

# ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.2

## Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа

Поздняков Н.О.<sup>1</sup>, Каграманян И.Н.<sup>2</sup>, Мирошников А.Е.<sup>1</sup>, Емельянов Е.С.<sup>3</sup>, Груздева А.А.<sup>4</sup>,  
Сироткина А.М.<sup>1</sup>, Духанина И.А.<sup>1</sup>, Милкина А.А.<sup>5</sup>, Хохлов А.А.<sup>1</sup>, Поздняков С.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия); <sup>2</sup> Институт лидерства и управления здравоохранением (109004, г. Москва, ул. Александра Солженицына, 28, стр. 1, Россия); <sup>3</sup> ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2» (150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, 39, Россия); <sup>4</sup> ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа № 1» (156002, г. Кострома, ул. Спасокукоцкого, 29/62, Россия); <sup>5</sup> ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль» (150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Поздняков Николай Олегович, e-mail: [pozdneyakov.niko@yandex.ru](mailto:pozdneyakov.niko@yandex.ru)

### Резюме

Значимую роль в развитии заболевания и в эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа играют генетические факторы. Представляют интерес полиморфизмы генов, как ответственных за метаболизм (гены цитохрома P450), транспортировку препаратов (SLC22A1), так и за фармакодинамический ответ (TCF7L2, KCNJ11). В работе проанализирована роль полиморфизмов генов KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPARγ в эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа. Аллель T полиморфизма гена KCNJ11 rs2285676 и аллель G полиморфизма rs5218 ассоциированы с ответом на терапию иДПП-4, а наличие аллеля A полиморфизма rs5210 выступает предиктором плохого ответа на терапию иДПП-4.

Оценивалось значение полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих линаглиптин. Линаглиптин значимо снижал уровень HbA1c при всех трёх генотипах rs7903146 (CC: -0,82 %; CT: -0,77 %; TT: -0,57 %). Значимо меньший эффект от терапии наблюдался при генотипе TT.

Изучен полиморфизм rs622342 гена SLC22A1 и его связь с эффективностью метформина. Исследования показали, что носители варианта AA имели среднее снижение HbA1c на 0,53 %, гетерозиготные пациенты – снижение на 0,32 %, а носители минорного варианта CC имели увеличение на 0,2 % уровня HbA1c. Отмечено значимое влияние полиморфизмов CYP2C9 на фармакокинетические параметры препаратов сульфонилмочевины. Носительство аллеля \*2 значимо снижает метаболизм глибенкламида: гомозиготные носители имели клиренс на 90 % ниже, чем гомозиготные носители дикого варианта.

Исследования подтвердили связь аллельных вариантов Thr394Thr и Gly482Ser гена PPARγ с более высокой эффективностью препарата росиглитазон.

В настоящей статье представлены различные полиморфизмы генов, способных влиять как на кинетику препарата, так и на фармакодинамический ответ. Именно персонализированный подход, основанный, в том числе, на знании вариантов полиморфизмов, позволит выбрать наиболее эффективный препарат с транспарентной кинетикой для каждого конкретного пациента.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, фармакогенетика, KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPARγ

**Для цитирования:** Поздняков Н.О., Каграманян И.Н., Мирошников А.Е., Емельянов Е.С., Груздева А.А., Сироткина А.М., Духанина И.А., Милкина А.А., Хохлов А.А., Поздняков С.О. Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 13-23. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.2.

## Pharmacogenetic Aspects of Type 2 Diabetes Treatment

Pozdneyakov N.O.<sup>1</sup>, Kagarmanyan I.N.<sup>2</sup>, Miroshnikov A.E.<sup>1</sup>, Emelyanov E.S.<sup>3</sup>, Gruzdeva A.A.<sup>4</sup>, Sirotkina A.M.<sup>1</sup>,  
Dukhanina I.A.<sup>1</sup>, Milkina A.A.<sup>5</sup>, Khokhlov A.A.<sup>1</sup>, Pozdneyakov S.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University (Revolutsionnaya str. 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation); <sup>2</sup> Institute of Leadership and Health Management (Alexander Solzhenitsyn str. 28, build. 1, Moscow 109004, Russian Federation); <sup>3</sup> Clinical Hospital N 2 (Suzdal Highway 39, Yaroslavl 150030, Russian Federation); <sup>4</sup> District Hospital N 1 of the Kostroma District (Spasokukotskiy str. 29/62, Kostroma 156002, Russian Federation); <sup>5</sup> Clinical Hospital "RZhD-Medicsina" of Yaroslavl (Suzdal Highway 21, Yaroslavl 150030, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolay O. Pozdneyakov, e-mail: [pozdneyakov.niko@yandex.ru](mailto:pozdneyakov.niko@yandex.ru)

**Abstract**

*In this article, we analyze the role of different variants of the KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPAR $\gamma$  genes polymorphisms in efficacy of diabetes mellitus pharmacotherapy.*

*T allele of the KCNJ11 rs2285676 gene polymorphism and G allele of KCNJ11 rs5218 gene polymorphism are associated with the response to IDPP-4 therapy; the presence of KCNJ11 gene rs5210 polymorphism A allele is a predictor of poor response.*

*The effect of rs7903146 polymorphism of TCF7L2 gene was evaluated on the response to treatment of patients taking linagliptin. Linagliptin significantly reduced HbA1c levels for all three rs7903146 genotypes (CC: -0.82 %; CT: -0.77 %; TT: -0.57 %). A significantly smaller effect of therapy was observed with the genotype with TT.*

*The rs622342 polymorphism of SLC22A1 gene was studied in effectiveness of metformin. The researches demonstrated that carriers of variant AA had an average decrease of HbA1c of 0.53 %, heterozygous – decrease of 0.32 %, and carriers of a minor variant of SS had an increase of 0.2 % in the level of HbA1c.*

*A significant effect of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of PSM was noted. When studying the kinetics of glibenclamide, it was found that carriage of the allele \*2 significantly reduces glibenclamide metabolism: homozygous carriers had clearance 90 % lower than homozygous carriers of the wild variant.*

*The studies confirmed the association of the allelic variants of Thr394Thr and Gly482Ser of PPAR $\gamma$  gene with higher efficacy of the rosiglitazone. The data obtained from the analysis of the association of the Pro12Ala polymorphism of PPAR $\gamma$  gene and the response to therapy is contradictory.*

*Thus the personalized approach, based on the knowledge of polymorphism options, will allow choosing the most effective drug with transparent kinetics for each individual patient.*

*Key words: diabetes mellitus, pharmacogenetics, KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPAR $\gamma$*

**For citation:** Pozdnyakov N.O., Kagarmanyan I.N., Miroshnikov A.E., Emelyanov E.S., Gruzdeva A.A., Sirotkina A.M., Dukhanina I.A., Milkina A.A., Khokhlov A.A., Pozdnyakov S.O. Pharmacogenetic aspects of type 2 diabetes treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 13-23. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.2.

Сахарный диабет (СД) является метаболическим заболеванием, характеризующимся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1]. СД 2-го типа является гетерогенным заболеванием, причём значимую роль играют генетические факторы [2].

Современные достижения науки и внедрение большого количества новых препаратов не снижают важности проблем эффективного и безопасного лечения [3–7]. Актуальным вопросом остаётся эффективная фармакотерапия СД 2-го типа, способная нормализовать уровень глюкозы и HbA1c до целевых значений. Генетические полиморфизмы помимо того, что могут повышать риск развития сахарного диабета, также могут повышать вариативность фармакодинамического ответа в популяции пациентов с изучаемой нозологией.

С позиций фармакогенетики представляют интерес полиморфизмы генов, как ответственных за метаболизм (гены цитохрома P450) и транспортировку препаратов (SLC22A1), так и за фармакодинамический ответ (TCF7L2, KCNJ11). Особенно важность этих полиморфизмов подчёркивается широким их распространением в популяции, в частности, встречаемость полиморфных вариантов TCF7L2 и KCNJ11 составляет порядка 30 % [8–10].

В настоящей статье представлены данные по влиянию генетических полиморфизмов на эффект основных лекарственных средств, применяемых для лечения СД 2-го типа: ингибиторы дипептидилпептидазы-4, бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы.

Для поиска информации использовались электронные медицинские базы данных MEDLINE, PubMed Central, BioMed Central, DRUGBANK, Киберленинка.

**ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4**

Данный класс относится к инкретиномиметикам, которые повышают чувствительность В-клеток к глюкозе,

так как последнее время эта группа активно используется в лечении СД 2-го типа. Препараты обладают низким риском развития гипогликемии, подавляют повышенную секрецию глюкагона, имеют нейтральное действие на массу тела и хорошо переносятся [11, 12]. В своей работе J.L. Jamaluddin et al. на примере полиморфизма rs2285676 гена *KCNJ11* (ген, кодирующий белок, регулирующий поток ионов калия через клеточную мембрану в В-клетках) доказали, что последний является показателем эффективного ответа на лечение иДПП-4 у пациентов с СД 2-го типа [13].

Роль этого гена важна в развитии СД 2-го типа. Известно, что секрецию инсулина В-клетками поджелудочной железы регулирует аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый калиевый канал посредством влияния на метаболизм глюкозы на уровне мембран клеток. Ген АТФ-зависимого калиевого канала подсемейства J, член 11, официальный символ *KCNJ11*, кодирует синтез белка Kir6.2, являющегося одной из двух субъединиц, которые образуют этот канал. При гипергликемии и высокой концентрации АТФ внутри  $\beta$ -клеток канал закрыт, и калий не выходит из клетки. За счёт этого создаётся мембранный потенциал, способствующий открытию кальций-зависимых каналов, и ионы кальция (необходимые для секреции гранул, содержащих инсулин) проникают в клетку [14]. Именно поэтому мутации в гене *KCNJ11* могут привести к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала.

В малазийском исследовании приняли участие 662 пациента с СД 2-го типа. Исследуемую группу составил 331 человек, принимающих иДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин или линаглиптин) как минимум последние 3 месяца. Суточные дозировки составляли 100 мг (ситаглиптин), 50–200 мг (вилдаглиптин), 5 мг (линаглиптин). Терапия иДПП-4 могла сопровождаться приёмом метформина, либо метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) или тиазолидиндионом или ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Контрольную группу составлял 331 пациент, принимающий любую сахароснижающую терапию за исключением иДПП-4.

В группе хороших ответчиков на терапию иДПП-4 распространённость аллелей СС, СТ, ТТ полиморфизма гена *KCNJ11* rs2285676 составила 37,8 %, 42,6 %, 19,6 %, а в группе плохих ответчиков частота встречаемости была 25,1 %, 53,6 % и 21,3 % соответственно. Было выдвинуто предположение, что аллель Т ассоциирован с ответом на терапию иДПП-4 (Т vs С: OR: 1,3 [95% ДИ: 0,749–1,390];  $p = 0,128$ ).

Частота встречаемости аллелей АА, АG и GG полиморфизма rs5218 гена *KCNJ11* составила 11,5 %, 52,7 %, 35,8 % в группе хороших ответчиков на терапию иДПП-4, и 14,8 %, 41,5 %, 43,7 % – в группе плохих ответчиков. Было выдвинуто предположение, что аллель G ассоциирован с ответом на терапию иДПП-4 (G vs A, OR: 1,1 [95% ДИ: 0,733–1,384];  $p = 0,538$ ).

Для полиморфизма rs5210 гена *KCNJ11* частота встречаемости аллелей АА, АG и GG была 16,2 %, 56,8 %, 27 % в группе хороших ответчиков на терапию иДПП-4, и 20,8 %, 51,9 %, 27,3 % – в группе плохих ответчиков. Было выдвинуто предположение, что аллель А выступает предиктором плохого ответа на терапию иДПП-4 (A vs G, OR: 0,9 [95% ДИ: 0,731–1,352];  $p = 0,585$ ) [13].

Регрессионная модель выявила, что генотип СС полиморфизма *KCNJ11* rs2285676 является предиктором хорошего ответа на терапию (OR: 2,1; 95% ДИ: 1,094–3,923;  $p = 0,025$ ).

Важным фактом является заинтересованность научного сообщества в значении полиморфизмов гена *KCNJ11* в предрасположенности к развитию СД 2-го типа. Одним из наиболее изученных полиморфных маркеров является rs5219, в котором происходит замена цитозина на тимин в позиции 67, приводящая к замене глутаминовой кислоты в позиции 23 аминокислотной последовательности белка на лизин [15–18]. Была показана ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа у европейцев и американцев европейского происхождения [19, 20]. Вместе с тем во Франции и Швейцарии статистически значимой ассоциации с СД 2-го типа выявлено не было [21].

В японской популяции продемонстрирована более выраженная ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа, чем в европейских странах [22]. Другими авторами в исследовании по типу «случай – контроль» показано наличие связи полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей арабских государств. У жителей Японии и Южной Кореи обнаружена связь также и с риском развития артериальной гипертензии [23–26].

Проводилось исследование по изучению ассоциации полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей Московского региона. Всего были обследованы 1050 взрослых людей европеоидной расы в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Москве и Московской области, в том числе 311 мужчин и 739 женщин [27]. Среди всех пациентов 64 % имели индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>. При этом 139 человек (17 мужчин и 122 женщины, средний возраст – 57,1 ± 0,45 года) страдали СД 2-го типа (диагноз верифицирован в медицинских организациях по месту жительства). Из них 3,6 % имели избыточную массу тела, а 96,4 % – абдоминальное ожирение разной степени тяжести. Средний уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа составлял 7,9 ± 0,23 ммоль/л, содержание гликированного гемоглобина – 7,04 ± 0,26 %. Для оценки

ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с ожирением и СД 2-го типа из всех обследованных были сформированы группы для проведения анализа по типу «случай – контроль». Оценку ассоциации с ожирением изучали у 672 человек с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (случай) и 378 человек с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> (контроль), связь с СД 2-го типа – у 139 человек, страдающих СД 2-го типа, группа сравнения (контроль) составила 140 человек.

Данные исследования полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* показали, что 14,2 % обследованных имели генотип ТТ, 44,8 % – генотип СТ, 41 % – генотип СС. Частота встречаемости аллеля Т составляла 36,6 %, аллеля С – 63,4 %.

Результаты исследования состояния энергетического обмена у обследованных пациентов показали: величина энерготрат в покое, рассчитанная на 1 кг массы скелетной мускулатуры, была статистически значимо ниже у мужчин, имеющих генотип ТТ полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11*, как при гомо-, так и при гетерозиготном типе, а также в целом по группе у людей с генотипом СТ частота встречаемости аллеля Т у пациентов с СД 2-го типа была выше, чем в группе сравнения на 7,6 %, однако это увеличение не было статистически значимым. Не наблюдалось также существенной разницы по частоте встречаемости аллеля Т (45,4 и 44,4 % соответственно) между мужчинами и женщинами с этим заболеванием, но ОШ для аллеля Т было выше у мужчин.

Вместе с тем генотип ТТ у пациентов с СД 2-го типа выявлялся на 13 % чаще, чем в группе сравнения, и соотношение шансов для генотипов ТТ относительно генотипа СС было статистически значимым (ОШ 2,35, 95% ДИ: 1,018–5,43,  $p = 0,04$ ) [27].

П.Б. Шорохова с соавт. выявили, что при генотипировании пациентов по полиморфизму rs5219 гена *KCNJ11* генотип СС имели 20 (41,7 %) пациентов, генотип СТ – 18 (37,5 %) пациентов и генотип ТТ – 10 (20,8 %) пациентов. Частота аллеля Т составила при этом 40 %. Все пациенты с аллельными вариантами гена *KCNJ11*, получавшие монотерапию вилдаглиптином, достигли целевого уровня HbA1c через 3 месяца от начала лечения. Различий в динамике лабораторных показателей в зависимости от дозы препарата (50 или 100 мг в сутки) выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Среди пациентов без полиморфизма rs5219 в гене *KCNJ11* более половины больных (55,6 %) не достигли целевого уровня гликемического контроля, что привело к необходимости коррекции сахароснижающей терапии. В группах больных с вариантами аллельных генов *KCNJ11*, у которых проводилась коррекция терапии, были обнаружены различия. У пациентов-носителей полиморфного аллеля Т, которым потребовалось повышение дозы вилдаглиптина до 100 мг/сут. или же назначение комбинированной терапии, оказалось значимо меньше в сравнении с пациентами, имеющими генотип СС ( $p < 0,001$ ) [28].

Другим важным фармакогенетическим аспектом являются полиморфизмы гена *TCF7L2*. *TCF7L2* представляет собой транскрипторный фактор, который активно участвует в процессах пролиферации и дифференциации клеток. Этот фактор необходим для глюкоз-стимулированной секреции инсулина. Он регулирует инсулинзависимый метаболизм глюкозы, синтез проинсулина и его превращение в инсулин. Соответственно, различные вариации в данном гене могут привести к нарушению

секреции инсулина. Имеются полиморфизмы *TCF7L2*, которые повышают риск развития СД 2-го типа. К примеру, в японской популяции носители вариантов rs7903146, rs1225372 и rs11196205 имеют высокий риск развития данного заболевания [29].

Изучалось влияние полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в ответ на терапию пациентов с СД 2-го типа, принимающих линаглиптин. Исследование проводилось как плацебо-контролируемое, оценка эффективности проводилась через 24 недели [30].

В исследовании принял участие 961 пациент с СД 2-го типа. Линаглиптин значимо снижал уровень HbA1c при всех трёх генотипах rs7903146 (CC ( $n = 356$ ):  $-0,82\%$  [ $-9,0$  ммоль/моль],  $p < 0,0001$ ; CT ( $n = 264$ ):  $-0,77\%$  [ $-8,4$  ммоль/моль],  $p < 0,0001$ ; TT ( $n = 73$ ):  $-0,57\%$  [ $-6,2$  ммоль/моль],  $p < 0,0006$ ). Никаких значимых различий в лечении между пациентами с вариантами CC и CT не отмечалось. Значимо меньший эффект от терапии (снижение уровня HbA1c) наблюдался при генотипе с TT ( $\sim 0,26\%$  [ $\sim 2,8$  ммоль/моль],  $p = 0,0182$ ) [30].

### БИГУАНИДЫ

Метформин, относящийся к классу бигуанидов, является препаратом первой линии в лечении СД 2-го типа [31]. Его сахароснижающее действие осуществляется через активацию 5-АМФ-активируемой протеинкиназы, что приводит к уменьшению инсулинорезистентности и подавлению глюконеогенеза. Ещё одно положительное влияние заключается в снижении абсорбции глюкозы в кишечнике. Дополнительные эффекты: снижение уровня свободных жирных кислот, подавление липогенеза, активация фибринолиза, снижение агрегационных свойств тромбоцитов [32, 33]. R. Prager et al. показали, что добавление метформина к малым концентрациям инсулина, не оказывающим самостоятельного эффекта на внутриклеточный транспорт глюкозы, значительно повышает её утилизацию клетками. В то же время метформин не влияет на этот процесс при полном отсутствии инсулина, что свидетельствует о том, что инсулин и метформин в процессе утилизации глюкозы являются синергистами. Метформин усиливает действие инсулина в инсулинозависимых тканях. Инсулин же в свою очередь повышает эффективность метформина даже в низких концентрациях [34].

Переносчиками через мембрану для метформина являются белки – транспортёры органических катионов (ОСТ). ОСТ1 (переносчик на гепатоцитах) – один из основных белков, определяющих фармакокинетику препарата. В последние годы наблюдается тенденция к изучению гена *SLC22A1*, кодирующего ОСТ1, в фармакогенетике метформина.

В 2002 г. Kerb et al. описали 25 полиморфных вариантов гена *SLC22A1* у европеоидов [35]. С тех пор было идентифицировано более 1000 однонуклеотидных полиморфизмов [36]. Гетерогенность гена *SLC22A1* является этнически-специфичной: например, варибельность аллелей у европейцев, африканцев и американцев (пуэрториканцы, колумбийцы и мексиканцы) значительно выше, чем у азиатов и жителей Океании.

Becker et al. в роттердамском исследовании изучали распространённость полиморфизмов гена *SLC22A1* и их связь с эффектом на терапию метформином (через 14–39 дней от начала лечения). Было изучено 12 по-

лиморфизмов, их распространённость отвечала закону Харди – Вайнберга [37].

Носители варианта AA имели среднее снижение HbA1c на 0,53 %, у гетерозиготных пациентов отмечено снижение на 0,32, а носители минорного варианта CC имели увеличение на 0,2 % уровня HbA1c [37].

Малоизученным полиморфизмом гена *SLC22A1*, является rs622342. Он находится в зоне интрона гена и может снижать экспрессию ОСТ1. Имеются неоднозначные результаты относительно клинического значения данного полиморфизма. К примеру, Ткач и соавт., изучив данные 148 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, в течение шести месяцев получавших метформин, не выявили никакого влияния rs622342 на уровень HbA1c [38]. В Индии G. Umamaheswaran и соавт., учитывая данные 122 пациента с впервые выявленным СД 2-го типа, которым также был назначен метформин, но уже на протяжении 12 недель обнаружили связь данного полиморфизма с показателями HbA1c [39]. А согласно результатам исследований, было доказано, что полиморфизм rs622342 в гене *SLC22A1* может снижать экспрессию этого белка. По итогам данного исследования, 67,3 % с диким типом rs622342 (AA-генотип) и 37,7 % с полиморфными вариантами гена *SLC22A1* (AC- и CC-генотип) получали монотерапию метформином и имели уровень HbA1c менее 7,0 %. У остальных пациентов потребовалось назначение второго сахароснижающего препарата, либо уровень HbA1c, по результатам исследования, был 7,0 % и более. Расчёты показали, что наличие генотипов AC и CC rs622342 в гене *SLC22A1* повышают риск недостаточного эффекта метформина [33].

Помимо изучения ОСТ1 проводились исследования и других белков-переносчиков, а также изучение эффектов метформина с учётом полиморфизма некоторых ферментов. Так, L. Chen et al. определяли роль переносчика органических катионов 3 (ОСТ3 – переносчик на гепатоцитах и на нефронах) (*SLC22A3*) и его миссенс-вариантов в фармакологическом действии метформина. Результаты их исследований говорят о том, что генетические варианты ОСТ3 могут модулировать действие метформина [40].

### ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Препараты этой группы относятся к секретогогам. Наиболее широко применяемыми препаратами являются гликлазид, глимепирид и глибенкламид. Изучена связь полиморфизмом гена *TCF7L2* с эффективностью препаратов сульфонилмочевин (ПСМ).

Доказано, что полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* влияет на секрецию инсулина, стимулированную ПСМ, что приводит к варибельности терапевтического ответа на гликлазид у пациентов, имеющих данный вариант гена. К примеру, в своей работе П.Б. Шорохова и соавт. исследовали влияние данного полиморфизма гена *TCF7L2* на терапевтический эффект гликлазида у больных с впервые выявленным СД 2-го типа. После изучения показателей гликемического контроля у 68 пациентов, которые на протяжении 6 месяцев принимали препарат гликлазид в качестве монотерапии, было выявлено, что среди данных пациентов с CC-генотипом rs7903146 гена *TCF7L2* значения целевого уровня гликированного гемоглобина достигли 96,2 % пациентов; а среди носителей полиморфного варианта (CT- и TT-генотип) процент пациентов, достигших целевых уровней гликированного гемоглобина, был значительно ниже: 72 % [41, 42].

Holstein A. и соавт. в своей работе также изучал данный полиморфизм (rs7903146 гена *TCF7L2*) и его влияние на терапевтически ответ ПСМ (препараты сульфонилмочевины). После обследования 189 пациентов с СД 2-го типа и HbA1c выше 7 %, которые также принимали препараты данного класса в течение 6 месяцев, было доказано, что именно этот генотип приводит к неэффективному лечению данного заболевания. Было также выявлено, что Т-аллель в точке rs7903146 гена *TCF7L2* чаще обнаруживаются у лиц со сниженным ответом на препараты сульфонилмочевины [43].

Проводилось изучение эффективности применения гликлазида в течение 6 месяцев, добавленного к метформину, у 101 пациента с СД 2-го типа и с различными аллельными вариантами полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* [44].

Пациенты были разделены на 2 группы: первая получила гликлазид, вторая – другие препараты сульфонилмочевины (глимепирид – 29 человек, глибенкламид – 14 пациентов, глипизид – 3 человека). Исследуемые группы были сравнимы по антропометрическим и лабораторным показателям.

После 6 месяцев терапии ПСМ значимая разница между носителями генотипов по отношению к HbA1c наблюдалась как во всей исследуемой группе, так и в подгруппе гликлазида (группа 1), тогда как в группе 2 не наблюдалось значимого различия в эффекте. Наибольшее снижение HbA1c наблюдалось в группе генотипа СС, тогда как снижение было одинаковым в группах генотипа СТ и ТТ, что указывает на возможный доминантный способ наследования.

Дальнейший анализ с использованием доминантной генетической модели показали значительно более высокий эффект гликлазида в группе генотипа СС на снижение HbA1c по сравнению с комбинированной группой генотипа СТ + ТТ ( $1,32 \pm 0,15$  % против  $0,73 \pm 0,11$  %,  $P = 0,003$ ,  $p_{adj} = 0,005$ ). В отличие от этого, во группе 2 не наблюдалось значительного различия в  $\Delta$ HbA1c между пациентами с генотипом СС и носителями Т-аллеля [44].

Изучалась эффективность терапии ПСМ у европейской популяции пациентов с СД 2-го типа с различными вариантами полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11*. В исследовании принимали участие пациенты СД 2-го типа, которые принимали метформин в течение предшествующих 6 месяцев и не достигли уровня HbA1c < 7,0 % на максимально переносимых дозировках. Пациентам дополнительно назначали ПСМ и оценивали снижение HbA1c через 6 месяцев. В результате исследования обнаружен более выраженный ответ на терапию у пациентов-носителей К аллеля [45].

Необходимо отметить, что метаболизм ПСМ осуществляется за счёт ферментов системы цитохромов. CYP2C9 входит в семейство цитохрома P450, который участвует в окислении ксенобиотических и эндогенных соединений [46]. Были найдены полиморфизмы гена CYP2C9: CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910), связанные с клиренсом ПСМ. Данные варианты аллелей приводят к снижению клиренса препаратов этого класса, могут способствовать повышению их концентрации, выраженному сахароснижающему эффекту и увеличивают риск возникновения гипогликемии. Исследования Zhou K. и соавт. [47] и Swen J.J. и соавт. [48] подтверждают данный факт.

## МЕТАБОЛИЗМ ОТДЕЛЬНЫХ ПСМ

### Глибенкламид

Препарат метаболизируется в печени до двух активных метаболитов. Длительная элиминация и высокая концентрация в крови могут приводить к продолжительному гипогликемическому эффекту. Как и для других ПСМ, CYP2C9 играет значимую роль в биотрансформации глибенкламида. У гомозиготных носителей CYP2C9\*3 клиренс на 50 % медленнее, чем у гомозиготных носителей дикого варианта. Значимая разница в AUC отмечалась при исследовании носителей генотипов CYP2C9\*1/\*3 или CYP2C9\*2/\*3 по сравнению с CYP2C9\*1/\*1 или \*1/\*2 [49]. Носительство аллеля\*2 значимо снижает метаболизм глибенкламида: гомозиготные носители имели клиренс на 90 % ниже, чем гомозиготные носители дикого варианта [50].

Kirchheiner et al. изучали вариабельность фармакокинетических параметров у носителей аллельных вариантов CYP2C9. Участники исследования получали 3,5 мг глибенкламида и 75 мг глюкозы перорально [50]. Фармакокинетика препарата существенно зависела от генотипов CYP2C9. У гомозиготных носителей генотипа \*3/\*3 общий клиренс составлял менее половины показателя, по сравнению с диким типом \*1/\*1 ( $P < 0,001$ ). Соответственно, секреция инсулина, измеренная в течение 12 часов после приёма глибенкламида, была выше у носителей генотипа \*3/\*3 по сравнению с другими генотипами ( $P = 0,028$ )

### Глимепирид

В одном из исследований сообщалось, у гетерозиготных носителей CYP2C9\*3 размер AUC более чем на 100 % больше, чем у гомозиготных носителей диких аллелей и гетерозигот CYP2C9\*2 [49]. В другом исследовании с большей выборкой удалось обнаружить, что носители CYP2C9\*1/\*3 имеют клиренс препарата ниже на 75 % по сравнению с CYP2C9\*1/\*1 носителями [51]

В связи со значительным влиянием генетических полиморфизмов на параметры фармакокинетики, заслуживающим внимания становится вопрос эффективности и безопасности ПСМ у пациентов с различными аллельными вариантами гена CYP2C9.

### Тиазолидиндионы

Препараты этой группы повышают чувствительность тканей-мишеней (печень и мышечная ткань) к инсулину, тем самым увеличивая захват глюкозы клетками данных органов. В первую очередь интерес представляет ген *PPAR $\gamma$* , который является регулятором метаболизма углеводов, гомеостаза липидов и процессов дифференцировки адипоцитов. Он также является одним из ключевых медиаторов в сигнальном пути инсулина. Исследования Zhang et al. подтвердили связь аллельных вариантов Thr394Thr и Gly482Ser гена *PPAR $\gamma$*  с более высокой эффективностью препарата росиглитазон, относящегося к классу тиазолидиндионов [52].

Однако данные, получаемые при анализе ассоциации полиморфизма Pro12Ala гена *PPAR $\gamma$*  и ответа на терапию, противоречивы. Bluher и соавт. исследовали в Германии 131 пациента с СД 2-го типа, которые получали пиоглитазон 45 мг в течение 26 недель. Частота хорошего ответа на терапию (снижение HbA1 > 15 % и/или снижение более чем на 20 % глюкозы натощак после 12-й или 26-й недели терапии) не отличалась в группах пациентов с Pro/Pro

и Ala аллельными вариантами [53]. С другой стороны, в корейском исследовании на 198 пациентах с СД 2-го типа отмечено, что эффективность на терапию росиглитазоном (4 мг/сут.) в течение 12 недель была значимо выше у пациентов с аллелями Pro/Ala по сравнению с Pro/Pro (86,7 % против 43,7 %, соответственно,  $p = 0,002$ ) [54]. В исследовании TRIPOD не было отмечено ассоциации ответа на терапию троглитазоном (400 мг/сут.) и полиморфизмом Pro12Ala гена *PPAR $\gamma$*  у 93 женщин с гестационным сахарным диабетом [55].

На примере работы Singh S. и соавт. можно видеть, как полиморфизм фермента цитохром P450, а именно *CYP2C8\*3*, нарушает клиренс препарата розиглитазона (класс тиазолидиндионов), тем самым изменяя его терапевтическую эффективность [56]. Касательно роли полиморфизма *CYP2C8* также получены противоречивые данные в трёх исследованиях, проведённых на здоровых добровольцах, получающих 4–8 мг росиглитазона в сутки [41, 57, 58].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По информации Международной диабетической Федерации, количество пациентов с сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 425 млн человек. Другим негативным фактором являются сохраняющиеся тенденции к росту заболеваемости и смертности на фоне сахарного диабета: прогнозируется увеличение численности больных на 48 % к 2045 г., что составит около 629 млн человек.

Гетерогенность сахарного диабета заключается в различных патофизиологических причинах, которые вызывают развитие заболевания, в клинических проявлениях болезни, генетических полиморфизмах, обуславливающих метаболические нарушения, а также в значительной межиндивидуальной вариабельности клинического ответа на лекарственную терапию.

Фармакологическое лечение СД 2-го типа активно развивается более 70 лет. На данный момент в арсенале врача имеется много групп препаратов, способных оказывать сахароснижающий эффект. Однако, несмотря на широкое разнообразие лекарственных средств, не всегда достигается желаемый терапевтический эффект.

Важным аспектом эффективной терапии является адекватность назначаемой терапии [59, 60, 61]. Именно верный подход выбора наиболее эффективного препарата позволит обеспечить должную безопасность фармакотерапии и, следовательно, достаточную комплаентность и комфортное качество жизни, что позволит избежать развития депрессии и социальной дезадаптации [62–66]. Высокая приверженность пациента к лечению позволит избежать развития артериальной гипертензии, ИБС и других микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета [5, 61, 67, 68]. Рациональная терапия является важным аспектом и с точки зрения фармакоэкономики, учитывая длительность заболевания и разного рода затраты [60, 69, 70–72]. Однако не всегда пациенты одинаково реагируют на одно и то же лечение. Разнообразие фармакодинамического ответа обусловлено различиями нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих белки, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике сахароснижающих препаратов.

Одним из направлений медицины, которые может помочь врачу с выбором стартовой терапии или комбинации препаратов, является фармакогенетика. В настоящей статье были представлены различные полиморфизмы генов, способные влиять как на кинетику препарата, так и на фармакодинамический ответ. Именно персонализированный подход, основанный, в том числе, на знании вариантов полиморфизмов, позволит выбрать наиболее эффективный препарат с транспарентной кинетикой для каждого конкретного пациента.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. *Эндокринология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Буряковская А.А., Исаева А.С. Сахарный диабет: роль генетических факторов в развитии заболевания. *Международный эндокринологический журнал*. 2017; 13(1): 85-94. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96763
3. Астахова А.В., Афанасьев В.В., Бабак С.В., Батищева Г.А., Батулин В.А., Белоусов Ю.Б., и др. *Клиническая фармакология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
4. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатьев В.С., Синицина О.А., Степанов И.О., Воронина Е.А., и др. *Культура безопасности лекарственной терапии*. Ярославль: Ремдер; 2011.
5. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Лошаков Л.А., Борисенко О.В., Коробов Н.В., и др. *Оценка медицинских технологий. Международный опыт*. М.: Ассоциация международных фармацевтических производителей; 2012.
6. Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Синицина О.А., Спешилова С.А., Демарина С.М., Шитов Л.Н. Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014; (1): 37-43.
7. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукуес В.Г., Писачкова М., Печена М., Яворский А.Н., и др. *Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведённых лекарственных препаратов*. Москва, Ярославль, Прага: ООО Фотолайф; 2017.
8. Herzberg-Schafer S, Heni M, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(s3): 85-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01648.x
9. Fatehi M, Raja M, Carter C, et al. The ATP-sensitive K (+) channel ABCC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes*. 2012; 61(1): 241-249. doi: 10.2337/db11-0371
10. Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018; (1): 9-14. doi: 10.24411/2588-0527-2018-10002
11. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008; 117(4): 574-584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735795
12. Chanra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1395-1406. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02143.x
13. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(8): 867-881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010

14. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic  $\beta$ -cell KATP channels: hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(3): 157-163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2
15. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882
16. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013; 4(4): 114-123. doi: 10.4239/wjcd.v4.i4.114
17. Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961
18. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-AB-CC8 region with type 2 diabetes. *Genetics and Molecular Research*. 2013; 12(3): 2990-3002. doi: 10.4238/2013. August.20.1
19. Cejkova P, Novota P, Cerna M, Kolostova K, Novakova D, Kucera P, et al. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha)*. 2007; 53(5): 173-175.
20. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2220-2232. doi: 10.1056/NEJMoa0801869
21. Cauchi S, Neale KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 2008; 9: 45. doi: 10.1186/14712350-9-45
22. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, et al. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes*. 2010; 59(8): 2068-2074. doi: 10.2337/db09-1386
23. Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, et al. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2009; 58(7): 1690-1699. doi: 10.2337/db08-1494
24. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(2): 137-140. doi: 10.1002/dmrr.777
25. Ezzidi I, Mtraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, et al. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2009; 10: 33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33
26. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007; 24(2): 178-186. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x
27. Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Батулин А.К. Изучение ассоциации полиморфизма rs5219 гена KCNJ11 с риском развития сахарного диабета 2-го типа. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44(4): 414-421. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421
28. Шорохова П.Б., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Матевиус И.Ю., Башнина Е.Б., Яковенко К.А. Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10(3): 83-90. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90
29. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6): 2784-2791. doi: 10.1210/jcem.87.6.8567
30. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle HJ, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1869-1875. doi: 10.1007/s00125-014-3276-y
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск*. Москва; 2019. doi: 10.14341/DM22151
32. Аметов А.С. *Сахарный диабет 2 типа проблемы и решения*. Т. 8. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
33. Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Абулула М., Загородникова К.А., Топанова А.А. Клиническое значение полиморфизма rs622342 гена slc22a1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2015; 7(1): 22-27.
34. Prager R, Shernthaner G, Graf H. Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1986; 12(6): 346-350.
35. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, et al. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics* 2002; 12(8): 591-595. doi: 10.1097/00008571-200211000-00002
36. Arimany-Nardi C, Koepsell H, Pastor-Anglada M. Role of SLC22A1 polymorphic variants in drug disposition, therapeutic responses and drug-drug interactions. *Pharmacogenomics Journal*. 2015; 15(6): 473-487. doi: 10.1038/tpj.2015.78
37. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BHC. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics Journal*. 2009; 9(4): 242-247. doi: 10.1038/tpj.2009.15
38. Tkáč I, Klimcakova L, Javorsky M, Fabianová M, Schroner Z, Hermanová H, 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
39. Umamaheswaran G, Praveen RG, Damodaran SE, Das AK, Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Exp Med*. 2015; 15(4): 511-517. doi: 10.1007/s10238-014-0322-5
40. Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, More SS, Stryke D, Johns SJ, et al. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(11): 687-699. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833fe789
41. Pedersen RS, Damkier P, Brosen K. The effects of human CYP2C8 genotype and fluvoxamine on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(6): 682-689. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02706.x
42. Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Мурзина А.А., Абулула М., и др. Влияние полиморфизма RS7903146 гена TCF7L2 на терапевтический эффект гликлазида у больных сахарным диабетом 2 типа. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 2018; 19: 743-756.
43. Holstein A, Hahn M, Korner A, Stumvoll M, Kovacs P. 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
44. Javorský M, Babjaková E, Klimčáková L, Schroner Z, Židzik J, Štolfová M, et al. Association between TCF7L2 Genotype and Glycemic Control in Diabetic Patients Treated with Gliclazide. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 374858. doi: 10.1155/2013/374858
45. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z, Zidzik J, Babjakova E, Fabianova M, et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *Eur J Intern Med*. 2012; 23(3): 245-249. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.018
46. 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 dia-

betes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(2): 148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2005.09.019

47. Zhou K, Donnelly L, Burch L, Tavendale R, Doney AS, Leese G, 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

48. Swen JJ, Wessels JA, Krabben A, Assendelft WJ, Guchelaar HJ. 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

49. Niemi M, Cascorbi I, Timm R, Kroemer HK, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(3): 326-332. doi: 10.1067/mcp.2002.127495

50. Kirchheiner J, Brockmoller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, et al. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71(4): 286-296. doi: 10.1067/mcp.2002.122476

51. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res.* 1996; 28(9): 434-439. doi: 10.1055/s-2007-979833

52. Dawed AY, Zhou K, Pearson ER. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2016; 9: 17-29. doi: 10.2147/PGPM.S84854

53. Blüher M, Lübber G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(3): 825-831. doi: 10.2337/diacare.26.3.825

54. Kang ES, Park SY, Kim HJ, Kim CS, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78(2): 202-208. doi: 10.1016/j.clpt.2005.04.013

55. Snitker S, Watanabe RM, Ani I, Xiang AH, Marroquin A, Ochoa C, et al. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene variant: results from the Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. *Diabetes Care.* 2004; 27(6): 1365-1368. doi: 10.2337/diacare.27.6.1365

56. Singh S, Usman K, Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7(15): 302-315. doi: 10.4239/wjd.v7.i15.302

57. Kirchheiner J, Thomas S, Bauer S, Tomalik-Scharte D, Hering U, Doroshyenko O, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80(6): 657-667. doi: 10.1016/j.clpt.2006.09.008

58. Hruska M, Cheong JA, Amico JA, Langaey TY, Frye RF. Effect of CYP2C8 genotype on rosiglitazone pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2005; 77(2): P36-P36. doi: 10.1016/j.clpt.2004.12.029

59. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе. *Качественная клиническая практика.* 2006; (1): 46-50.

60. Mancía G, Omboni S, Chazova I, Bokarev I, Libov I, Stryuk R, et al. Effects of the lercanidipine – enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens.* 2016; 34(1): 139-148. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767

61. Курочкина О.Н., Спасский А.А., Хохлов А.Л. Течение инфаркта миокарда с позиций гендерных различий: результаты ретроспективного исследования. *Проблемы женского здоровья.* 2012; 7(3): 18-23.

62. Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Буйдина Т.А. Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома. *Качественная клиническая практика.* 2006; (2): 19-23.

63. Герасимов В.Б., Хохлов А.Л., Карпов О.И., Раков А.А., Лисенкова Л.А., Малыгин А.Ю., и др. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений.* М.: Медицина; 2005.

64. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Данилова О.В., Осипова Н.Н., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. *Качественная клиническая практика.* 2003; (2): 40-43.

65. Levy R, Khokhlov A, Kopenkin S, Bart B, Ermolova T, Kantemirova R, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee – a subset analysis. *Adv Ther.* 2010; 27(12): 953-962. doi: 10.1007/s12325-010-0083-9

66. Хохлов Л.К., Хохлов А.Л. О некоторых современных тенденциях патоморфоза экзогенно-органических расстройств психики. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2000; 10(3): 79-82.

67. Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Раков А.А., Лисенкова Л.А. *Сердечно-сосудистые средства: от клинической практики к доказательной медицине.* Ярославль: «Ярославль: Ремдер»; 2003.

68. Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Рыбачкова Ю.В., Сироткина А.М., Воронина Е.А. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2012; (3-4): 41-44.

69. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология.* 2003; 9(7): 31-34.

70. Weinstein SF, Corren J, Murphy K, Nolte H, White M, Study Investigators of P04431. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 µg and 400/10 µg combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2010; 31(4): 280-289. doi: 10.2500/aarp.2010.31.3381

71. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Обратимость ремоделирования сердца и сосудов у пожилых пациентов на фоне гипотензивной терапии. *Клиническая геронтология.* 2008; (3): 17-21.

72. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией. *Consilium Medicum.* 2008; 10(11): 30-35.

## REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenkov GA, Fadeev VF. *Endocrinology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)
2. Buryakovskaya AA, Isaeva AS. Diabetes mellitus: the role of genetic factors in the onset of the disease. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal.* 2017; 13(1): 85-94. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.967663 (In Russ.)
3. Astakhova AV, Afanasyev VV, Babak SV, Batishcheva GA, Baturin VA, Belousov YuB, et al. *Clinical pharmacology: national guidance.* Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
4. Khokhlov AL, Yavorskij AN, Ignatyev VS, Sinitsina OA, Stepanov IO, Voronina EA, et al. *Safety culture of drug therapy.* Yaroslavl: Yaroslavl: Remder; 2011. (In Russ.)
5. Starodubov VI., Kagramanyan IN, Khokhlov AL, Loshakov LA, Borisenko OV, Korobov NV, et al. *Assessment of medical technologies. International experience.* Moscow: Association of international pharmaceutical manufacturers; 2012. (In Russ.)
6. Khokhlov AL, Lileeva EG, Sinitsina OA, Speshilova SA, Demarina SM, Shitov LN. Problems of bioanalytical part of drug

- bioequivalence studies in Russia. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2014; (1): 37-43. (In Russ.)
7. Khokhlov AL, Ryska M, Kukes VG, Pisachkova M, Pechena M, Yavorsky AN, et al. *Theoretical and practical principles for conducting research on reproduced drugs*. Moscow, Yaroslavl, Prague: Photolife LLC; 2017. (In Russ.)
  8. Herzberg-Schafer S, Heni M, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(s3): 85-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01648.x
  9. Fatehi M, Raja M, Carter C, et al. The ATP-sensitive K (+) channel ABC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes*. 2012; 61(1): 241-249. doi: 10.2337/db11-0371
  10. Shorokhova PB, Zagorodnikova KA, Baranov VL, Vorokhobina NV. The importance of polymorphism in the KCNJ11, ABC8, and TCF7L2 genes for the response to therapy with the main groups of oral hypoglycemic drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018; (1): 9-14. doi: 10.24411/2588-0527-2018-10002. (In Russ.)
  11. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008; 117(4): 574-584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735795
  12. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1395-1406. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02143.x
  13. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(8): 867-881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010
  14. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic  $\beta$ -cell KATP channels: hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(3): 157-163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2
  15. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882
  16. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013; 4(4): 114-123. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114
  17. Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961
  18. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-AB-CC8 region with type 2 diabetes. *Genetics and Molecular Research*. 2013; 12(3): 2990-3002. doi: 10.4238/2013. August.20.1
  19. Cejkova P, Novota P, Cerna M, Kolostova K, Novakova D, Kucera P, et al. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha)*. 2007; 53(5): 173-175.
  20. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2220-2232. doi: 10.1056/NEJMoa0801869
  21. Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 2008; (9): 45. doi: 10.1186/14712350-9-45
  22. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, et al. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes*. 2010; 59(8): 2068-2074. doi: 10.2337/db09-1386
  23. Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, et al. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2009; 58(7): 1690-1699. doi: 10.2337/db08-1494
  24. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(2): 137-140. doi: 10.1002/dmrr.777
  25. Ezzidi I, Mtiraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, et al. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2009; 10: 33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33
  26. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007; 24(2): 178-186. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x
  27. Sorokina EYu, Pogozheva AV, Peskova EV, Makurina ON, Baturin AK. A study of the association of rs5219 polymorphism of the KCNJ11 gene with the risk of type 2 diabetes mellitus. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2016; 44(4): 414-421. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421 (In Russ.)
  28. Shorokhova PB, Baranov VL, Vorokhobina NV, Matiesius IYu, Bashnina EB, Yakovenko KA. Pharmacogenetic aspects of vildagliptin therapy in patients with newly diagnosed diabetes mellitus 2 type. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2019; 10(3): 83-90. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90 (In Russ.)
  29. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6): 2784-2791. doi: 10.1210/jcem.87.6.8567
  30. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle HJ, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1869-1875. doi: 10.1007/s00125-014-3276-y
  31. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU. (eds.) *Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical guidelines*. 9th ed. Moscow; 2019. doi: 10.14341/DM221S1 (In Russ.)
  32. Ametov AS. *Diabetes mellitus type 2 problems and solutions*. Vol. 8, 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
  33. Baranov VL, Vorokhobina NV, Abulula M, Zagorodnikova KA, Topanova AA. Clinical significance of slc22a1 rs622342 genetic polymorphism in type 2 diabetes mellitus patients, taking metformin. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2015; 7(1): 22-27. (In Russ.)
  34. Prager R, Sherthaner G, Graf H. Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1986; 12(6): 346-350.
  35. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, et al. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics* 2002; 12(8): 591-595. doi: 10.1097/00008571-200211000-00002
  36. Arimany-Nardi C, Koepsell H, Pastor-Anglada M. Role of SLC22A1 polymorphic variants in drug disposition, therapeutic responses and drug-drug interactions. *Pharmacogenomics Journal*. 2015; 15(6): 473-487. doi: 10.1038/tpj.2015.78
  37. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BHC. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics Journal*. 2009; 9(4): 242-247. doi: 10.1038/tpj.2009.15
  38. Tkáč I, Klimcakova L, Javorsky M, Fabianová M, Schroner Z, Hermanová H, 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
  39. Umamaheswaran G, Praveen RG, Damodaran SE, Das AK, Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus

patients. *Clin Exp Med*. 2015; 15(4): 511-517. doi: 10.1007/s10238-014-0322-5

40. Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, More SS, Stryke D, Johns SJ, et al. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20 (11): 687-699. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833fe789

41. Pedersen RS, Damkier P, Brosen K. The effects of human CYP2C8 genotype and fluvoxamine on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(6): 682-689. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02706.x

42. Shorokhova PB, Zagorodnikova KA, Baranov VL, Vorokhobina NV, Murzina AA, Abulula M, et al. Influence of RS7903146 TCF7L2 polymorphism on the therapeutic response to gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru*. 2018; 19: 743-756. (In Russ.)

43. Holstein A, Hahn N, Korner A, Stumvoll M, Kovacs P. 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

44. Javorský M, Babjaková E, Klimčáková L, Schroner Z, Židzik J, Štolfová M, et al. Association between TCF7L2 Genotype and Glycemic Control in Diabetic Patients Treated with Gliclazide. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 374858. doi: 10.1155/2013/374858

45. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z, Zidzik J, Babjakova E, Fabianova M, et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *Eur J Intern Med*. 2012; 23(3): 245-249. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.018

46. 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

47. Zhou K, Donnelly L, Burch L, Tavendale R, Doney AS, Leese G, 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

48. Swen JJ, Wessels JA, Krabben A, Assendelft WJ, Guchelaar HJ. 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

49. Niemi M, Cascorbi I, Timm R, Kroemer HK, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72(3): 326-332. doi: 10.1067/mcp.2002.127495

50. Kirchheiner J, Brockmoller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, et al. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 71(4): 286-296. doi: 10.1067/mcp.2002.122476

51. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res*. 1996; 28(9): 434-439. doi: 10.1055/s-2007-979833

52. Dawed AY, Zhou K, Pearson ER. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016; 9: 17-29. doi: 10.2147/PGPM.S84854

53. Blüher M, Lübber G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 825-831. doi: 10.2337/diacare.26.3.825

54. Kang ES, Park SY, Kim HJ, Kim CS, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78(2): 202-208. doi: 10.1016/j.clpt.2005.04.013

55. Snitker S, Watanabe RM, Ani I, Xiang AH, Marroquin A, Ochoa C, et al. Changes in insulin sensitivity in response to tro-

glitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene variant: results from the Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1365-1368. doi: 10.2337/diacare.27.6.1365

56. Singh S, Usman K, Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016; 7(15): 302-315. doi: 10.4239/wjd.v7.i15.302

57. Kirchheiner J, Thomas S, Bauer S, Tomalik-Scharte D, Hering U, Doroshenko O, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80(6): 657-667. doi: 10.1016/j.clpt.2006.09.008

58. Hruska M, Cheong JA, Amico JA, Langae TY, Frye RF. Effect of CYP2C8 genotype on rosiglitazone pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 77(2): P36-P36. doi: 10.1016/j.clpt.2004.12.029

59. Lileeva EG, Khokhlov AL. Pharmacoepidemiological study of the treatment and prevention of hypertensive crises at the prehospital stage. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006; (1): 46-50. (In Russ.)

60. Mancía G, Omboni S, Chazova I, Bokarev I, Libov I, Stryuk R, et al. Effects of the lercanidipine - enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens*. 2016; 34(1): 139-148. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767

61. Kurochkina ON, Spassky AA, Khokhlov AL. The course of myocardial infarction from the perspective of gender differences: the results of a retrospective study. *Problemy zhenskogo zdorovya*. 2012; 7(3): 18-23. (In Russ.)

62. Khokhlov AL, Zhilina AN, Buydina TA. The relationship of quality of life indicators and characteristics of psychological status with the clinical manifestations of the metabolic syndrome. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006; (2): 19-23. (In Russ.)

63. Gerasimov VB, Khokhlov AL, Karpov OI, Rakov AA, Lisenkova LA, Malygin AY, et al. *Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology – the practice of acceptable solutions*. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)

64. Rakov AA, Khokhlov AL, Fedorov VN, Danilova OV, Osipova NN, Lisenkova LA. Pharmacoepidemiology of chronic heart failure in ambulatory patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003; (2): 40-43. (In Russ.)

65. Levy R, Khokhlov A, Kopenkin S, Bart B, Ermolova T, Kantemirova R, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee – a subset analysis. *Adv Ther*. 2010; 27(12): 953-962. doi: 10.1007/s12325-010-0083-9

66. Khokhlov LK, Khokhlov AL. About some modern tendencies of pathomorphosis of exogenously organic mental disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2000; 10(3): 79-82 (In Russ.)

67. Khokhlov AL, Fedorov VN, Rakov AA, Lisenkova LA. *Cardiovascular agents: from clinical practice to evidence-based medicine*. Yaroslavl: Remder; 2003. (In Russ.)

68. Khokhlov AL, Lileeva EG, Rybachkova YuV, Sirotkina AM, Voronina EA. The value of determining the polymorphisms of genes responsible for the activity of the angiotensin converting enzyme in patients with arterial hypertension and chronic heart failure to optimize the treatment standards for patients with arterial hypertension. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2012; (3-4): 41-44. (In Russ.)

69. Khokhlov AL, Lisenkova LA. Pharmacoepidemiological study of antihypertensive therapy in old age. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003; 9(7); 31-34. (In Russ.)

70. Weinstein SF, Corren J, Murphy K, Nolte H, White M, Study Investigators of P04431. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 µg and 400/10 µg combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2010; 31(4): 280-289. doi: 10.2500/aap.2010.31.3381

71. Shunikova MI, Khokhlov AL, Sosnin AYu. Reversibility of heart and vascular remodeling in elderly patients with antihypertensive therapy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008; (3): 17-21. (In Russ.)

72. Shunikova MI, Khokhlov AL, Sosnin AYu. Comparative assessment of organ-protective properties of fosinopril, amlodipine and metoprolol in patients with arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2008; 10(11): 30-35. (In Russ.)

#### Сведения об авторах

**Поздняков Николай Олегович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8035-8288>

**Каграманян Игорь Николаевич** – доктор медицинских наук, директор, Институт лидерства и управления здравоохранением, e-mail: kirova.yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2139-6847>

**Мирошников Алексей Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: miraleff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>

**Груздева Анна Андреевна** – кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением первичного сосудистого центра, ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа № 1», e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0779-7003>

**Сироткина Альфия Михайловна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой терапии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: a.sirotkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6994-7153>

**Емельянов Евгений Сергеевич** – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», e-mail: 9109703511@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6365-5467>

**Духанина Инесса Александровна** – сотрудник кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: duk.inessa27@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0119-6290>

**Милкина Анна Анатольевна** – врач-терапевт, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль», e-mail: annamilkina@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2439-0985>

**Хохлов Александр Александрович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: aa\_khokhlov@cphinvest.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6684-4199>

**Поздняков Станислав Олегович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sopoednyakov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8826-4590>

#### Information about the authors

**Nikolay O. Pozdnyakov** – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8035-8288>

**Igor N. Kagramanyan** – Dr. Sc. (Med.), Director, Institute for Leadership and Health Management, e-mail: kirova.yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2139-6847>

**Alexei E. Miroshnikov** – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: miraleff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>

**Anna A. Gruzdeva** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Cardiology Department of the Primary Vascular Center, District Hospital of the Kostroma District N 1, e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0779-7003>

**Alfiya M. Sirotkina** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Therapy of Pediatric Faculty, Yaroslavl State Medical University, e-mail: a.sirotkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6994-7153>

**Evgeny S. Emelyanov** – Cand. Sc. (Med.), Endocrinologist at Clinical Hospital N 2 of Yaroslavl region, e-mail: 9109703511@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6365-5467>

**Inessa A. Dukhanina** – Officer at the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: duk.inessa27@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0119-6290>

**Anna A. Milkina** – Primary Care Physician, Clinical Hospital “RZhD-Meditsina” of Yaroslavl, e-mail: annamilkina@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2439-0985>

**Alexander A. Khokhlov** – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: aa\_khokhlov@cphinvest.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6684-4199>

**Stanislav O. Pozdnyakov** – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Nervous Diseases, Yaroslavl State Medical University, e-mail: sopoednyakov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8826-4590>

#### Вклад авторов

Поздняков Н.О. – поиск литературы, обработка данных, написание статьи.

Каграманян И.Н. – консультации по дизайну статьи.

Мирошников А.Е. – обработка данных, поиск литературы.

Груздева А.А. – консультации по презентации данных, редакционные правки.

Сироткина А.М. – консультации по дизайну статьи.

Емельянов Е.С. – поиск литературы, написание статьи.

Духанина И.А. – поиск литературы, написание статьи.

Милкина А.А. – редакционные правки.

Хохлов А.А. – консультации по дизайну статьи.

Поздняков С.О. – поиск литературы, написание статьи.

Статья получена: 07.02.2020. Статья принята: 25.05.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.

Received: 07.02.2020. Accepted: 25.05.2020. Published: 26.06.2020.