

ПЕРСониФИЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА С ПОЗИЦИИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ (ОБЗОР)

Ю. А. Сорокина, Л. В. Ловцова, О. В. Занозина¹

В обзоре отражены основные направления фармакогенетических исследований применения метформина у больных сахарным диабетом 2 типа. Приведены результаты изучения полиморфизмов генов белков, участвующих в фармакокинетике препарата, а также сделаны предположения относительно других генов, которые могут обуславливать особенности фармакодинамики препарата.

Ключевые слова: фармакогенетика; персонификация; метформин; фармакокинетика; фармакодинамика.

Активное исследование генотипа в связи с возможностью прогнозирования действия определённых препаратов насчитывает около 10 лет. В последнее время приняты определенные усилия в этом направлении и наряду с известными генотипами выявляются новые гены-кандидаты, модификации которых можно связать с эффективностью или неудачей при использовании тех или иных препаратов.

Препаратом выбора для инициации терапии больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) считают метформин. Основным механизмом действия (препарат из группы бигуанидов, повышающий печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию) является снижение продукции глюкозы печенью, повышение захвата глюкозы мышцами и жировой тканью путем усиления связывания инсулина с рецепторами и повышения активности транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4. Снижение уровня гликированного гемоглобина в результате применения метформина наблюдается в пределах 1 – 2 % [1, 3].

22 ноября 2010 г. в журнале “The Year in Diabetes and Obesity” была опубликована статья Liana K. Billings и Jose C. Florez “The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS?”, в которой была обобщена информация о генах, различным образом связанных с развитием СД2 [12].

К 2011 г. появилась сводная информация о возможных генах-кандидатах, ответственных за эффективность пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), в частности, метформина (рис. 1). В обширном исследовании GoDARTS (5 386 пациентов с СД2) с помощью GCTA метода (картирование генов) было выявлено, что особенности фармакологического ответа на метформин являются наследственным признаком и могут варьировать в зависимости от генотипа локуса гена атаксии-телеангиэктазии (ATM) [58].

В настоящее время всё больший интерес вызывают полиморфизм генов, участвующих как в фармакокинетике, так и в фармакодинамике пероральных сахароснижающих препаратов [21]. Однако многие исследователи отмечают высокую вероятность влияния и других генов,

таких, как, например, фактор транскрипции гепатоцитов 4-α [24]. В связи с этим поиск новых регуляторных и других генов-мишеней и их полиморфизма, отвечающих за эффективность ПССП, остаётся актуальной проблемой.

Особый интерес, как видно из диаграммы, представляет фармакогенетическое исследование применения метформина из-за того, что данный препарат используется в медицинской практике более полувека и является первым этапом медикаментозной терапии СД2. Эффект метформина зависит от всасывания, транспортировки, распределения и выведения вещества. При этом существуют различия по поводу влияния полиморфизма транспортеров органических катионов (ОСТ1 и ОСТ2) на сахароснижающий эффект метформина. В одном из исследований установлено 4 полиморфизма гена SLC22A1, кодирующего ОСТ1, для одного из которых выявлена ассоциация с наиболее эффективным снижением уровня гликированного гемоглобина. В азиатской популяции ОСТ1 не играет такую важную роль, как в европейской, поэтому этническая принадлежность пациента может внести свой вклад в изменение фармакокинетики, а значит, и фармакодинамики препарата. Другие белки — MATE1 и MATE2 — также могут влиять на эффект метформина за счет уменьшения выделения из организма. Выявленные варианты полиморфизма MATE1 и MATE2 ассоциированы с увеличением эффекта метформина вдвое ($r^2 = 0,8$). Однако при недостаточности экспрессии гена-переносчика ОСТ1 выявленные варианты полиморфизма MATE1 и MATE2 не оказывают должного позитивного эффекта (рис. 2) [33].

В связи с тем, что молекула метформина не подвергается метаболизму в организме пациента, особенности фармакокинетики, такие как AUC, почечный клиренс и т. д., становятся целью изучения (таблица).

Одно из новейших исследований посвящено изучению влияния полиморфизма rs4523977 гена HAP-1 (протеин, ассоциированный с хореей Гантингтона) на уровень снижения гликированного гемоглобина под влиянием метформина в течение 1 года. При наличии GG генотипа данного гена гликированный гемоглобин снижается менее эффективно, чем при его гетерозиготном (GA) состоянии. Также была выявлена связь между полиморфизмом rs10194115 гена TTC7A, также известного как GIDID; MINAT (tetratricopeptide repeat domain 7A — ко-

¹ ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, 603005, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

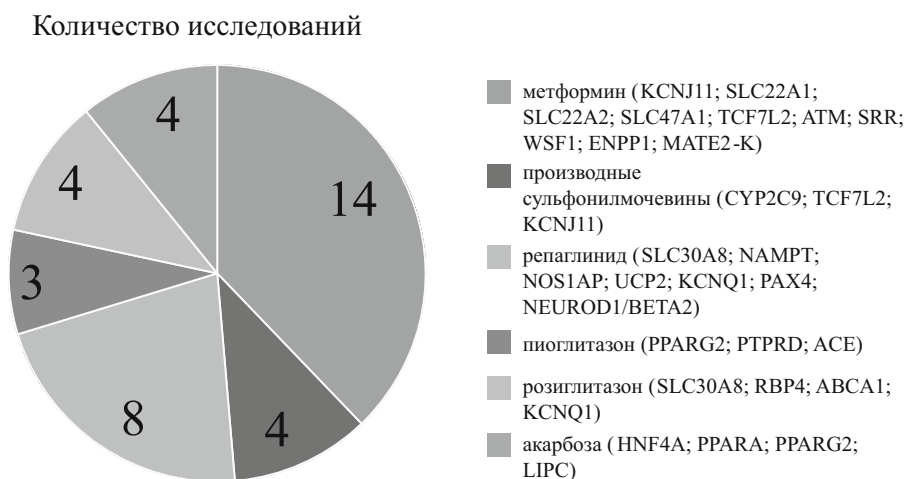


Рис. 1. Сводная диаграмма данных о генах-кандидатах, участвующих в фармакокинетике, фармакодинамике соответствующих препаратов (адаптировано из [21]).

дирует синтез протеина с тетрапептидными повторами, который необходим для нормального развития слизистой кишечника) и эффектом метформина. Носители TT-генотипа достигали в большинстве случаев целевых значений HbA_{1c}, в то время как носители GT и GG генотипов не достигали [31].

Однако не только естественный фенотип пациента может влиять на эффективность того или иного препарата, но и лекарственное взаимодействие оказывает эффект, который может оказаться терапевтически значимым.

К 2015 г. количество генов-кандидатов увеличилось, а также увеличилось число проводимых исследований. В частности, появились сведения о роли однонуклеотидных полиморфизмов генов эндотелиальной синтазы оксида азота, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы и белка p53 в патогенезе и прогрессировании СД2. Таким образом данные гены могут служить не только мишенями для препаратов, но и формировать специфический фармакологический ответ с большей или меньшей выраженностью. Однако до сих пор остается неизвестным, какие гены и их полиморфизм вносят больший вклад в формировании

фенотипа “ответа” или “провала”. Особенно важно предварительное определение такого фенотипа потому, что при СД2 пероральная сахароснижающая терапия является пожизненной, что формирует ряд требований к эффектам, как антигипергликемическим, так и плейотропным. Данные эффекты, вероятно, могут различаться у носителей того или иного полиморфного гена или их сочетаний, что может сказаться на успехе терапии в целом.

Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS). Полиморфизм промотора C786T

Существует ряд полиморфизмов гена, кодирующего eNOS, часть из которых связана с изменением в плазме крови количества NO [55]: замещение гуанина тимидином в 894 позиции в экзоне 7 (894G>T полиморфизм), связанный с уменьшением базального производства NO [52]; полиморфизм в промоторе 786T>C приводит к значительному сокращению количества самого фермента eNOS [37].

Ввиду того, что в геноме млекопитающих 3 гена кодируют 3 разных подтипа NOS, которые ответственны за ферментативное превращение L-аргинина в оксид азота в

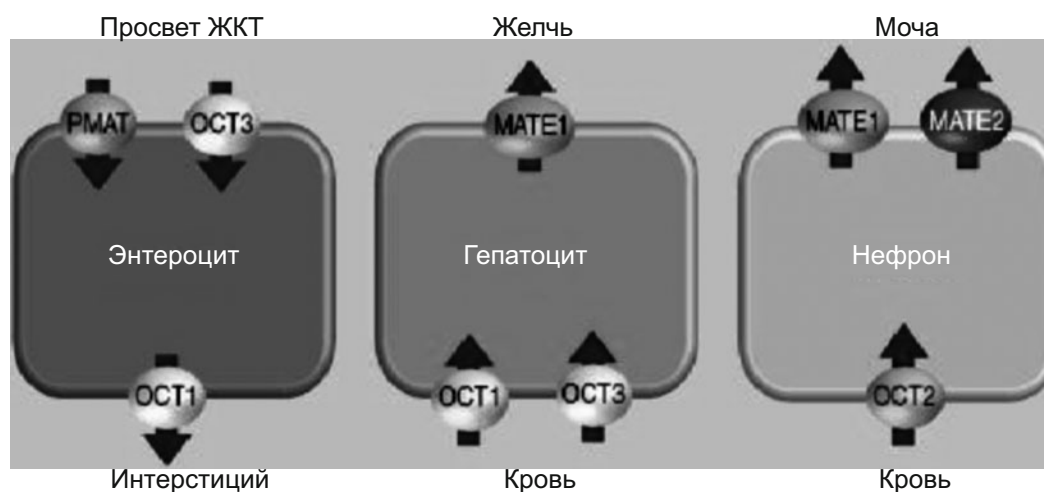


Рис. 2. Транспортёры метформина в кишечнике, печени и почках.

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов, участвующих в фармакокинетике метформина

Идентификация ОНП	ДНК	Полиморфизм	Влияние на эффективность терапии
SLC22A1 (OCT1) транспортер органических катионов 1			
	-43T>G		ассоциирован с лучшим ответом на метформин [40]
rs12208357	181C>T	R61C	увеличение <i>AUC</i> метформина, более высокая C_{max} , ниже объем распределения [50], меньше побочных эффектов [41], увеличенный почечный клиренс [50], отсутствие ассоциации с ответом на метформин [57], меньший эффект метформина на уровень гликированного гемоглобина [19]
rs683369	480G>C	L160F	недостаточная эффективность метформина [27]
rs34130495	1201G>A	G401S	увеличение <i>AUC</i> метформина, более высокая C_{max} , ниже объем распределения [42], меньше побочных эффектов [41], увеличенный почечный клиренс [50], отсутствие ассоциации с ответом на метформин [57], меньший эффект метформина на уровень гликированного гемоглобина [19]
rs72552763	1365GAT>del	420del	увеличение <i>AUC</i> метформина, более высокая C_{max} , ниже объем распределения [50], меньше побочных эффектов [41], увеличенный почечный клиренс [50], отсутствие ассоциации с ответом на метформин [57], меньший эффект метформина на уровень гликированного гемоглобина [19]
rs34059508	1393G>A, 1393G>C	G465R	меньше побочных эффектов [41], увеличенный почечный клиренс [50], отсутствие ассоциации с ответом на метформин [57], меньший эффект метформина на уровень гликированного гемоглобина [19]
rs628031	1222A>G	M408V	отсутствие эффекта метформина [40], меньше побочных эффектов [47]
rs622342	интрон		меньший эффект на гликированный гемоглобин [10, 19], падение концентрации метформина в крови [19], неэффективность при профилактике СД2 [27]
rs461473	интрон		повышенный эффект метформина на уровень гликированного гемоглобина [19]
rs36056065	8 bp инсерция		меньше побочных эффектов [47]
SLC22A2 (OCT2) транспортер органических катионов 2			
	495A>G	M165I	изменение функции транспортера <i>in vitro</i> ; отсутствие изменения транспорта <i>in vivo</i> [15]
	596C>T	T199I	уменьшенный почечный клиренс и более высокая C_{max} [43]
	602C>T	T201M	сниженный почечный клиренс и более высокая C_{max} [43]
rs316019	808G>T	A270S	сниженный транспорт <i>in vitro</i> ; нет эффекта на транспорт метформина [15]; сниженный почечный клиренс метформина и более высокая C_{max} [43]; сниженный почечный клиренс и более высокая C_{max} [43]; увеличенный почечный клиренс [54]; нет ассоциации с ответом на метформин и с его уровнем в крови [19]; нет ассоциации со способностью предупреждения диабета [27]; увеличенный почечный клиренс у здоровых добровольцев гомозигот по MATE1 G.-66TC [19]
rs8177516	1198C>T	A400C	измененная функция транспортера <i>in vitro</i> ; не влияет на транспорт метформина <i>in vivo</i> [15]
	1294A>C	K432G	измененная функция транспортера <i>in vitro</i> ; не влияет на транспорт метформина <i>in vivo</i> [15]
rs662301	интрон		предотвращение СД2 [27]
SLC22A3 (OCT3) транспортер органических катионов 3			
rs8187715		T44M	увеличенный захват метформина энтероцитами <i>in vitro</i> [17]
rs8187717		A116S	сниженный захват метформина энтероцитами <i>in vitro</i> [17]
rs8187725		T400I	сниженный захват метформина энтероцитами <i>in vitro</i> [17]
SLC47A1 (MATE1) универсальный транспортер лекарственных препаратов и токсинов			
rs2289669	интрон		более эффективное снижение уровня гликированного гемоглобина [10], нет ассоциаций уровня метформина с его побочными эффектами и его влиянием на уровень гликированного гемоглобина [19]
rs8065082	интрон		лучшая профилактика СД2 [27]
rs2252281	g.-66T>C		сниженная активность промотера гена MATE1, улучшенный эффект метформина по данным глюкозотолерантного теста [45], нет ассоциации между уровнем метформина и его влиянием на концентрацию гликированного гемоглобина [19], при наличии ОНП OCT2 A270S повышает почечный клиренс метформина [19]
rs111060521	28G>T	V10L	нормальная функция транспортера <i>in vitro</i> [28]
rs111060524	191G>A	G64D	сниженная функция транспортера <i>in vitro</i> [15], не влияет на фармакокинетику <i>in vivo</i> [18]

	373C>T	L125F	сниженная функция транспортера <i>in vitro</i> [15], не влияет на фармакокинетику <i>in vivo</i> [49]
rs35790011	1012G>A	V338I	сниженная функция транспортера <i>in vitro</i> [15]
	1438G>A	V480M	сниженная функция транспортера <i>in vitro</i> [15]
rs35395280	1490G>C	C497S	сниженная функция транспортера <i>in vitro</i> [15]
	1557G>C	Q519H	нормальная функция транспортера <i>in vitro</i> [15]
rs111060527	983A>C	D328A	не влияет на фармакокинетику метформина <i>in vivo</i> [49]
rs2289669/rs8065082	интрон		более эффективное действие метформина [10], не влияет на уровень снижения гликированного гемоглобина [19], высокая эффективность профилактики СД2 [27]
SLC47A2 (MATE2-K)			
rs12943590	g.-130G>A	n/a	повышенная активность промотера гена MATE2-K [18], низкая эффективность метформина ввиду повышенного почечного клиренса [18], менее выражены побочные эффекты [45]
PMT5634	485C>T	P162L	уменьшенный почечный клиренс метформина и синтез переносчика MATE2-K <i>in vitro</i> [18]
rs111060532	632_633GC>TT	G211V	уменьшенная функция транспортера <i>in vitro</i> [10]; нет влияния на фармакокинетику <i>in vivo</i> [49]
rs34399035	1177G>A	G393R	уменьшенный почечный клиренс метформина и синтез переносчика MATE2-K <i>in vitro</i> [18], нет ассоциаций между полиморфизмом, уровнем метформина в крови и его сахароснижающим эффектом [19]

различных клетках под влиянием разных стимулов, роль каждого из генов должна быть определена. Выключение гена эндотелиальной синтазы оксида азота в эксперименте на грызунах приводит к резкому повышению сосудистого тонуса, нарушению захвата глюкозы периферическими тканями, так как доказано, что утилизация глюкозы NO-зависима, в то время как блокада индуцируемой и нейрональной NOS существенно не влияет на артериальное давление, инсулинорезистентность и углеводный обмен [30, 44]. Промотор гена eNOS содержит несколько доменов, то есть может регулироваться рядом факторов транскрипции. Полиморфизмы гена eNOS определены в 11 местах, 8 из которых выступают в качестве возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изученными являются полиморфизм 4a/b интрона, полиморфизм G894T (Glu298Asp) 7-го экзона и полиморфизм C786T (rs 2070744) промотера гена eNOS [4]. Полиморфизм G894T имеет различное значение в зависимости от этнической принадлежности пациента (азиаты и европейцы) и имеет неоднозначный характер, в то время как нет функциональных различий ОНП C786T для разных этнических групп. Тем не менее в некоторых исследованиях была выявлена строгая ассоциация генотипа гомозиготы по аллели T с инсулинорезистентностью у пациентов с СД2 типа и кардиомипатиями среди европейцев [51] и японцев [29], и с повышенным уровнем глюкозы в крови у жителей Саудовской Аравии [7].

Эксперименты, проведенные на грызунах, показали, что полученная вследствие 3 мес высококалорийной диеты инсулинорезистентность у животных нарушает фосфорилирование — активацию — eNOS. Более того, инсулинорезистентность формирует “метаболическую память”, и активность эндотелиальной синтазы оксида азота не восстанавливается даже через 6 мес низкокалорийной диеты при условии нормализации липидного профиля [46]. У животных в эксперименте с нефосфорилируемой (неактивируемой) модификацией гена eNOS наблюдалась пониженная продукция NO, ожирение, ин-

сулинорезистентность в сочетании с гиперинсулинемией [35].

В опытах на грызунах с экспериментальным диабетом метформин активирует АМФК (АМФ-активируемую протеинкиназу), что приводит к увеличению фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота, повышению продукции NO, что в конечном итоге приводит к компенсации эндотелиальной дисфункции [14, 16, 26]. Также известно, что метформин является структурным аналогом асимметричного диметиларгинина (АДМА), который подавляет выработку NO и по механизму конкурентного ингибирования не допускает образования неактивного комплекса “синтаза оксида азота — АДМА” [11], одновременно повышая активность фермента.

8-Оксогуанин-ДНК-гликозилаза (hOGG1). Полиморфизм C977G (Ser326Cys)

Генотоксический эффект окислительного стресса при диабете доказан в обширном исследовании, свидетельствующем о том, что повреждение генетического материала у пациентов с СД2 более значительно, чем при сахарном диабете 1 типа (СД1) [38]. Наиболее информативным показателем повреждения ДНК считается 8-оксогуанин, устранение которого находится в прямой зависимости от функционирования системы репарации, представителем которой является 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза (hOGG1 1 α в ядре, 1 β в митохондриях). Будучи невырезанным, 8-оксогуанин вызывает трансверсии мтДНК и нарушает функционирование дыхательной цепи, что приводит к генерации свободных радикалов.

Было доказано, что hOGG1 играет ключевую роль в устранении повреждений мтДНК вследствие митохондриального стресса, вызванного высоким содержанием свободных жирных кислот, что в свою очередь приводит к фосфорилированию IRS-1 (субстрат-инсулинового рецептора-1), далее фосфорилированию Akt2 (RAC-бета серии/треониновая протеинкиназа (продукт гена akt2)), что в конечном счете улучшает перемещение ГЛЮТ-4 на

плазматическую мембрану и обеспечивает утилизацию глюкозы клетками [56].

В исследованиях показана строгая ассоциация полиморфизма C977G (Ser326Cys), частности аллелю G (Cys), с инсулинорезистентностью (ИР) у пациентов с предиабетом [53], повышенными показателями ИМТ и уровнем глюкозы крови [25].

Ввиду предположения, что ОНП hOGG1 rs1052133 вовлечен в развитие ИР, эффективность применения метформина, как препарата, нацеленного на устранение резистентности к инсулину, вероятно, будет варьировать.

Согласно исследованиям “метформин-положительным” гаплотипом данного ОНП является CG (гетерозигота), так как у данных представителей наблюдается наиболее выраженное снижение показателей гликемии [2].

Полиморфизм TP53 C215G (Pro72Arg)

Ген TP53 и кодируемый им белок p53 вовлечены в регуляцию клеточного ответа на стрессорные воздействия путем остановки клеточного цикла в контрольных точках для осуществления репарации ДНК, либо индукции апоптоза в случае невозможности устранения ее повреждений [6, 9]. Утрата функции гена p53 наблюдается практически в каждом случае злокачественных заболеваний, а недостаточность его экспрессии приводит к развитию опухолей [5].

Полиморфизм кодона 72 (Arg72Pro, rs1042522) связан с инсулинорезистентностью и массой тела пациентов с СД2 [12]. Показано, что G-аллель (Arg) полиморфизма белка p53 (rs1042522) ассоциирована с более высоким риском СД2 типа у 55521 европейцев [13]. В другом исследовании выявлена ассоциация между полиморфизмом p53 и СД2, но зависимости от аллелей не обнаружено [23]. Обширное исследование, проведенное на более чем 2000 пациентов с 222 генами-кандидатами, которые увеличивают риск возникновения СД2, показало, что полиморфизм гена TP53 является одним из 3 генов-кандидатов с большой статистической значимостью [22].

Врожденный гиперинсулинизм, вызванный мутацией глюкокиназы, ассоциирован с апоптозом бета-клетки поджелудочной железы. Генетически измененная активность глюкокиназы повышает активность супрессорного белка p53. Терапия аналогами ГПП-1 или делеция p53 останавливает гибель бета-клеток в результате активации глюкокиназы. Но только терапия инкретиномиметиками способна сохранить функцию бета-клетки. Можно сделать предположение, что повреждение ДНК и измененная активность белка p53 играют ключевую роль в развитии гиперинсулинемии и гипергликемии при СД2 [48]. Также было выявлено, что полиморфизм TP53 совместно с полиморфизмом ядерного фактора репарации 1 увеличивают риск СД2 в 3 раза [39].

Как известно, метформин реализует свои эффекты через активацию АМФК, угнетение которой наблюдается при метаболическом синдроме, сахарном диабете и раке. В свою очередь АМФК регулирует экспрессию белка p53. Нарушенная регуляция приводит к последствиям, развивающимся по 2 путям — злокачественный рост либо апоптоз клеток, что является причиной недостаточности бета-клеток, а значит, и прогрессирования СД2 [32].

Таким образом, метформин предотвращает апоптоз клеток инсулинового аппарата, по-видимому, через увеличение экспрессии белка p53.

При изучении связи СД2 с модификацией генов выявлено, что у субъектов с СД2 четко выражено снижение активности синтазы оксида азота и белка p53, значительно снижен уровень оксида азота [8]. Результаты этого исследования еще раз доказывают связь генов и метаболических нарушений при СД2. В дальнейшем было неоднократно показано, что снижение уровня белка p53 и полиморфизм TP53 неразрывно связаны с возникновением инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе и СД2 [20, 34, 36].

Следовательно, эффективность метформина, как препарата, снижающего инсулинорезистентность, может варьировать в зависимости от гаплотипа ОНП rs1042522 белка p53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка значения ОНП генов, непосредственно не связанных с фармакокинетикой и фармакодинамикой сахароснижающих препаратов, в частности, метформина, для прогнозирования эффективности терапии ограничивается единичными исследованиями, вызывает особые затруднения, в том числе в интерпретации результатов из этнической, гендерной принадлежности и других интерферирующих факторов.

Из рассмотренных данных многочисленных исследований следует вывод о том, что необходимо критически подходить к обилию информации в области фармакогенетических изысканий для объективного прогнозирования клинических исходов. В связи с этим следует изучать как ассоциированные непосредственно с СД2, так и полиморфные гены, участвующие в лекарственных взаимодействиях и формирующие специфический фармакологический ответ, а также другие гены, обуславливающие особенности метаболических процессов, вероятно, ответственные за плейотропные эффекты препарата. Поскольку метформин является препаратом “первой линии” и назначается обширной категории пациентов при условии переносимости в терапевтических дозах, необходимо изучить все особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата, в том числе и с позиции фармакогенетики, что позволит не только обеспечить оптимальный индивидуальный подход к схеме терапии в соответствии с определенным фенотипом “провала” или “ответа”, но и создать предпосылки к формированию и обоснованию новых схем терапии с применением фиксированных комбинаций уже существующих средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, И. И. Дедов, М. В. Шестакова (ред.), ФГБУ ЭНЦ, Москва (2013).
2. Л. М. Берштейн, Д. А. Васильев, А. Г. Иевлева и др., *Сахарный диабет*, № 1, 21 – 28 (2014).
3. Е. Н. Кравчук, М. М. Галагудза, *Сахарный диабет*, № 1, 5 – 14 (2013).
4. А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов, Я. М. Лутай и др., *Укр. мед. часопис*, № 4 (66), 20 – 23 (2008).

5. П. М. Чумаков, *Вестник биол. химии*, № 47, 3 – 52 (2007).
6. S. Adimoolam, J. M. Ford, *DNA Repair*, **2**(9), 947 – 954 (2003).
7. K. M. Alkharfy, N. M. Al-Daghri, O. S. Al-Attas, et al., *Endocr. J.*, **59**(3), 253 – 263 (2012).
8. N. Alvarado-Vásquez, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **23**(7), 559 – 566 (2007).
9. S. Banin, L. Moyal, S. Shieh, *Science*, **281**, 1674 – 1677 (1998).
10. M. L. Becker, L. E. Visser, R.H. van Schaik, et al., *Pharmacogenomics J.*, **9**(4), 242 – 247 (2009).
11. W. H. Jr Bestermann, *Cardiorenal Med.*, **1**(4), 211 – 219 (2011).
12. A. R. Bonfigli, *Acta Diabetol.*, **50**(3), 429 – 436 (2013).
13. K. S. Burgdorf, *PLoS One*, **20**(6), (2011); [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024396/> (дата обращения 20.11.2013).
14. X. Cao, H. Li, Huiren Tao, et al., *Endocrinology*, **154**, 3680 – 3689 (2013).
15. Y. Chen, S. Li, C. Brown, et al., *Pharmacogenet. Genomics*, **19**(7), 497 – 504 (2009).
16. H. Chen, Jie Li, Ou Yang, *Oncology Let.*, **9**, 1149 – 1153 (2015).
17. L. Chen, C. Honq, C. E. Chen, et al., *Pharmacogenomics J.*, **13**(2), 110 – 120 (2013).
18. J. H. Choi, S. W. Yee, A. H. Ramirez, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **90**(5), 674 – 684 (2011).
19. M. M. Christensen, C. Brasch-Andersen, H. Green, et al., *Pharmacogenet. Genomics*, **21**(12), 837 – 850 (2011).
20. Y. Dincer, *Clin. Invest. Med.*, **32**(4), 266 – 270 (2009).
21. A. Emami-Riedmaier, E. Schaeffeler, A. T. Nies, et al., *J. Intern. Med.*, **277**, 235 – 247 (2015).
22. K. J. Gaulton, *Diabetes*, **11**, 3136 – 3144 (2008).
23. F. Gloria-Bottini, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **3**, 4 – 7 (2011).
24. S. Goswami, S. W. Yee, S. Stocker, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **96**(3), 370 – 379 (2014).
25. M. Hara, K. Nakamura, H. Nanri, et al., *J. Epidemiol.*, **24**(5), 379 – 384 (2014).
26. D. Hatoum, E. M. McGowan, *BioMed Res. International* (2015); Article ID 548436. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/548436>.
27. K. A. Jablonski, J. B. McAteer, P. I. de Bakker, et al., *Diabetes*, **59**(10), 2672 – 2681 (2010).
28. M. Kajiwara, T. Terada, K. Ogasawara, et al., *J. Hum. Genet.*, **54**(1), 40 – 46 (2009).
29. S. Kashiwaga, D. N. Atochina, Q. Lia, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **431**(2), 284 – 290 (2013).
30. R. M. Kraus, J. A. Houmard, W. E. Kraus, et al., *J. Appl. Phys.*, (1985), **113**(5), 758 – 765 (2012).
31. N. van Leeuwen, *Diabetologia*, **57**, Suppl. 1 (2014).
32. Z. Luo, M. Zang, W. Guo, *Future Oncology*, **6**(3), 457 – 470 (2010).
33. J. K. Min, *Korean J. Intern. Med.*, **28**, 339 – 346 (2013).
34. T. Minamino, M. Orimo, I. Shimizu, et al., *Nature Med.*, **15**(9), 1082 – 1087 (2009).
35. J. A. Miranda, V. A. Belo, D. C. Souza-Costa, *Mol. Cell. Biochem.*, **372**(1–2), 155 – 160 (2013).
36. Y. Morimoto, Y. K. Bando, T. Shigeta, et al., *J. Atheroscler. Thromb.*, **18**(3), 200 – 208 (2011).
37. M. Nakayama, H. Yasue, M. Yoshimura, et al., *Circulation*, **99**, 2864 – 2870 (1999).
38. L. Pácal, J. Varvařovská, Z. Ruřavý, et al., *Archives Physiol. Biochem.*, **117**(4), 222 – 230 (2011).
39. L. Qu, B. He, Y. Pan, et al., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **91**(2), 171 – 176 (2011).
40. E. Shikata, R. Yamamoto, H. Takane, et al., *J. Hum. Genet.*, **52**(2), 117 – 122 (2007).
41. Y. Shu, S. A. Sheardown, C. Brown, et al., *J. Clin. Invest.*, **117**(5), 1422 – 1431 (2007).
42. Y. Shu, C. Brown, R. A. Castro, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**(2), 273 – 280 (2008).
43. I. S. Song, Lee do Y, M. H. Shin, et al., *PLoS One*, **7**(5), (2012), e36637. doi: 10.1371/journal.pone.0036637.
44. F. Soubrier, *Hypertension*, **33**, 924 – 926 (1999).
45. S. L. Stocker, K. M. Morrissey, S. W. Yee, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **93**(2), 186 – 194 (2013).
46. D. S. Tallapragada, P. A. Karpe, K. Tikoo, *Br. J. Pharmacol.*, (2015); doi: 10.1111/bph.13145. [Epub ahead of print].
47. L. Tarasova, I. Kalnina, K. Geldnere, et al., *Pharmacogenet. Genomics*, **22**(9), 659 – 666 (2012).
48. S. Tornovsky-Babeay, D. Dadon, O. Ziv, et al., *Cell Metabolism*, **19**(1), 109 – 121 (2014).
49. K. Toyama, A. Yonezawa, M. Tsuda, et al., *Pharmacogenet. Genomics*, **20**(2), 135 – 138 (2010).
50. M. V. Tzvetkov, S. V. Vormfelde, D. Balen, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **3**, 299 – 306 (2009).
51. C. Vecoli, *Vitam Horm.*, **96**, 387 – 406 (2014).
52. B. A. Veldman, W. Spiering, P. A. Doevendans, et al., *J. Hypertens.*, **20**, 2023 – 2027 (2002).
53. C. L. Wang, M. C. Hsieh, S. C. Hsin, *J. Human Genetics*, **51**(2), 124 – 128 (2006).
54. J. Z. Wang, O. Q. Yin, B. Tomlinson, M. S. Chow, *Pharmacogenet. Genomics*, **18**(7), 637 – 645 (2008).
55. X. L. Wang, M. C. Mahaney, A. S. Sim, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **17**, 3147 – 3153 (1997).
56. L. V. Yuzefovych, A. M. Schuler, J. Chen, et al., *Endocrinology*, **154**(8), 2640 – 2649 (2013).
57. K. Zhou, L. A. Donnelly, C. H. Kimber, et al., *Diabetes*, **58**(6), 1434 – 1439 (2009).
58. K. Zhou, L. A. Donnelly, J. Yang, et al., *Lancet. Diabet. Endocrinol.*, **2**(6), 481 – 487 (2014).

Поступила 01.06.15

PERSONALIZED ADMINISTRATION OF METFORMIN FROM THE STANDPOINT OF PHARMACOGENETICS (A REVIEW)

Yu. A. Sorokina, L. V. Lovtsova, and O. V. Zanozina

Nizhny Novgorod State Medical Academy, pl. Minin i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

The main trends in pharmacogenetic research of metformin administration in patients with type 2 diabetes mellitus are reviewed. The major results of studying polymorphic genes involved in drug pharmacodynamics are summarized along with putative target genes in charge of the pleiotropic effects of metformin.

Keywords: pharmacogenetics; personalization; metformin; pharmacodynamics; pharmacokinetics.