнении с носителями генотипов СС+СТ.

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

и СС, при наличии таковых при сравнении ТТ и СТ – в исследуемой популяции встречаемость генотипа ТТ 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.

По данным немецкого рандомизированного исследования (2003г.) 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.

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).

### ***Результаты лечения и полиморфизм гена SERT***

Между двумя группами пациентов было проведено сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT*: статистический анализ не выявил различий в двух сравниваемых группах (таблица 7).

**Таблица 7. Частоты аллелей и генотипов варьирующих по числу tandemных 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	$\chi^2$	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		

Также была проведена оценка частот аллелей и генотипов полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* по доминантной и рецессивной моделям наследования (таблица 8) и попарная оценка генотипов по показателям динамики массы тела (таблица 9) – статистически значимых различий получено не было.

**Таблица 8. Частоты аллелей и генотипов варьирующих по числу tandemных 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	$\chi^2$	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		

**Таблица 9. Уровень значимости изменения массы тела и ИМТ при различных генотипах гена *SERT*.**

Генотип	$\Delta$ вес	$\Delta\%$ вес	$\Delta$ ИМТ
	значение p*		
SS и SL	0,578	0,604	0,676

<i>SERT</i>	SS и LL	0,920	0,836	0,920
	SL и LL	0,334	0,504	0,453

\* - тест Манна-Уитни

### **Результаты лечения и полиморфизм гена *TPH2***

Между двумя группами пациентов было проведено сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма 703(G/T) (rs4570625) гена *TPH2* (таблица 10) – статистический анализ не выявил различий в двух сравниваемых группах. Обращает на себя внимание, что генотип ТТ в изучаемых группах пациентов встречался редко (у 4 пациентов в группе «эффективного лечения» и у 2 пациентов во группе «неэффективного лечения»), в этой связи генотип ТТ был объединен с генотипом GT – оценка проводилась по рецессивной модели наследования для исключения ложных результатов при использовании метода  $\chi$ -квадрат.

**Таблица 10. 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	0,16	0,690
Генотип GT+TT	0,424	0,462		
Тест Харди-Вайнберга, значение p	0,94	0,36		

При оценке динамики показателей массы тела у пациентов с различными генотипами гена *TPH2* по рецессивной модели наследования статистически значимых различий не выявлено,  $p > 0,5$ .

### **Результаты лечения и полиморфизм гена *NET***

Между двумя группами пациентов было проведено сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма 3081(A/T) (rs28386840) гена *NET* (таблица 11) – статистический анализ не выявил различий в

двух сравниваемых группах. Также в исследовании обращает на себя внимание, что генотип ТТ 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 генотип ТТ был объединен с генотипом АТ – оценка по доминантной модели наследования.

**Таблица 11. 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	$\chi^2$	p
Аллель А	0,682	0,683	0,00	0,990
Аллель Т	0,318	0,317		
Генотип АА	0,455	0,423	0,12	0,730
Генотип АТ+ТТ	0,545	0,577		
Тест Харди-Вайнберга, значение p	0,7	0,15		

При оценке динамики показателей массы тела у пациентов с различными генотипами гена *NET* статистически значимой зависимости также не было выявлено,  $p > 0,4$ .

### **Кардиометаболические показатели и полиморфизм генов**

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,  $p > 0,05$ .

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),  $p < 0,05$ . При попарном сравнении генотипов статистически значимых различий не получено.

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,  $p < 0,05$ . При попарном сравнении генотипов статистически значимых различий не получено.

Оценка полиморфизмов генов *TPH2* и *NET* не показала статистически значимой ассоциации с показателями липидного обмена,  $p > 0,05$ .

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,  $p > 0,05$ .

### ***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,  $p > 0,05$ .

### Нежелательные явления

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.

Результаты нашей работы показали, что исследования полиморфизмов генов могут быть использованы для прогнозирования эффективности терапии сибутрамином. 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.

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, возможно многоцентровых, 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(А/Т) 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. Персонализированное прогнозирование эффективности лечения сибутрамином у пациентов с ожирением возможно только в индивидуальном порядке с помощью генетического исследования - оценки полиморфного маркера С825Т гена *GNB3*. При наличии генотипов СС и СТ не следует продолжать терапию сибутрамином более 3-х месяцев при условии недостижения клинически значимого снижения массы тела.

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации.**

Всего по теме диссертации опубликовано 12 работ: в отечественной литературе – 9, в иностранных журналах – 3, в журналах, рецензируемых ВАК РФ – 8.

1. Ершова Е.В., Комшилова К.А., Галиева М.О. Сибутрамин: мифы и реальность // Ожирение и метаболизм. 2014; №4; 12-17.
2. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О. Создание современных стратегий лечения ожирения и коморбидных заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты Всероссийской наблюдательной программы ПримаВера // Альманах клинической медицины. 2015; спецвыпуск 1; 95-101.
3. Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Роль препаратов центрального действия в терапии ожирения // Клиническая фармакология и терапия. 2015; 24 (2); 69-75.

4. Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Артюшин А.В., Павлова А.С., Волынкина А.П., Аксёнова М.Г., Логвинова О.В. Роль генетических факторов в прогнозировании результатов фармакологического лечения ожирения на примере сибутрамина - ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина // Ожирение и метаболизм. 2016; 13(4): 21-26.
5. Дедов И.И., Трошина Е.А., 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.
6. Трошина Е.А., Галиева М.О., Михина М.С., Мазурина Н.В. Клинический случай наблюдения пациентки с ожирением и субклиническим гипотиреозом на фоне лечения сибутрамином и левотироксином натрия // Медицинский совет. 2017; № 3. С. 80-83.
7. Логвинова О.В., Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Место препаратов центрального действия в алгоритмах лечения экзогенно-конституционального ожирения // Ожирение и метаболизм. 2017; 14(2): 9-17
8. Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Волынкина А.П., Артюшин А.В., Павлова А.С. Терапия ожирения сибутрамином: полиморфизмы генов TRH2 и GNB3 и снижение массы тела // Ожирение и метаболизм. 2018; 15(2); 40-45.
9. Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Волынкина А.П., Артюшин А.В., Павлова А.С., Аксенова М.Г., Логвинова О.В. Прогнозирование результатов фармакотерапии ожирения сибутрамином с учетом генетически индивидуализированных рисков // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». 2017; 212.
10. Mazurina N., Galieva M., Troshina E., Volynkina A.; Artyushin A.; Pavlova A.; Logvinova O. Prediction of sibutramine therapy results and genotyping of

GNB3, SERT, NET, TPH2 genes polymorphisms // ECO2018. Obesity Facts 2018; 11(suppl 1): 279-280.

11. Galieva M.; Mazurina N.; Troshina E.; Volynkina A.; Artyushin A.; Pavlova A.; Komshilova K.; Logvinova O. The role of genetic factors in predicting the results of obesity treatment of with sibutramine // ECO2017 Obesity Facts 2017; 10(suppl 1): 214.
12. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Galieva M.O. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial // Obes Facts 2018; 11: 335-343.