

Фармакогенетика сахароснижающих препаратов

Кононенко И.В.^{1,2}, Майоров А.Ю.^{1,2}, Кокшарова Е.О.¹, Шестакова М.В.^{1,2}

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Несмотря на увеличение количества классов сахароснижающих препаратов, у 35–40% больных сахарным диабетом 2 типа не удается добиться адекватного гликемического контроля. Одной из причин является генетическая гетерогенность сахарного диабета, что требует различных подходов в лечении, вместе с тем, индивидуальные особенности метаболизма и чувствительности к лекарственным препаратам также влияют на эффективность проводимой терапии. В обзоре представлены результаты фармакогенетических исследований основных сахароснижающих препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионов.

Ключевые слова: сахарный диабет; фармакогенетика; сахароснижающие препараты

Pharmacogenetics of hypoglycemic agents

Kononenko I.V.^{1,2}, Mayorov A.Y.^{1,2}, Koksharova E.O.¹, Shestakova M.V.^{1,2}

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Despite the increase in the number of hypoglycemic agents, 35%–40% of patients with diabetes are unable to achieve adequate glycemic control. One of the reasons is the genetic heterogeneity of diabetes mellitus, requiring different treatment approaches; however, the individual metabolic features and sensitivity to drugs also affect the therapeutic effectiveness. The review presents the main results of pharmacogenetic research of several antidiabetic drugs: metformin, sulfonylurea, agonists of glucagon-like peptide-1 and thiazolidinediones.

Keywords: diabetes mellitus; pharmacogenetics; hypoglycemic agents

DOI: 10.14341/DM7681

До недавнего времени к классическим изменениям наследственного материала относили: геномные мутации, хромосомные aberrации, генные мутации. В результате завершения проекта «Геном Человека» были построены физические карты генома — нуклеотидная последовательность всех азотистых оснований в молекуле ДНК, которых насчитывается 3 миллиарда 143 миллиона пар нуклеотидов. Оказалось, что в определенных местах двухцепочечной нити ДНК находятся нуклеотиды, которые могут иметь варианты. Например, в определенном месте может быть цитозин и комплементарный ему гуанин, и в этом же месте может быть тимин и аденин. Данный полиморфизм называется однонуклеотидным полиморфизмом (single nucleotide polymorphism — SNP) и располагается он строго в определенном месте. Этих полиморфизмов около 2 миллионов. SNP могут быть в функционально разных частях молекулы ДНК: в экзоне гена — и менять тем самым смысл кодона, в интроне — и менять сплайсинг, могут быть вне гена, но в регуляторной точке или нет. **Описание SNP в геноме человека — одно из фундаментальных открытий в генетике за последние 15–20 лет.**

Методика, которая направлена на изучение влияния данных однонуклеотидных полиморфизмов на фенотипические признаки, — это технология полногеномных

ассоциативных исследований (Genom Wide Association Studies — GWAS). Целью подобных исследований является определение сцепления (ассоциаций) однонуклеотидных замен (SNP) с тем или иным фенотипическим признаком или заболеванием. Методология исследования заключается в сочетании широкогеномных молекулярных методов исследования на основе биочипов высокого разрешения (300–500 тыс. SNP и выше для индивидуальной ДНК) с описанием различных фенотипических признаков обследуемого (заболеваний).

Одним из основных направлений исследований в рамках GWAS является изучение влияния генома на индивидуальную переносимость и эффективность различных лекарственных препаратов. Наука о генетически обусловленной индивидуальной реакции организма на лекарства называется **фармакогенетика** [1].

Основная задача **фармакогенетики** — изучение аллельных вариантов генов, определяющих особенности индивидуальных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма с целью оптимизации стратегии лекарственной терапии. Большинство лекарственных препаратов, попадая в организм, подвергаются различным превращениям, так называемой биотрансформации — серии метаболических реакций, после чего выводятся из организма. Реакции биотрансформа-

ции контролируются специальными ферментными системами. Наследственные изменения активности этих ферментов и обуславливают индивидуальную реакцию организма на химическое соединение, следствием чего могут быть нежелательные побочные реакции или отсутствие терапевтического эффекта. Результаты GWAS позволили идентифицировать SNP, ассоциированные с особенностями метаболизма и эффективности ряда препаратов.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является важнейшей медико-социальной проблемой современного мира. Результаты многочисленных проспективных исследований показали, что именно гипергликемия является основным фактором риска прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД, и компенсация углеводного обмена является первоочередной задачей. Количество сахароснижающих препаратов увеличивается с каждым годом, и уже сегодня на практике применяются 8 классов сахароснижающих препаратов, однако, несмотря на это, адекватного гликемического контроля удается достичь только у 30–40% пациентов. Тактика лечения больных определена международными и национальными алгоритмами по инициации и стратификации терапии. Однако очевидно, что пациенты по-разному реагируют на одну и ту же терапию.

Одним из возможных объяснений этого является многообразие форм СД, что требует различных подходов в лечении. Так, под маской СД2 во взрослой популяции могут протекать такие типы СД, как медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых, MODY (Maturity onset diabetes of the young), СД, связанный с патологией экзокринной части поджелудочной железы, и др [2].

СД2 — полигенное, мультифакторное заболевание, в основе которого лежит наличие периферической инсулинорезистентности, сочетающейся с нарушением секреции инсулина. На сложность патогенеза указывают и результаты GWAS. Была обнаружена ассоциация более 80 генов с СД2. Установлена роль таких генов, как *KCNQ1* — ген вольтажзависимых K-каналов, *CDKAL1* — ген белка регуляторной субъединицы циклинзависимой киназы 5, *WFS1* — ген вольфрамина, *CDKN2A/2B* — ген ингибитора циклинзависимой киназы, *PPARγ* — ген рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, генов транскрипционных факторов, регулирующих активность других генов — *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2) и *HHEX* (hematopoietically expressed homeobox), *SLC30A8* (solute carrier family 30 member 8) — ген белка ZnT8, переносящего цинк в β-клетках [3].

Многие из полученных генетических маркеров вызывают дополнительный интерес, т.к. ассоциированы со структурами, являющимися мишенями действия ряда сахароснижающих препаратов [4]. Понимание полигенного характера заболевания указывает на необходимость комплексного воздействия на различные звенья патогенеза: на нормализацию функции и состояния β-клеток, на различные механизмы снижения инсулинорезистентности и, вместе с тем, изучение генетики СД указывает

на эффективные пути и механизмы терапевтического воздействия.

Примером того, как результаты генетического тестирования четко определяют выбор сахароснижающей терапии, являются моногенные формы СД. На их долю приходится до 10% всех случаев СД у детей и подростков, однако именно эти пациенты остаются вовремя не диагностированными, что приводит к ошибкам при выборе тактики лечения. Подтверждение моногенного характера заболевания (мутации в одном единственном гене) указывает на необходимость и возможность воздействия именно на имеющиеся нарушения и в ряде случаев принципиально меняет тактику лечения. Так, мутации в генах ядерного фактора гепатоцитов 1α (*HNFI1A*) (*MODY3*) и ядерного фактора гепатоцитов 4α *HNFI4A* (*MODY1*) приводят к нарушениям секреции инсулина в результате нарушений процессов гликолиза и митохондриального метаболизма глюкозы, в результате чего β-клетка становится нечувствительной к глюкозе, но реагирует на производные сульфонилмочевины (ПСМ). Назначение небольших доз ПСМ позволяет достичь адекватного гликемического контроля у данных больных.

Подобная же ситуация наблюдается и при неонатальном СД. Дебют заболевания в первые 6 мес жизни, наличие кетоацидоза приводит к назначению инсулина пожизненно. В том случае, если в этой ситуации в качестве причины наблюдаемых нарушений установлена мутация гена *KCNJ11*, кодирующего Kir 6.2 субъединицу K_{ATP} -канала, или гена *ABCC8*, связанного с SUR1-субъединицей K_{ATP} -канала, инсулинотерапия может быть отменена, и назначение высоких доз ПСМ позволит компенсировать нарушения углеводного обмена в дальнейшем.

Наличие мутации гена гликокиназы приводит к развитию MODY 2, характеризующегося небольшим повышением гликемии натощак и не требует, как правило, медикаментозного лечения.

Роль генетических факторов в индивидуальной реакции на терапию становится все более очевидной в последние годы. Оценить терапевтический эффект лекарственного препарата в зависимости от индивидуальных генетических особенностей в ряде случаев довольно трудно. Простой моделью в этом отношении является антикоагулянт варфарин: после титрации дозы в начале лечения в дальнейшем доза препарата остается практически стабильной. Кроме того, активность ферментов и факторов свертывающей системы у каждого конкретного пациента индивидуальна, однако не изменяется с возрастом и длительностью заболевания. Эти факторы позволяют четко проанализировать зависимость эффективности терапии варфарином от особенности полиморфизма генов ферментов, связанных с метаболизмом препарата. Молекулярный анализ аллельных вариантов генов *CYP2C9* (фермент семейства цитохрома) и *VKORC1* (эпоксид редуктаза витамина K) стал первым предиктивным генетическим тестом, официально одобренным для клинического применения Комитетом FDA (Food and Drug Administration) в 2007 г. для расчета индивидуальной дозы варфарина.

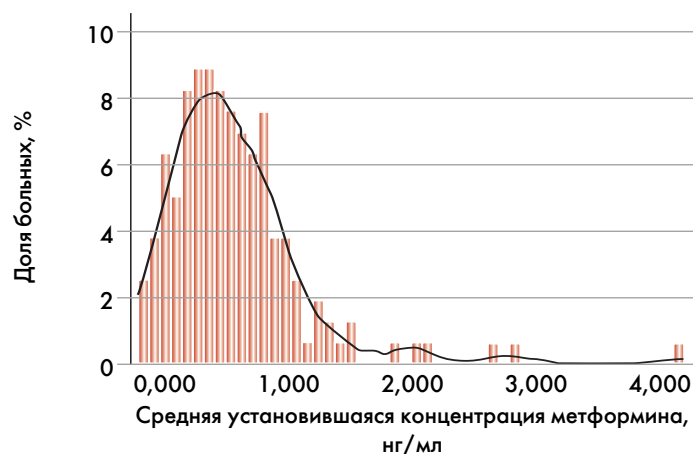


Рис. 1. Средняя концентрация метформина у 159 пациентов при приеме 1 г метформина в сутки [7].

Совсем иная ситуация может наблюдаться при назначении сахароснижающих препаратов. Сахарный диабет – прогрессирующее заболевание, и прежде всего, прогрессирует снижение функции и массы β -клеток, и этот факт не позволяет однозначно сказать, с чем связана неэффективность того или иного препарата: с генетически обусловленной индивидуальной сниженной реакцией на данный препарат или с закономерным прогрессированием заболевания. Помимо лекарственных препаратов, модификация образа жизни пациентами во многом определяет успех проводимой терапии.

Эффективность сахароснижающей терапии в зависимости от индивидуальных генетических особенностей изучалась в ходе многих широко известных клинических исследований, в том числе в исследовании Diabetes Prevention Program (DPP) [5]. У 3548 больных с высоким риском развития СД2 с помощью методики GWAS изучали взаимосвязь индивидуальных генетических особенностей с риском развития СД2 и эффективностью проводимых немедикаментозных и медикаментозных методов профилактики заболевания (с применением метформина, тиазолидиндионов). Было установлено, что определенные варианты полиморфизма *rs10811661* гена *CDKN2A/B* ассоциируются с более сохранной функцией β -клеток, и носители генотипа низкого риска лучше отвечали на терапию троглитазоном и на немедикаментозные методы лечения.

Другим крупным исследованием, в котором изучалась фармакогенетика сахароснижающих препаратов, в частности метформина и ПСМ, было исследование GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research Tayside) [6], которое проходило в Шотландии с 1997 по 2006 гг. и включало 4469 пациентов с СД2. Была создана база данных пациентов, за которыми в дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение. Результаты данного исследования будут представлены далее.

На сегодняшний день накоплены данные о SNP, ассоциированных с индивидуальными особенностями метаболизма и сахароснижающей эффективностью следующих основных сахароснижающих препаратов: метформина, ПСМ, аналоги глюкагоноподобного пептида (аГПП-1).

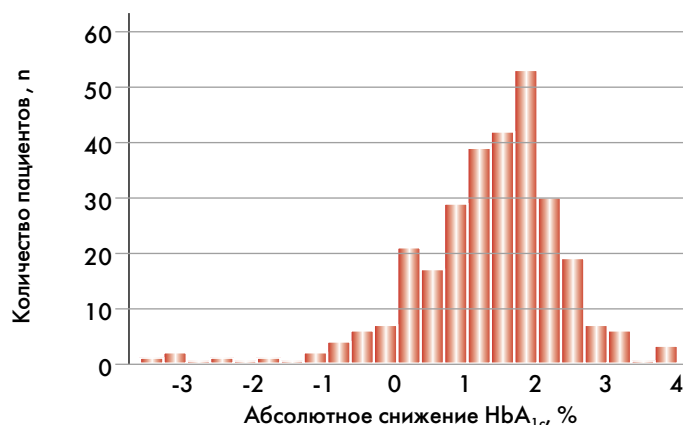


Рис. 2. Различия в снижении уровня HbA_{1c} у 290 больных СД2 (частота распределения) [7, 9].

Фармакогенетика метформина

Метаболизм метформина имеет индивидуальные особенности. Так, в проспективном клиническом исследовании было показано, что достигнутая концентрация метформина при приеме 1 г препарата в сутки значительно различалась среди пациентов (рис. 1) [7]. Различия в сахароснижающей эффективности препарата были продемонстрированы в шотландском исследовании с участием 290 пациентов с СД2 (в среднем снижение составило 1,315%; SD=1,05189, рис. 2). Существует значительная вариабельность сахароснижающего действия метформина, и нет четких клинических признаков, которые позволили бы это предвидеть [8].

Абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция метформина достаточно хорошо изучены в последние годы. Эти процессы включают: всасывание препарата через апикальную мембрану клеток кишечника с помощью плазматического мембранного моноаминного транспортера (PMAT, кодируемого геном *SLC24A4*) и катионного транспортера OCT3 (кодируемого геном *SLC22A3*). Через базолатеральную мембрану энтероцита с помощью катионного транспортера OCT1 (ген *SLC22A1*) метформин попадает в кровоток. Через портальную вену препарат проникает в печень, где с помощью тех же транспортеров OCT1 и, возможно, OCT3 поступает в гепатоцит. Здесь он и оказывает свое основное действие – уменьшает глюконеогенез и выводится в неизменном виде с помощью транспортеров MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, ген *SLC47A1*). Циркулирующий в крови метформин также захватывается почками (ренальными эпителиальными клетками) с помощью транспортеров OCT2 (ген *SLC22A2*). После фильтрации часть препарата реабсорбируется в проксимальных и дистальных почечных канальцах с помощью транспортеров OCT1 (ген *SLC22A1*) и PMAT, кодируемого геном *SLC24A4*. Транспортеры MATE1 и MATE2-K участвуют в элиминации препарата с мочой [9, 10].

Наличие генетических вариантов генов, кодирующих эти транспортеры, и может объяснять индивидуальные особенности фармакогенетики и фармакодинамики метформина.

Одними из наиболее изучаемых транспортеров и, следовательно, генами-кандидатами, определяющими терапевтический эффект метформина, являются гены органических катионных транспортеров (ОСТ). С целью изучения наличия ассоциации различных вариантов генов ОСТ *SLC22A1*, *SLC22A* и *SLC47A1* с сахароснижающим эффектом метформина было проведено клиническое исследование с участием 148 больных СД2, ранее не получавших метформин. Средний возраст составил $57,5 \pm 0,9$ лет, ИМТ — $31,5 \pm 0,4$ кг/м², HbA_{1c} — 7–12%. Исследование однонуклеотидных полиморфных маркеров данных генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Пациенты 6 мес принимали метформин. Результаты исследования показали более значимое снижение уровня HbA_{1c} у пациентов, гомозиготных по А-аллелю гена *SLC47A1rs2289669*, в сравнении с носителями G-аллеля данного гена ($p=0,059$). Пациенты, гомозиготные по А-аллелю гена *SLC47A1rs2289669*, составили 20% от всех обследованных и имели, таким образом, почти в 2 раза большее снижение HbA_{1c}, чем остальные [11].

В популяционном когортном исследовании, проведенном в Нидерландах, была поставлена цель — изучить взаимосвязь между SNP гена *SLC22A1* и сахароснижающим эффектом метформина у лиц европейской популяции [12]. В исследование было включено 102 пациента старше 55 лет из крупного проспективного когортного исследования Rotterdam Study, у которых определялся HbA_{1c} изначально и затем через 30 и 120 дней от начала терапии. Было показано, что SNP в точке *rs622342* гена *SLC22A1* ассоциируется с сахароснижающим эффектом метформина, а именно у носителей генотипа CC отмечалось на 58% более выраженное снижение HbA_{1c}, чем у носителей генотипа AA. При этом доля больных, прекративших прием метформина и начавших прием других препаратов, была больше именно среди носителей AA генотипа. Данный ген ассоциирован с активностью ОСТ1 в гепатоците и, можно предположить, что аллельные варианты AC и CC ассоциированы со снижением поступления метформина в гепатоцит, что и объясняет уменьшение сахароснижающего действия метформина [13].

Большое количество однонуклеотидных полиморфизмов генов ОСТ было идентифицировано, и показана ассоциация генов *SLC22A1*, *SLC22A* с сахароснижающим действием препарата и особенностями фармакокинетики [14, 15], однако в исследовании GoDARTS данная взаимосвязь не была подтверждена [6].

Ранее было высказано предположение, что результаты GWAS в некоторых случаях смогут помочь понять механизмы действия препаратов и предвидеть эффективность и наличие побочных действий. На основании объединенного анализа данных двух крупных исследований UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и GoDARTS были сформированы две когорты больных: 1783 и 1113 пациентов [16]. Результаты GWAS позволили идентифицировать SNP *rs11212617* рядом с геном атаксии-телеангиэктазии (*ATM*), ассоциированным

с успехом в лечении при приеме метформина. Ген *ATM* участвует в процессах ДНК репарации и контроля над клеточным циклом, а также играет роль во влиянии метформина на аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу, и изменения в этом гене, по всей видимости, влияют на гипогликемический эффект метформина. Наличие минорного аллеля С в данном полиморфизме ассоциируется с успехом в лечении и повышает данную вероятность в 1,35 раза. Полученные результаты, помимо всего прочего, подтверждают возможности GWAS в идентификации новых путей и механизмов действия лекарственных препаратов и регуляции гомеостаза глюкозы.

Фармакогенетика производных сульфонилмочевины

Метаболизм ПСМ происходит с участием ферментов системы цитохрома, а именно подсемейства CYP2C [17]. Были идентифицированы полиморфизмы гена *CYP2C9* (*rs1799853* и *rs1057910*), ассоциированные с клиренсом ПСМ. Наличие определенных гомозиготных аллелей приводит к снижению клиренса ПСМ на 25% и 84%, что сопровождается повышением концентрации препарата, более выраженным сахароснижающим эффектом и увеличивает риск гипогликемии. В исследовании Go-DARTS 6% исследуемой популяции имели генотип сниженной функции фермента цитохрома (loss of function) и в 3,4 раза чаще достигали гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 7%, на 0,5% более значимое снижение HbA_{1c} [18]. Данные о том, что генетический полиморфизм ферментов системы цитохрома может быть клинически значимым для фармакокинетики ПСМ, и его определение может иметь практическое значение для определения лиц с высоким риском гипогликемических реакций, были получены и в других исследованиях [19], однако в информационной базе данных по фармакогенетике лекарственных препаратов на сегодняшний день не существует рекомендаций по изменению дозы препарата в зависимости от индивидуальных генетических маркеров [20, 30].

Большинство генов, показавших в результате GWAS ассоциацию с СД2, были генами, связанными с функцией β-клетки. Поскольку действие ПСМ связано с активацией функции β-клетки, очевидно, что определенные генетические варианты, связанные с функцией β-клетки, будут связаны и с ответом на ПСМ. Так, носители Ala/Ala варианта в позиции 1369 гена *ABCC8* (связанного с активностью SUR1-субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов) имели на 7,7% более значимое снижение глюкозы плазмы натощак [21]. С ответом на ПСМ связан маркер *Glu23Lys* гена *KCNJ11*. Более того, в исследовании *in vitro* было показано, что определенная комбинация аллелей полиморфных маркеров генов *ABCC8* и *KCNJ11*, а именно *Lys23/Ala1369*, ассоциировалась с более выраженным эффектом гликлазида, но не глибенкламида, на K_{ATP}-каналы [22].

Влияние гена *TCF7L2* на риск развития СД связывают с его участием в регуляции секреции инсулина, в связи с чем было проведено исследование об ассоциации однонуклеотидного полиморфизма в точке *rs7903146* с ответом на ПСМ у больных СД2 [23]. В исследование было включено 189 больных СД2 с HbA_{1c} более 7%, получавших ПСМ в течение 6 мес. По результатам проведенного регрессионного анализа было показано, что именно генотип, а не возраст или длительность заболевания является предиктором неэффективного лечения. Так, Т-аллель в точке *rs7903146* значительно чаще встречалась у лиц с недостаточным ответом на ПСМ (36% и 26% соответственно, $P=0,046$, относительный риск – 1,57 (95% CI 1,01–2,45)).

В исследовании Go-DARTS было доказано наличие взаимосвязи между вариантами гена *TCF7L2* и сахароснижающим эффектом ПСМ, но не метформина [24]. В исследование был включен 901 пациент, получавший ПСМ, и 945 – метформин в течение 3–12 мес. 42% пациентов, получавших ПСМ, и 49%, получавших метформин, не достигли HbA_{1c} менее 7% в течение 1 года. При анализе полиморфизмов гена *TCF7L2 rs12255372* и *rs7903146* у больных с различным ответом на ПСМ было получено, что наличие аллельного варианта ТТ в полиморфном маркере *rs12255372* ассоциируется с меньшей эффективностью ПСМ (95% CI 1,23–3,06; $P=0,005$).

Фармакогенетика агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АГПП-1)

Результаты GWAS позволили выявить несколько генетических маркеров, ассоциирующихся с различными клиническими эффектами АГПП-1. В Кохрановском мета-анализе по применению АГПП-1 у больных СД2 были собраны результаты 17 рандомизированных клинических исследований с общим количеством участников 7000 [25]. В среднем, снижение HbA_{1c} наблюдалось на 1% во всех исследованиях, однако отмечалось, что некоторые пациенты не отвечали на терапию АГПП-1. Недавно проведенный UKABCD аудит агонистов ГПП-1 показал, что 30% пациентов демонстрируют отсутствие снижения HbA_{1c} . Одним из параметров, ассоциированных с этим, является длительность СД.

За счет влияния инкретиннов на β -клетку обеспечивается 70% постпрандиальной секреции инсулина. Однако было показано, что инкретиновый эффект снижен как у больных СД2, так и на стадии НТГ на 30–70%. Это может происходить за счет следующих механизмов: снижения секреторной способности β -клеток, снижения уровня ГПП-1 и глюкозо-зависимого инсулинотропного пептида, а также нарушения влияния инкретиннов на β -клетку – «инкретинорезистентностью». Существует ряд доказательств последнего, а именно, что действие ГИП и ГПП-1 на первую фазу секреции инсулина снижено как при в/в введении, так и при гипергликемическом клэмп не только при СД2, но уже на стадии НТГ, и даже у лиц с семейным анамнезом СД2. Изучение возможных механизмов и причин резистентности β -клеток

к ГПП-1 вызывает несомненный интерес. Одним из методов, позволяющих оценить влияние ГПП-1 на секрецию инсулина, является модифицированный гипергликемический клэмп с дополнительным введением ГПП-1 и болюса аргинина в конце. Результаты анализа показали, что резистентность β -клеток в ответ на ГПП-1 ассоциируется с наличием гипергликемий и полиморфизмом некоторых генов: *TCF7L2* (полиморфный маркер *rs7903146*), гена вольфрамина – *WFS1*. Мутации же гена *KCNQ1* ассоциировались с нарушением секреции ГПП-1, но с нормальной секрецией инсулина в ответ на ГПП-1 [26]. Авторами также была высказана мысль, что генетические детерминанты могут быть более значимыми в условиях гипергликемии. Все это может иметь клиническое значение при выборе сахароснижающей терапии, а также влиять на тактику лечения (возможно: инсулинотерапия до назначения аналогов ГПП-1 повышает чувствительность β -клеток к последним).

Фармакогенетика тиазолидиндионов

Тиазолидиндионы являются активными высоко-селективными агонистами рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом γ (PPAR- γ – peroxisome proliferator activated receptor). Данный рецептор является ядерным белком, активирующим транскрипцию ряда генов, участвующих прежде всего в процессах роста и дифференцировки адипоцитов. Они также стимулируют экспрессию генов, ответственных за продукцию транспортеров глюкозы (GLUT1 и GLUT4). Таким образом, действие препаратов направлено на повышение чувствительности тканей к действию инсулина.

Было установлено наличие нескольких полиморфизмов гена *PPARG*, ассоциированных с эффективностью действия троглитазона [27]. Вместе с тем, на действие препаратов могут оказывать влияние и функциональная активность ко-факторов рецепторов PPAR- γ (прежде всего ретиноидного α -рецептора), а также возможно взаимодействие между различными генами.

Тиазолидиндионы способны влиять на ряд ферментов, регулирующих метаболизм жиров в печени, что в редких случаях является причиной гепатотоксического действия препаратов. Ведется поиск генетических маркеров, позволяющих выделить лиц с повышенным риском данного побочного действия препаратов [28, 29].

Концепция персонализированной медицины предполагает анализ различных предикторов течения заболевания: клинических, биохимических, генетических. По мере того, как будет увеличиваться число подтвержденных корреляций между генетическими маркерами и клиническими признаками, оценка индивидуального генома человека будет более информативна. Разработка системы фармакогенетического тестирования позволит разработать оптимальную индивидуальную стратегию лечения, выбрать эффективный препарат, режим дозирования, что уменьшит риск нежелательных побочных реакций, повысит эффективность лечения и в целом

снизит стоимость проводимой терапии. Снижение риска нежелательных побочных реакций и индивидуальный подход к терапии, несомненно, повысят приверженность пациентов проводимому лечению.

Генетические исследования при СД2 в дальнейшем будут направлены на прогнозирование риска развития заболевания и его осложнений, изучение взаимодействия факторов внешней среды и генетической предрасположенности и, конечно же, на изучение возможных путей повышения эффективности проводимого лечения [31]. Полученная информация, несомненно, будет полезна как для врача, так и для пациента, так как позволит прогнозировать риск заболевания еще до появления

клинических симптомов, что повысит эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией данной рукописи.

Поисково-аналитическая работа по подготовке статьи проведена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект №14-25-00181).

Список литературы

1. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Н-Л; 2009. [Geneticheskiy passport — osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny. Ed. by V.S. Baranov. Saint Petersburg: N-L; 2009.]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. // Терапевтический архив. — 2014. — №10 — С. 4-9. [Dedov II, Shestakova MV. Personalized therapy for diabetes mellitus: the path from disease to the patient. Ter. Arkh. 2014;(10):4-9].
3. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 16. — №4 — С. 11-16. [Bondar' IA, Shabel'nikova OJ. Genetic framework of type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2013;16(4):11-16.] doi: 10.14341/DM2013411-16
4. Pollastro C, Ziviello C, Costa V, Ciccocioppa A. Pharmacogenomics of Drug Response in Type 2 Diabetes: Toward the Definition of Tailored Therapies? PPAR Res. 2015;2015:415149. doi: 10.1155/2015/415149
5. Moore AF, Jablonski KA, McAteer JB, et al. Extension of type 2 diabetes genome-wide association scan results in the diabetes prevention program. Diabetes. 2008;57(9):2503-2510. doi: 10.2337/db08-0284
6. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. Diabetes. 2009;58(6):1434-1439. doi: 10.2337/db08-0896
7. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(12):837-850. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834c0010
8. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. Diabetes Care. 2012;35(2):446-454. doi: 10.2337/dc11-1465
9. Gloyn AL, McCarthy ML. Genetics in Diabetes. Type 2 Diabetes and Related Traits. Front Diabetes. Basel: Karger; 2014. doi:10.1159/000362475
10. DeGorter MK, Xia CQ, Yang JJ, Kim RB. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52:249-273. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529
11. Tkac I, Klimcakova L, Javorsky M, et al. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013;15(2):189-191. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01691.x
12. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, et al. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. Pharmacogenomics J. 2009;9(4):242-247. doi: 10.1038/tpj.2009.15
13. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 2011;50(2):81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000
14. Christensen MM, Pedersen RS, Stage TB, et al. A gene-gene interaction between polymorphisms in the OCT2 and MATE1 genes influences the renal clearance of metformin. Pharmacogenet Genomics. 2013;23(10):526-534. doi: 10.1097/FPC.0b013e328364a57d
15. Stocker SL, Morrissey KM, Yee SW, et al. The effect of novel promoter variants in MATE1 and MATE2 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. Clin Pharmacol Ther. 2013;93(2):186-194. doi: 10.1038/clpt.2012.210
16. GoDarts, Group UDPS, Wellcome Trust Case Control C, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. Nat Genet. 2011;43(2):117-120. doi: 10.1038/ng.735
17. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006;72(2):148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2005.09.019
18. Zhou K, Donnelly L, Burch L, et al. Loss-of-Function CYP2C9 Variants Improve Therapeutic Response to Sulfonylureas in Type 2 Diabetes: A Go-DARTS Study. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(1):52-56. doi: 10.1038/clpt.2009.176
19. Swen JJ, Wessels JA, Krabben A, et al. Effect of CYP2C9 polymorphisms on prescribed dose and time-to-stable dose of sulfonylureas in primary care patients with Type 2 diabetes mellitus. Pharmacogenomics. 2010;11(11):1517-1523. doi: 10.2217/pgs.10.121
20. The Pharmacogenomics Knowledge Base [internet]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/drug>
21. Feng Y, Mao G, Ren X, et al. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2008;31(10):1939-1944. doi: 10.2337/dc07-2248
22. Hamming KS, Soliman D, Maternisz LC, et al. Coexpression of the type 2 diabetes susceptibility gene variants KCNJ11 E23K and ABCC8 S1369A alter the ATP and sulfonylurea sensitivities of the ATP-sensitive K(+) channel. Diabetes. 2009;58(10):2419-2424. doi: 10.2337/db09-0143
23. Holstein A, Hahn M, Korner A, et al. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. BMC Med Genet. 2011;12:30. doi: 10.1186/1471-2350-12-30
24. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, et al. Variation in TCF7L2 Influences Therapeutic Response to Sulfonylureas: A GoDARTS Study. Diabetes. 2007;56(8):2178-2182. doi: 10.2337/db07-0440
25. Shyangdan DS, Royle P, Clar C et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD006423. doi: 10.1002/14651858.CD006423.pub2
26. Herzberg-Schafer S, Heni M, Stefan N, et al. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. Diabetes Obes Metab. 2012;14 Suppl 3:85-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01648.x
27. Wolford JK, Yeatts KA, Dhanjal SK, et al. Sequence Variation in PPARG May Underlie Differential Response to Troglitazone. Diabetes. 2005;54(11):3319-3325. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3319
28. Pan H-J, Reifsnnyder P, Vance DE, et al. Pharmacogenetic Analysis of Rosiglitazone-Induced Hepatosteatosis in New Mouse Models of Type 2 Diabetes. Diabetes. 2005;54(6):1854-1862. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1854
29. Jacobs RL, Devlin C, Tabas I, Vance DE. Targeted deletion of hepatic CTP:phosphocholine cytidyltransferase alpha in mice decreases plasma high density and very low density lipoproteins. J Biol Chem. 2004;279(45):47402-47410. doi: 10.1074/jbc.M404027200
30. Holstein A, Plaschke A, Plak M, et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. Br J Clin Pharmacol. 2005;60(1):103-106. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02379.x
31. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики

сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №2 – С. 10-19. [Dedov II, Smirnova OM, Kononenko IV. Significance of the results of genome-wide

association studies for primary prevention of type 2 diabetes mellitus and its complications. Personalised approach. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):10-19.] doi: 10.14341/DM2014210-19

Кононенко Ирина Владимировна	к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ «Эндокринологический научный центр», доцент кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация E-mail: shakhtarina@bk.ru
Майоров Александр Юрьевич	д.м.н., зав. отделением программного обучения и лечения, ФГБУ «Эндокринологический научный центр», доцент кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация
Кокшарова Екатерина Олеговна	клинический аспирант, ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Российская Федерация
Шестакова Марина Владимировна	член-корр. РАН, директор Института диабета, ФГБУ «Эндокринологический научный центр», заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация
