



РАЗДЕЛ 2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ CHAPTER 2. THEORETICAL DISCIPLINES

БИОМЕДИЦИНА

BIOMEDICINE



УДК: 615.036.8, 575

DOI 10.53065/kaznmu.2022.26.22.049

Ш. Н. Есламғалиева

<https://orcid.org/0000-0002-1715-1687>

Кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики,
Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова
Алматы, Казахстан

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Резюме: Клинический ответ на метформин сильно варьируется у пациентов с диабетом 2-го типа (СД2Т), что подчеркивает необходимость идентификации генетических компонентов, влияющих на эффективность терапии метформин. Цель этого исследования состояла в том, чтобы провести систематический обзор генетических исследований и оценить роль систематически отобранных tagSNP из геномных областей, а именно изучить генетический вклад полиморфизмов генов A>C гена SLC22A1 (rs622342), в гене A>G SLC22A2 (rs2481030), T>G SLC22A2 (rs7757336) в эффективность терапии метформин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Относительно небольшое количество исследований было выполнено на выявление популяционных частот носительства значимых полиморфизмов генов A>C гена SLC22A1/OCT1 (rs622342), в гене A>G SLC22A2/OCT2 (rs2481030), T>G SLC22A2/OCT2 (rs7757336), ассоциированных с эффективностью терапии метформин. Разные исследования выявили, что пациенты, несущие минорный аллель С генотипа rs622342 ассоциируются с более низким риском резистентностью к инсулину в разных когортах. У пациентов с генами rs2481030 и rs7757336 выявлено сильное снижение эффективности работы метформина в европейских когортах. Рекомендованы дальнейшие исследования в различных этнических и гомогенных популяциях для более точного вывода. Генотипирование вышеупомянутых полиморфизмов может быть полезным для прогнозирования ответа на метформин при комбинированной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа (СД2Т), метформин, фармакогенетика, полиморфизмы, транспортеры, резистентность, tagSNP, SLC22A1, SLC22A2

Ш. Н. Есламғалиева

<https://orcid.org/0000-0002-1715-1687>

Молекулярлық биология және медициналық генетика кафедрасы,
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
Алматы, Қазақстан

2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР НАУҚАСТАРДА МЕТФОРМИН ТЕРАПИЯСЫНЫҢ ТІІМДІЛІГІНДЕГІ ГЕНДІК ПОЛИМОРФИЗМДЕРДІҢ РӨЛІ

Түйін: Метформинге клиникалық жауап 2 типті қант диабеті бар емделушілерде өте өзгермелі, бұл метформин терапиясының тиімділігіне әсер ететін генетикалық компоненттерді анықтау қажеттілігін көрсетеді. Бұл зерттеудің мақсаты генетикалық зерттеулерге жүйелі шолу жасау және геномдық аймақтардан жүйелі түрде таңдалған SNP тегтерінің рөлін бағалау, атап айтқанда SLC22A1 генінің (rs622342) A>C генінің полиморфизмінің генетикалық үлесін зерттеу болды. A>G SLC22A2 гені (rs2481030), T>G SLC22A2 (rs7757336) 2 типті қант диабеті бар емделушілерде метформин терапиясының тиімділігінде. A>G SLC22A2/OCT2 (rs2481030), T>G SLC22A2/ SLC22A1/OCT1 генінің (rs622342) A>C гендерінің маңызды полиморфизмдерінің популяциялық тасымалдаушы жиіліктерін анықтау үшін салыстырмалы түрде аздаған зерттеулер жүргізілді. Метформин терапиясының тиімділігіне байланысты OCT2 (rs7757336) гендер. Әртүрлі зерттеулер rs622342 генотипінің кіші С аллелі бар емделушілер әртүрлі когорттардағы инсулинге төзімділіктің төмен қауімен байланысты екенін анықтады. rs2481030 және rs7757336 гендері бар емделушілер еуропалық когорттарда метформиннің тиімділігінің күшті төмендеуін көрсетті. Дәлірек қорытынды жасау үшін әртүрлі этникалық және біртекті популяциялардағы қосымша зерттеулер ұсынылады. Жоғарыда аталған полиморфизмдерді генотиптеу 2 типті қант диабеті бар емделушілерде біріктірілген емде метформинге жауапты болжау үшін пайдалы болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: 2 типті қант диабеті, метформин, фармакогенетика, полиморфизмдер, тасымалдаушылар, төзімділік, tagSNP, SLC22A1, SLC22A2



Eslamgalieva Sh. N.

<https://orcid.org/0000-0002-1715-1687>

Department of Molecular Biology and Medical Genetics,
Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Almaty, Kazakhstan

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS IN THE EFFECTIVENESS OF METFORMIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Resume: The clinical response to metformin is highly variable in patients with type 2 diabetes (T2DM), highlighting the need to identify genetic components that influence the efficacy of metformin therapy. The aim of this study was to conduct a systematic review of genetic studies and evaluate the role of systematically selected tagSNPs from genomic regions, namely to study the genetic contribution of the A>C gene polymorphisms of the SLC22A1 gene (rs622342), in the A>G gene of SLC22A2 (rs2481030), T>G SLC22A2 (rs7757336) in the efficacy of metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A relatively small number of studies have been performed to identify population carrier frequencies of significant polymorphisms of the A>C genes of the SLC22A1/OCT1 gene (rs622342), in the A>G SLC22A2/OCT2 (rs2481030), T>G SLC22A2/OCT2 (rs7757336) genes associated with the effectiveness of the metformin therapy. Various studies have found that patients carrying the minor C allele of the rs622342 genotype are associated with a lower risk of insulin resistance in different cohorts. Patients with rs2481030 and rs7757336 genes showed a strong decrease in the effectiveness of metformin in European cohorts. Further studies in various ethnic and homogeneous populations are recommended for a more accurate conclusion. Genotyping of the aforementioned polymorphisms may be useful in predicting the response to metformin in combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus (DM2T), metformin, pharmacogenetics, polymorphisms, transporters, resistance, tagSNP, SLC22A1, SLC22A2

Введение

Сахарный диабет 2 типа (далее - СД2Т) представляет собой хроническое метаболическое заболевание, возникающее в результате резистентности к инсулину и прогрессивного снижения секреции инсулина, что приводит к нарушению утилизации глюкозы, дислипидемии и гиперинсулинемии и прогрессирующей дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. В настоящее время СД2Т поражает более 400 миллионов человек во всем мире, и прогнозируется, что к 2030 году будет 552 миллиона случаев СД2Т [1, с. 311-321]. Известно, что этиология СД2Т имеет значительный генетический компонент, что подтверждается семейными и близнецовыми исследованиями [2, с. 1315-1319]. Развитие высокопроизводительных и доступных технологий генотипирования, статистических инструментов и вычислительного программного обеспечения привело к заметному прогрессу в поиске генетических ассоциаций в последние годы [3, с. 881-885; 4, с. 638-645; 5, с. 499-511; 6, с. 415; 7, с. 376-395]. С тех пор, как в 2007 году в первом полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS) для СД2Т были выявлены новые локусы чувствительности, было обнаружено более 100 локусов чувствительности к СД2Т [8, с. 2463-2474].

За последнее десятилетие произошло бурное развитие антигипергликемических средств [9, с. 302-215]. Одной из основных стратегий, направленных на повышение качества терапии, может стать индивидуализированный подход, чему способствуют фармакогенетические исследования [10, с. 6842]. Фармакогеномика — это раздел фармакологии, изучающий влияние генетической изменчивости на реакцию пациентов на лекарственные препараты путем корреляции экспрессии генов или однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью или токсичностью лекарств [11, с. 191-194]. Генетическая изменчивость ответа на терапию была недавно показана в нескольких независимых исследованиях для распространенных

препаратов, используемых для лечения СД2Т, включая бигуаниды (метформин), ингибиторы ДПП-4/агонисты ГПП-1 и препараты сульфонилмочевины/меглитиниды [12, с. 81-98]. Установление механизма межлекарственных взаимодействий может дать заманчивую возможность воплотить его в клиническую практику — это может помочь в стратификации групп пациентов, принятии решения о терапевтическом подходе, снижении частоты побочных эффектов и тем самым повышении качества лечения больных СД2Т. Метформин является пероральным гипогликемическим средством и единственным представителем класса бигуанидов, используемым в клинической практике. Метформин обычно используется в качестве препарата первой линии для лечения СД2Т в соответствии с рекомендациями клинических руководств [13, с. 513-522; 14, с. 487-493]. Несмотря на популярность метформина при лечении диабета, точный механизм, лежащий в основе эффекта снижения уровня глюкозы этого препарата, до сих пор остается малоизученным [15, с. 569-589]. Тем не менее, некоторые эффекты метформина неоспоримы (например, подавление усиленной базальной эндогенной продукции глюкозы у пациентов с СД2Т за счет снижения скорости печеночного глюконеогенеза на 25-40%, что, как предполагается, вызывается активацией АМР-киназы (АМРК) и прямыми ингибирующими эффектами на функцию митохондрий [16, с. 143-156]. Метформин способен улучшать чувствительность к инсулину и стимулированное инсулином поглощение глюкозы скелетными мышцами. Метформин не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции в почках [17, с. 175-185]. Показано, что гипогликемический эффект метформина имеет широкую межиндивидуальную вариабельность [18, с. 467-469]. Кроме того, терапия метформином связана с большим количеством желудочно-кишечных симптомов (диапазон 2-63% в



различных клинических исследованиях), чем большинство других пероральных противодиабетических средств. Это может привести к преждевременному прекращению терапии примерно в 4% случаев [19, с. 224–231; 20, с. 281–303]. Можно предположить, что полиморфизмы генов, участвующих в различных путях метаболизма метформина, вызывают различные реакции, а также развитие побочных эффектов у пациентов, получающих медикаментозную терапию [21, с. 489 - 503]. Лучшее понимание механизмов действия метформина, безусловно, может позволить создать более индивидуальное и точное лечение СД2Т [22, с. 1971-1977]. Для изучения генетических паттернов гликемического ответа на выработку метформина уже было проведено несколько исследований [23, с. 510 – 515; 24, с. 571-580].

Ген SLC22A1 кодирует органический катионный транспортер 1 (ОСТ1), который является наиболее изученным транспортером в отношении связи

генетических вариантов с реакцией на метформин [25, с. 694 – 699]. ОСТ1 является членом семейства полиспецифических переносчиков органических катионов, экспрессируемых в печени, почках и кишечнике, которые имеют решающее значение для элиминации многих эндогенных аминов, а также широкого спектра лекарств и токсинов окружающей среды [26, с. 549-552]. ОСТ1 отвечает за поглощение метформина печенью, а полиморфизмы SLC22A1 могут модулировать поглощение метформина и ответ в клетках [27, с. 1422–1431]. У мышей с нокаутом гена SLC22A1 концентрация метформина в печени была в 30 раз ниже, чем у мышей с нормально функционирующими транспортерами ОСТ1 [28, с. 242–247]. Было проведено исследования генетических полиморфизмов SLC22A1 в разных популяциях, но результаты по влиянию полиморфизмов SLC22A1 на терапевтические ответы на метформин были довольно противоречивыми [29].

Таблица 1 - Генетические варианты, влияющие на результаты терапии метформином [32]

No.	Gene Symbol	Region	dbSNP ID	SNP	Alleles	Effect
1	ATM	11q22.3	rs11212617	Intronic	A/C	↑
2	SLC2A2	3q26.2	rs8192675	Intronic	A/G	↑
3	PRPF31	19q13.42–q13.42	rs254271	Intronic	C/A	↓
4	CPA6	8q13.2–q13.2	rs2162145	Intronic	T/A	↑
			rs628031	Missense Met408Val	A/G	↑ SE
			s12208357	Missense Arg61Cys	C/T	↓
			rs34130495	Missense Gly401Ser	A/G	↓
			rs622342	Intronic	C/T	↓
5	SLC22A1	6q25.3	rs683369	Missense Leu160Phe	G/C	↓
			rs36056065	Indel GTAAGTTG	-/GTAAGTTG	SE
			rs594709	Intronic	A/G	↑
			rs2282143	Missense Pro341Leu	C/T	↑
			rs72552763	IndelGAT	-/GAT	↓
			rs316019	Missense Ala270Ser	G/T	↓
			rs145450955	Missense Thr201Met	G/A	↓
			rs201919874	Missense Thr199Ile	C/T	↓
6	SLC22A2	6q25.3	rs3119309	Intergenic	C/T	↓
			rs7757336	Intergenic	G/T	↓
			rs2481030	Intergenic	A/G	↓
			rs662301	Non coding transcript	T/C	↓
			rs2289669	Intronic	G/A	↑↓
7	SLC47A1	17p11.2	rs2252281	5' UTR	T/C	↑
8	SLC47A2	17p11.2	rs562968062	Missense Gly211Val	C/A	↓
			rs12943590	5' UTR	G/A	↑
9	PRKAA1	5p13.1	rs249429	Intronic	C/T	↑
10	PRKAA2	1p32.2	rs9803799	Non coding transcript	G/T	↑
11	PRKAB2	1q21.1	rs6690158	Intronic	T/C	↓
12	STK11	19p13.3	rs741765	Intronic	T/C	↑
13	PPARA	22q13.31	rs4253652	Intronic	G/A	↓
14	PPARGC1A	4p15.2	rs10213440	Intronic	C/T	↓
15	PCK1	20q13.31	rs4810083	Intergenic	T/C	↑
16	ABCC8	11p15.1	rs4148609	Intronic	A/G	↑
17	KCNJ11	11p15.1	rs7124355	Intergenic	A/G	↓
18	HNF4A	20q13.12	rs11086926	3' UTR	G/T	↓
19	HNF1B	17q12	rs11868513	Intronic	A/G	↑
20	ADIPOR2	12p13.33	rs758027	Intergenic	C/T	↓
21	CAPN10	2q37.3	rs3792269	Missense Arg197Gly	A/G	↑
22	GCK	7p13	rs2908289	Intronic	A/G	↓
23	MEF2A	15q26.3	rs4424892	Intergenic	G/A	↓
24	MEF2D	1q22	rs6666307	Intronic	T/A	↓
25	ITLN2	1q23.3	rs6701920	3' UTR	A/G	↑
26	GCG	2q24.2	rs6733736	Intronic	G/A	↓
27	PKLR	1q22	rs17367421	Intronic	C/G	↓
28	PPARGC1B	5q32	rs741579	Intronic	G/A	↑
29	SPI	12q13.13	rs784888	Intronic	G/C	↑
30	FMO5	1q21.1	rs7541245	Intronic	C/A	↓
31	SLC22A3	6q25.3	rs2076828	Non coding transcript	C/G	↓

Можно предположить, что полиморфизмы генов, участвующих в различных путях метаболизма метформина, вызывают различные реакции, а также развитие побочных эффектов у пациентов, применяющих лекарственную терапию [30, с.119 - 129]. Лучшее понимание механизмов действия

метформина, безусловно, может позволить создать более индивидуальное и точное лечение СД2 [31, 117 - 120].

Методология

В систематический обзор вошли статьи, найденные в библиотеках Pubmed, JSTOR, Wiley Library и Google



Scholar по ключевым словам. Ключевые слова включали в себя метформин, фармакогенетика, полиморфизм, сахарный диабет 2-го типа. Впоследствии был найден обзор, включающий в себя обобщающую таблицу со всеми релевантными генетическими вариантами. Гены, связанные с терапевтическим ответом на метформин, представлены в таблице 1, в которой ↑ означает повышенный ответ на терапию (по отношению к минорному аллелю); ↓ — сниженный ответ на терапию (по минорному аллелю); СЭ — побочный эффект; жирным шрифтом выделены SNP, ассоциированные с ответом на лечение в двух и более исследованиях [32]. Впоследствии был совершен поиск статей в открытом доступе, изучающих данные генетические варианты. Проанализировав результаты поиска и основываясь на частоте статей, изучивших те или иные полиморфизмы, были отобраны SNP для обзора в данной статье. На таблице 1 они выделены желтым цветом.

Результаты и обсуждение

В своем Роттердамском исследовании Беккер и др. [33, с. 242-247] оценили, связаны ли генетические вариации в гене SLC22A1 с гипогликемическим эффектом метформина. Были выявлены случайные пользователи метформина в их исследовании, у которых были доступны измерения HbA1c. Были проанализированы ассоциации между 11 мечеными однонуклеотидными полиморфизмами в гене SLC22A1 и изменением уровня HbA1c. Всего в эту выборку исследования было включено 102 случая употребления метформина. За исключением полиморфизма rs622342 A>C, никаких существенных различий в ответе на метформин не наблюдалось. Для каждого минорного аллеля C в rs622342 снижение уровня HbA1c было на 0,28% меньше (95% ДИ 0,09–0,47, P = 0,005). После коррекции Бонферрони значение P составило 0,050. Таким образом, генетическая изменчивость rs622342 в гене SLC22A1 была связана с эффектом снижения уровня глюкозы метформином у пациентов с сахарным диабетом [34, с. 1]. Точно так же исследование Ву и др. [35] года показало, что мутация гена в SLC22A1 rs622342 была связана с более низким риском резистентности к инсулину у пациентов с СД2Т, получающих лечение метформином. У пациентов с аллелем rs622342C (минорный аллель) значение НОМА-IR было достоверно ниже, чем у пациентов с общим генотипом (AA). Однако это существенное различие не наблюдалось в полиморфизмах АТМ (атаксия-телеангиэктазия-мутированный ген) rs11212617. Кроме того, они не обнаружили связи между НОМА-BCF (функция бета-клеток) и полиморфизмами rs622342 или rs11212617 у субъектов настоящего исследования. Эти результаты могут означать, что аллель C rs622342 SLC22A1 был связан с более низким риском резистентности к инсулину у пациентов с диабетом 2 типа, получающих лечение метформином [36, с. 844-848]. Эти результаты частично согласуются с данными, полученными в исследовании Берстайна и др. [37, с. 3681-3688], которые показали, что пациенты, несущие генотип rs622342 CC, имели значительно более низкий НОМА-IR (резистентность к инсулину), чем носители генотипа AC/AA, в то время как не было существенной разницы в НОМА-IR между разными генотипами rs11212617. Насколько нам известно, это первое исследование, оценивающее эту связь у

пациентов с СД2Т, получавших метформин, среди населения Китая. До настоящего времени было проведено очень мало экспериментов, сообщающих о таких результатах. Данное исследование, проведенное Берстайном и др. показало, что НОМА-IR был значительно выше у пациентов с генотипом OCT1-R61C CC, чем у пациентов с генотипом СТ/ТТ. В объединенной группе больных СД (с сопутствующим раком или без него) СТ и ТТ варианты полиморфизма OCT1-R61C, которые являются признаком потенциально сниженного ответа на метформин оказались менее частыми, чем у онкологических больных без диабета. Эта тенденция была менее выражена у больных с семейной формой СД2Т. Достоверной разницы в частоте встречаемости полиморфизмов G401S и G465R гена OCT1 и варианта rs11212617 гена C11orf65, расположенного вблизи гена АТМ27, между лицами всех исследуемых групп не выявлено [38, с. 1864–1867]. CC-вариант полиморфизма OCT1 rs622342, который является прогностическим маркером ослабленного ответа на метформин, реже встречался у онкологических больных без сахарного диабета (тенденция), чем у здоровых женщин в постменопаузе и в объединенной группе СД2Т (χ^2 равен 1,94 и 1,76 соответственно; p равен 0,16 и 0,18).

В другом исследовании, проведенном Каши и др. [39, с. 78-83] было показано, что пациенты с генотипом OCT2-T201M СТ/ТТ имели достоверно более высокий уровень НОМА-IR (инсулинорезистентности), чем пациенты с генотипом CC. Их результаты показали, что НОМА-IR был значительно выше у пациентов с аллелем T (минорный аллель), чем у пациентов с гомозиготным аллелем C, что указывает на то, что пациенты с минорным аллелем имели большую резистентность к инсулину, чем пациенты с общим генотипом (CC). Следовательно, OCT2-T201M может способствовать изменению резистентности к инсулину у пациентов с СД2Т [40, с. 298]. При этом НОМА-BCF (функция бета-клеток) был выше у пациентов с аллелем T, чем у пациентов с гомозиготным аллелем C. Это может быть связано с повышенной активностью бета-клеток в ответ на повышенную резистентность к инсулину у носителей T-аллеля. Однако, по-видимому, компенсаторный процесс был недостаточным, поскольку уровни глюкозы натощак и HbA1c были достоверно выше у больных с генотипом СТ+ТТ, чем у больных с генотипом CC. Подробные тесты с помощью многомерного анализа показали, что вариант OCT2-T201M значительно влияет на резистентность к инсулину и функцию бета-клеток у пациентов с СД2Т, получавших метформин. Другое исследование, также с онкологическими больными было проведено Йоргером и др. в 2015 году [41, с. 167-172]. Они обнаружили, что некоторые полиморфные варианты OCT1 и MATE1 были связаны со значительно повышенным риском раннего биохимического прогрессирования заболевания у пациентов с распространенным кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ), получающих метформин. Однако это не привело к изменению выживаемости без прогрессирования в соответствии с критериями RECIST (критерии оценки ответа при солидных опухолях). Интересно, что полиморфный C-аллель OCT1 был связан со значительным снижением токсичности, связанной с метформином, тогда как для полиморфного A-аллеля MATE1 этого не было



обнаружено. Ранее Кристенсен и др. в 2011 году [42, с. 837-850] описали влияние дисфункциональных аллелей OСТ1 на стабильные концентрации метформина в плазме у 159 пациентов с диабетом в Южно-Датском исследовании диабета. Авторы обнаружили эффект «генной дозы» со снижением стационарных концентраций метформина в плазме по мере увеличения количества дисфункциональных аллелей OСТ1, и этот фармакокинетический эффект также трансформировался в фармакодинамический эффект метформина на абсолютное снижение гликированного гемоглобина через несколько месяцев лечения. Точно так же Тарасова и др. в 2012 году [43, с. 659-666] оценили взаимосвязь между несколькими зародышевыми мутациями OСТ1, OСТ2 и связанными с метформином желудочно-кишечными нежелательными явлениями. Полиморфный G-аллель OСТ1 (rs628031) был связан с меньшей токсичностью метформина в соответствии с предыдущими результатами Christensen et al., показавшими, что дисфункциональные мутации OСТ1 приводят к более низким концентрациям метформина в плазме. Группа Шу и др. в 2007 году [44, с. 1422-1431] оценили влияние дисфункциональных мутаций OСТ1 на активность метформина у мышей и людей. Как в модели животных, так и у пациентов с диабетом дисфункциональные мутации OСТ1 приводили к снижению поглощения метформина и значительно более низкому влиянию метформина на тест на толерантность к глюкозе. Результаты исследования Йогера и др. [41] согласуются с этими предыдущими наблюдениями, в данном случае показывая, что дисфункциональные мутации OСТ1 не только приводят к меньшей токсичности, связанной с метформином, но также и к меньшей клинической активности метформина, приближенной к увеличению уровня простатического специфического антигена у пациентов с КРППЖ.

Ген SLC22A2 кодирует переносчик органических катионов 2 (OCT2), который в основном экспрессируется на базолатеральной мембране клеток почечных канальцев. OCT2 транспортирует метформин в клетки проксимальных канальцев и вместе с MATE1 (SLC47A1) и MATE2 (SLC47A2) опосредует секрецию метформина в мочу [45, с. 393-403; 46, с. 2245-2250]. В корейском исследовании было показано, что генетические вариации rs201919874 (T199I), rs145450955 (T201M) и rs316019 (A270S) гена SLC22A2 связаны со снижением почечного клиренса и повышением концентрации метформина в плазме [47, с. 667-675]. Межгенные варианты rs3119309, rs7757336 и rs2481030, расположенные между SLC22A2 и SLC22A3, были в значительной степени связаны с неэффективностью метформина в европейском когорте. Обнаруженные в этом исследовании полиморфизмы были некодирующими, но они могли находиться в неравновесном сцеплении с любыми причинными SNP в пределах кодирующих/регуляторных областей SLC22A2, SLC22A3 или даже SLC22A1, что приводило к изменению транспортной активности или уровня экспрессии в тканях-мишенях [48, с. 531-540]. Однако в невыбранном образце 103 здорового мужского кавказских добровольцев нет существенной ассоциации между почечной метформинской связью и некоторыми вариантами SLC22A2 (RS10755577, RS15996, RS316019, RS17589858, Thr130, RS2928035, RS316024, RS316025, RS533452 и rs662301) [49, с. 299-

306]. В недавнем исследовании Аль-Эйтан и его коллеги не обнаружили статистической значимости для 10 исследованных вариантов (rs10755577, rs17588242, rs17589858, rs2928035, rs3127573, rs316024, rs316025, rs316026, rs533452, rs662301) в отношении какого-либо влияния на гликемический контроль SLC22A2 [50, с. 9 и 17].

Другое исследование, также показавшее ассоциацию полиморфизмов rs7757336 и rs2481030 на эффективность работы метформина было проведено Кловинс и др. [51]. Они генотипировали 104 tagSNP из шести генов переносчиков метформина, кодирующих OСТ1, OСТ2, OСТ3, MATE1, MATE2 и PMAT. Минорные аллели rs3119309, rs7757336 и rs2481030, расположенные в межгенной области между SLC22A2 (OСТ1) и SLC22A3 (OСТ3), были достоверно связаны ($P=1,849 \times 10^{-6}$ до $2,663 \times 10^{-5}$) с неэффективностью метформина, определяемой как отсутствие снижения уровня HbA1c в крови через 3 месяца лечения. Носители аллелей риска в 8,4 раза чаще проявляли фенотип отсутствия ответа, чем участники с аллелями дикого типа. У субъектов с аллелями комбинированного риска полиморфизмов rs3119309, rs7757336 и rs2481030 наблюдалось сильное снижение AUC_{∞} (площадь под кривой) воздействия метформина. В конце концов, они впервые выявили сильную связь между отсутствием ответа на метформин и тремя SNP, расположенными в 5'-фланкирующих областях SLC22A2 (OСТ2) и SLC22A3 (OСТ3). Эти результаты указывают на важность переносчиков метформина в краткосрочной эффективности метформина.

Заключение

Относительно небольшое количество исследований было выполнено на выявление популяционных частот носительства значимых полиморфизмов генов A>C гена SLC22A1/OCT1 (rs622342), в гене A>G SLC22A2/OCT2 (rs2481030), T>G SLC22A2/OCT2 (rs7757336), ассоциированных с эффективностью терапии метформином. Из них большинство рассматривало полиморфизм rs622342, и всего пару исследований рассмотрело гены rs2481030 и rs7757336. Разные исследования выявили, что мутация гена в SLC22A1 rs622342 была связана с более низким риском резистентности к инсулину у пациентов с СД2Т, получающих лечение метформином, а именно снижение уровня HbA1c у пациентов с диабетом. У пациентов с генами rs2481030 и rs7757336 выявлено сильное снижение эффективности работы метформина в европейских когортах. Снижение эффективности работы метформина определялась как снижение оцененной площади под кривой (AUC) воздействия метформина, а также отсутствие снижения уровня HbA1c в крови через 3 месяца лечения. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования на больших когортах хорошо обследованных пациентов в различных этнических и гомогенных популяциях. В будущем лучшее понимание фармакогенетики СД2, включая знание распространенных и редких вариантов генов, позволит разработать персонализированные инструменты для улучшения терапии.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.



Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Уайтинг, Д.Р.; Гуаригуата, Л.; Вейл, К. и Шо, Дж. Диабетический атлас IDF: глобальные оценки распространенности диабета на 2011 и 2030 годы. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011, 94, 311–321.
- 2 Рич С.С. Картирование генов при диабете. // *Генетическая эпидемиологическая перспектива. Diabetes* 1990, 39, 1315–1319.
- 3 Сладек Р.; Рошело, Г.; Рунг, Дж.; Дина, К.; Шен, Л.; Серр, Д.; Бутин, П.; Винсент, Д.; Белисл, А.; Хаджадж, С. и другие. Полногеномное ассоциативное исследование выявляет новые локусы риска диабета 2 типа. *Nature* 2007, 445, 881–885.
- 4 Зеггини, Э.; Скотт, Л.; Саксена, Р.; Войт, Б.Ф.; Марчини, Дж. Л.; Хижина; де Баккер, Р.И.В.; Абеказис, Г.Р.; Альмгрен, П.; Андерсен, Г. и другие. Мета-анализ данных об ассоциации всего генома и крупномасштабная репликация идентифицируют дополнительные локусы предрасположенности к диабету 2 типа. *Nat. Genet.* 2008, 40, 638–645.
- 5 Марчини, Дж.; Хоуи, Б. Вменение генотипа для полногеномных ассоциативных исследований. *Nat. Rev. Genet.* 2010, 11, 499–511.
- 6 Барбитов Ю.А.; Серебрякова, Е.А.; Насыхова, Ю.А.; Предеус, А.В.; Полев Д.Е.; Шувалова, А.Р.; Васильев, Е.В.; Уразов, С.П.; Сарана, АМ; Щербак, С.Г. и другие. Идентификация новых маркеров-кандидатов диабета 2 типа и ожирения в России путем экзомного секвенирования с ограниченным размером выборки. *Genes* 2018, 9, 415.
- 7 Насыхова, Ю.А.; Барбитов, Ю.А.; Серебрякова, Е.А.; Кацеров Д.С. и Глотов, А.С. Последние достижения и перспективы применения секвенирования следующего поколения в генетических исследованиях диабета 2 типа. *World J. Diabetes* 2019, 10, 376–395.
- 8 Лангенберг, К. и Лотта, Л.А. Геномный взгляд на причины диабета 2 типа. *Lancet* 2018, 391, 2463–2474.
- 9 Сингх, С.; Усман, К. и Банерджи, М. Обновление фармакогенетических исследований при сахарном диабете 2 типа. *World J. Diabetes* 2016, 7, 302–315.
- 10 Насыхова Ю. А.; Тонян З. Н.; Михайлова А. А.; Данилова М. М. и Глотов А. С. Фармакогенетика сахарного диабета 2 типа — успехи и перспективы. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21(18), 6842.
- 11 Аниш, Т.П.; Сонал Сехар, М.; Хосе, А.; Чандрани, Л. и Захария, С.М. Фармакогеномика: правильный препарат нужному человеку. *J. Clin. Med. Res.* 2009, 1, 191–194.
- 12 Грэм, Гарри Г. и другие. Клиническая фармакокинетика метформина. // *Clinical pharmacokinetics* 2011, 50.2, 81-98.
- 13 Доддс, С. Как лечить сахарный диабет 2 типа: обзор диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа. *Nurs. Clin. N. Am.* 2017, 52, 513–522.
- 14 Бус, Дж. Б.; Векслер, ди-джей; Цапас, А.; Россинг, П.; Мингроне, Г.; Матъе, К.; Д'Алессиньо, Д.А. және Дэвис М. Дж. Обновление от 2019 г.: Управление гипергликемией при диабете 2 типа, 2018 г. Консенсусный отчет Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). *Diabetes Care* 2020, 43, 487–493.
- 15 Форец М.; Гигас, Б. және Вайоллет, Б. Понимание глюкорегуляторных механизмов метформина при сахарном диабете 2 типа. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019, 15, 569–589.
- 16 Перникова И. және Корбониц, М. Метформин - механизм действия и клинические последствия при диабете и раке. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014, 10, 143–156.
- 17 Радж, Г.М.; Матайян, Дж.; Вьявахаре, М. және Приядаршини, Р. Отсутствие влияния полиморфизмов генов SLC47A1 и SLC47A2 на гликемический ответ на метформин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Drug Metab. Pers. Ther.* 2018, 33, 175–185.
- 18 Флорез Дж. Всем ли помогает метформин? Полногеномное исследование ассоциации ответа на метформин. *Curr. Diab. Rep.* 2011, 11, 467–469.
- 19 Хаупт, Э.; Ник, Б.; Кошинский, Т.; Либермейстер, Х.; Шнайдер, Дж. және Хирш, Х. Пероральная противодиабетическая комбинированная терапия производными сульфонилмочевины и метформином. *Diabete et Metabolisme* 1991, 17, 224–231.
- 20 ДеФронзо, Р.А. Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа. *Ann. Intern. Med.* 1999, 131, 281–303.
- 21 Хоуллетт, Г. және Клиффорд Дж. Бейли. «Оценка соотношения риска и пользы метформина при сахарном диабете 2 типа». *Drug safety* 199, 20.6, 489–503.
- 22 Ван Левен, Н.; Нейпельс, Г.; Беккер, М.Л.; Дешмух, Х.; Чжоу, К.; Стрикер, ВНС; Уттерлинден, А.Г.; Хофман, А.; Ван 'Т Рьет, Э.; Палмер, С. және т.б. Вариант гена, близкий к АТМ, в значительной степени связан с реакцией на лечение метформином при диабете 2 типа: репликация и метаанализ пяти когорт. *Diabetologia* 2012, 55, 1971–1977.
- 23 Ван, Де-Шенг және т.б. Участие транспортера органических катионов 1 в распределении метформина в печени и кишечнике. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002, 302.2, 510-515.
- 24 Юн, Х.; Чо, Х.Ю.; Ю, Х.Д.; Ким, С.М. и Ли, Ю.Б. Влияние полиморфизмов переносчиков органических



- катионов на популяционную фармакокинетику метформина у здоровых людей. *AAPS J.* 2013, 15, 571–580.
- 25 Сигал, Эрик Д. и другие. Актуальность транспортера OСТ1 для противоопухолевого действия бигуанидов. *Biochemical and biophysical research communications* 2011, 414.4, 694–699.
- 26 Грюндemann, Д.; Горбулев, В.; Гамбарян С.; Вейл, М. и Копселл, Х. Экскреция лекарств, опосредованная новым прототипом полиспецифического транспортера. *Nature* 1994, 372, 549–552.
- 27 Шу, Ю.; Ширдаун, ЮАР; Браун, К.; Оуэн, Р.П.; Чжан, С.; Кастро, Р.А.; Янкулеску, А.Г.; Юэ, Л.; Ло, Дж. К.; Берчард, Э.Г. и другие. Влияние генетической изменчивости переносчика органических катионов 1 (OСТ1) на действие метформина. *J. Clin. Investig.* 2007, 117, 1422–1431.
- 28 Беккер, М.Л.; Виссер, Л.Э.; ван Шайк, RHN; Хофман, А.; Уттерлинден, А.Г. и Стрикер, В.Н.С. Генетическая изменчивость переносчика органических катионов 1 связана с реакцией на метформин у пациентов с сахарным диабетом. *Pharmacogenomics J.* 2009, 9, 242–247.
- 29 Мато, Э.П.М.; Геве-Фокенг, М.; Эссоп, М.Ф. и Овира, Р.М.О. Генетические полиморфизмы переносчика органических катионов 1 (OСТ1) и ответы на терапию метформином у лиц с диабетом 2 типа. *Medicine* 2018, 97, e11349.
- 30 Золк, Оливер. Расположение метформина: изменчивость из-за полиморфизма переносчиков органических катионов. *Annals of medicine* 2012, 44.2, 119–129.
- 31 Чжоу, Кайсинь и другие. «Распространенные варианты рядом с АТМ связаны с гликемическим ответом на метформин при диабете 2 типа». *Nature genetics* 2011, 43.2, 117.
- 32 Насыхова Ю.А.; Тонян З.Н.; Михайлова А.А.; Данилова М.М. и Глотов А.С. Фармакогенетика сахарного диабета 2 типа: успехи и перспективы. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21.18, 6842.
- 33 Беккер, М.Л.; Виссер, Л.Е.; Ван Шайк, Р.Х.Н.; Хофман, А.; Уттерлинден, А.Г., и Стрикер, Б.Х.К. Генетическая изменчивость переносчика органических катионов 1 связана с реакцией на метформин у пациентов с сахарным диабетом. *The pharmacogenomics journal* 2009, 9(4), 242–247.
- 34 Шокри, Фазлоллах и др. Влияние полиморфизмов АТМ и SLC22A1 на терапевтический ответ на метформин у иранских пациентов с диабетом. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine* 2016, 5.1, 1.
- 35 Ву К.; Ли Х.; Сюй Ю.; Чжан Х.; Гуань З.; Чжан С. и Ли Ю. (2020). Полиморфизм rs622342 SLC22A1 предсказывает улучшение резистентности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих метформин: перекрестное исследование. *International Journal of Endocrinology* 2020.
- 36 Ван, Де-Шенг и другие. Участие переносчика органических катионов 1 в молочнокислом ацидозе, вызванном метформином. *Molecular pharmacology* 2003, 63.4, 844–848.
- 37 Берштейн Л.М.; Иевлева А.Г.; Васильев Д.; Порошина Т.Е. и Имянитов Е.Н. Генетические полиморфизмы, потенциально связанные с реакцией на метформин у диабетиков в постменопаузе, страдающих и не страдающих раком. *Cell Cycle* 2013, 12.23, 3681–3688.
- 38 Флорес, Хосе С. и другие. Аллель С АТМ rs11212617 не связан с реакцией на метформин в Программе профилактики диабета. *Diabetes care* 2012, 35.9, 1864–1867.
- 39 Каши З.; Масуми П.; Махруз А.; Хашеми-Сотех М. Б.; Бахар А. и Ализаде А. Вариант переносчика органических катионов 2 (OСТ2)–T201M способствует изменению резистентности к инсулину у пациентов с диабетом 2 типа, получающих метформин. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2015, 108.1, 78–83.
- 40 Майер З. Ю.; Швабедиссен Х.И.; Верстайфт С.; Кромер Х.К.; Беккемон Л. и Ким Р. Транспортер мультитекарственного и токсинного экстрезии 1 (MATE1/SLC47A1) человека: функциональная характеристика, взаимодействие с OСТ2 (SLC22A2) и одонуклеотидные полиморфизмы. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010, 298, F997–F1005.
- 41 Йоргер М.; Ван Шайк Р. Х. Н.; Беккер М. Л.; Хайоз С.; Поллак М.; Катомас Р.; Ротермундт К. и другие. Полиморфизм экстрезии нескольких лекарств и токсинов 1 и транспортеров органических катионов человека 1 у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих метформин (SAKK 08/09). *Prostate cancer and prostatic diseases* 2015, 18.2, 167–172.
- 42 Кристенсен М. М.; Браш-Андерсен С.; Грин Х.; Нилсен Ф.; Дамкир Р. и Бек-Нилсен Х. Фармакогенетика метформина и его влияние на равновесные уровни метформина в плазме и гликозилированный гемоглобин А1с. *Pharmacogenet Genom* 2011, 21, 837–850.
- 43 Тарасова Л.; Калнина И.; Гельднер К.; Бумбуре А.; Ритенберга Р. и Никитина-Заке Л. Ассоциация генетической изменчивости генов переносчиков органических катионов OСТ1, OСТ2 и мультитекарственных и токсинных белков-транспортеров 1 с желудочно-кишечными побочными эффектами и снижением ИМТ у пациентов с диабетом 2 типа, получавших метформин. *Pharmacogenet Genom* 2012, 22, 659–666.
- 44 Шу Ю.; Ширдаун С.А.; Браун С.; Оуэн Р.П.; Чжан С. и Кастро Р.А. Влияние генетической изменчивости переносчика органических катионов 1 (OСТ1) на действие метформина. *J Clin Invest* 2007, 117, 1422–1431.
- 45 Ито, С.; Кусухара, Х.; Йокочи, М.; Тоёшима, Дж.; Иноуэ, К.; Юаса, Х. и Сугияма И. Конкурентное ингибирование люминального оттока путем экстрезии нескольких лекарств и токсинов, но не базолатеральное поглощение переносчиком органических катионов 2, является вероятным механизмом, лежащим в основе фармакокинетических взаимодействий лекарств, вызванных циметидином в почках. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012, 340, 393–403.
- 46 Лян, Х. и Джакомини, К.М. Транспортеры, участвующие в фармакокинетике метформина и ответе на лечение. *J. Pharm. Sci.* 2017, 106, 2245–2250.
- 47 Кан, Х.Дж.; Сон, И.С.; Хо, Дж. С.; Ким, В.; Ли, С.; Шим, Дж. К.; Чжоу, Х.; Сан, С.Л. и Шин, Дж. Г. Идентификация и функциональная характеристика генетических вариантов переносчиков органических катионов человека в корейской популяции. *Drug Metab. Dispos.* 2007, 35, 667–675.
- 48 Захаренко Л.; Калнина, И.; Гельднер, К.; Конраде, И.; Гринберга, С.; Жидзик, Дж.; Яворский, М.; Лейниекс, А.; Никитина-Заке, Л.; Фридманис, Д. и другие. Одонуклеотидные полиморфизмы в межгенной



области между генами, кодирующими транспортер метформина OСТ2 и OСТ3, связаны с кратковременным ответом на монотерапию метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Eur. J. Endocrinol.* 2016, 175, 531–540.

49 Цветков М.В.; Формфельде, С.В.; Бален, Д.; Мейнеке, И.; Шмидт, Т.; Серт, Д.; Саболич, И.; Копселл, Х. и Брокмеллер, Дж. Влияние генетических полиморфизмов в переносчиках органических катионов OСТ1, OСТ2 и OСТ3 на почечный клиренс метформина. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 86, 299–306.

50 Аль-Эйтан, Л.Н.; Альмомани, В.А.; Нассар, А.М.; Эльсака, Б.З.и Сааде, Н.А. Фармакогенетика метформина: влияние полиморфизмов SLC22A1, SLC22A2 и SLC22A3 на гликемический контроль и уровни HBA1c. *J. Pers. Med.* 2019, 9, 17.

51 Кловинш Дж.; Захаренко Л.; Гельднер К.; Конраде И.; Гринберга С.; Пуговиц О., Пирагс В. и другие. Ассоциация SNP в межгенной области OСТ2 и OСТ3 с кратковременной эффективностью монотерапии метформином у больных сахарным диабетом 2 типа. *Endocrine Abstracts* 2015, 37.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Уайтинг, Д.Р.; Гуаригуата, Л.; Вейл, К. и Шо, Дж. IDF қант диабеті атласы: 2011 және 2030 жж. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011, 94, 311–321

2 Рич С.С. Қант диабетіндегі гендік карта. Генетикалық эпидемиологиялық көзқарас. *Diabetes* 1990, 39, 1315–1319.

3 Сладек Р.; Рошелло, Г.; Рунг, Дж.; Дина, К.; Шен, Л.; Серр, Д.; Бутин, П.; Винсент, Д.; Белисл, А.; Хаджадж, С. және т.б. Геномдық қауымдастықты зерттеу 2 типті қант диабеті үшін жаңа қауіп локустарын анықтайды. *Nature* 2007, 445, 881–885.

4 Зеггини, Э.; Скотт, Л.; Саксена, Р.; Войт, Б.Ф.; Марчини, Дж. Л.; Хижина.; де Баккер, Р.І.В.; Абеказис, Г.Р.; Альмгрен, П.; Андерсен, Г. және т.б. Геномдық қауымдастық деректерінің мета-талдауы және ауқымды репликация 2 типті қант диабеті үшін қосымша сезімталдық локустарын анықтайды. *Nat. Genet.* 2008, 40, 638–645.

5 Марчини, Дж. және Хоуи, Б. Геномдық қауымдастықты зерттеуге арналған генотипті анықтау. *Nat. Rev. Genet.* 2010, 11, 499–511.

6 Барбитов Ю.А.; Серебрякова, Е.А.; Насыхова, Ю.А.; Предеус, А.В.; Полев Д.Е.; Шувалова, А.Р.; Васильев, Е.В.; Уразов, С.П.; Сарана, АМ; Щербак, С.Г. және т.б. Ресейде 2 типті қант диабеті мен семіздікке арналған жаңа үміткер маркерлерді шектеулі іріктеу мөлшерімен экзомалық реттілік арқылы анықтау. *Genes* 2018, 9, 415.

7 Насыхова, Ю.А.; Барбитов, Ю.А.; Серебрякова, Е.А.; Кацеров Д.С. және Глогов, А.С. 2 типті қант диабеті бойынша генетикалық зерттеулердегі келесі ұрпақ секвенциясының соңғы жетістіктері мен перспективалары. *World J. Diabetes* 2019, 10, 376–395.

8 Лангенберг, К. және Лотта, Л.А. 2 типті қант диабетінің себептеріне геномдық көзқарас. *Lancet* 2018, 391, 2463–2474

9 Сингх, С.; Усман, К. және Банерджи, М. 2 типті қант диабетіндегі фармакогенетикалық зерттеулерді жаңарту. *World J. Diabetes* 2016, 7, 302–315.

10 Насыхова Ю. А.; Тонян З. Н.; Михайлова А. А.; Данилова М. М. және Глогов А. С. 2 типті қант диабетінің фармакогенетикасы - прогресс және перспективалар. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21(18), 6842.

11 Аниш, Т.П.; Сонал Сехар, М.; Хосе, А.; Чандран, Л. және Захария, С.М. Фармакогеномика: правильный препарат нужному человеку. *J. Clin. Med. Res.* 2009, 1, 191–194

12 Грэм, Гарри Г. және т.б. Метформиннің клиникалық фармакокинетикасы. *Clinical pharmacokinetics* 2011, 50.2, 81–98.

13 Доддс, С. 2 типті қант диабетін қалай емдеуге болады: 2 типті қант диабетін диагностикалау мен басқаруға шолу. *Nurs. Clin. N. Am.* 2017, 52, 513–522.

14 Бус, Дж. Б.; Векслер, ди-джей; Цапас, А.; Россинг, П.; Мингроне, Г.; Матье, К.; Д'Алессиво, Д.А. и Дэвис М. Дж. Жаңарту: 2 типті қант диабетіндегі гипергликемияны басқару 2018 Американдық қант диабеті қауымдастығы (ADA) және Еуропалық қант диабетін зерттеу қауымдастығының (EASD) консенсус есебі. *Diabetes Care* 2020, 43, 487–493.

15 Форец М.; Гигас, Б. и Вайоллет, Б. 2 типті қант диабетіндегі метформиннің глюкокорегуляциялық механизмдерін түсіну. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019, 15, 569–589.

16 Перникова И. и Корбониц, М. Метформин - қант диабеті мен қатерлі ісік кезіндегі әсер ету механизмі және клиникалық салдары. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014, 10, 143–156.

17 Радж, Г.М.; Матайян, Дж.; Вьявахаре, М. и Приядаршини, Р. SLC47A1 және SLC47A2 гендік полиморфизмдерінің 2 типті қант диабеті бар емделушілерде метформинге гликемиялық реакцияға әсері жоқ. *Drug Metab. Pers. Ther.* 2018, 33, 175–185.

18 Флорез Дж. Метформин барлығына көмектесе ме? Метформинге жауаптың байланысын геномдық зерттеу. *Curr. Diab. Rep.* 2011, 11, 467–469.

19 Хаупт, Э.; Ник, Б.; Кошинский, Т.; Либермейстер, Х.; Шнайдер, Дж. и Хирш, Х. Сульфонилмочевина туындыларымен және метформинмен ауызша диабетке қарсы біріктірілген терапия. *Diabete et Metabolisme* 1991, 17, 224–231.

20 ДеФронзо, Р.А. 2 типті қант диабетінің фармакотерапиясы. *Ann. Intern. Med.* 1999, 131, 281–303.

21 Хоуллетт, Г. и Клиффорд Дж. Бейли. 2 типті қант диабетіндегі метформиннің пайда-қауіпті бағалауы. *Drug safety* 199, 20.6, 489–503.

22 Ван Левен, Н.; Нейпельс, Г.; Беккер, М.Л.; Дешмух, Х.; Чжоу, К.; Стрикер, ВНС; Уттерлинден, А.Г.; Хофман, А.; Ван 'Т Рьет, Э.; Палмер, С. и другие. АТМ-ге жақын ген нұсқасы 2 типті қант диабетіндегі метформинді емдеуге жауаппен айтарлықтай байланысты: репликация және бес когортың мета-талдауы. *Diabetologia* 2012, 55, 1971–1977.

23 Ван, Де-Шенг және т.б. Метформиннің бауыр мен ішекте таралуына 1-органикалық катион тасымалдаушысының қатысуы. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002, 302.2, 510–515.

24 Юн, Х.; Чо, Х.Ю.; Ю, Х.Д.; Ким, С.М. және Ли, Ю.Б. Дені сау адамдардағы метформиннің популяциялық фармакокинетикасына органикалық катион



- тасымалдаушы полиморфизмдердің әсері. *AAPS J* 2013, 15, 571–580.
- 25 Сигал, Эрик Д. және т.б. OСТ1 тасымалдаушысының бигуанидтердің ісікке қарсы белсенділігіне қатыстылығы. *Biochemical and biophysical research communications* 2011, 414.4, 694-699.
- 26 Грюндemann, Д.; Горбулев, В.; Гамбарян С.; Вейл, М. және Копселл, Х. Дәрілік заттардың экскрециясы полиспецификалық жаңа прототип арқылы жүзеге асырылады. *Nature* 1994, 372, 549–552.
- 27 Шу, Ю.; Ширдаун, ЮАР; Браун, К.; Оуэн, Р.П.; Чжан, С.; Кастро, Р.А.; Янкулеску, А.Г.; Юэ, Л.; Ло, Дж. К.; Берчард, Э.Г. және т.б. Органикалық катион тасымалдаушы 1 (OСТ1) генетикалық вариациясының метформин әсеріне әсері. *J. Clin. Investig.* 2007, 117, 1422–1431.
- 28 Беккер, М.Л.; Виссер, Л.Э.; ван Шайк, RHN; Хофман, А.; Уттерлинден, А.Г. және Стрикер, В.Н.С. 1-органикалық катион тасымалдаушысының генетикалық өзгергіштігі қант диабеті бар емделушілерде метформинге жауаппен байланысты. *Pharmacogenomics J.* 2009, 9, 242–247.
- 29 Мато, Э.П.М.; Гево-Фокенг, М.; Эссоп, М.Ф. және Овира, Р.М.О 2 типті қант диабеті бар адамдардағы метформин терапиясына органикалық катион тасымалдаушысы 1 (OСТ1) генетикалық полиморфизмі және жауаптары. *Medicine* 2018, 97, e11349.
- 30 Золк, Оливер. Метформиннің орналасуы: органикалық катион тасымалдаушылардың полиморфизміне байланысты өзгергіштік. *Annals of medicine* 2012, 44.2, 119-129.
- 31 Чжоу, Кайсинь және т.б. АТМ жанындағы жалпы нұсқалар 2 типті қант диабетіндегі метформинге гликемиялық реакциямен байланысты. *Nature genetics* 2011, 43.2, 117.
- 32 Насыхова Ю.А.; Тонян З.Н.; Михайлова А.А.; Данилова М.М. және Глотов А.С. 2 типті қант диабетінің фармакогенетикасы: прогресс және перспективалар. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21.18, 6842.
- 33 Беккер, М.Л.; Виссер, Л.Э.; Ван Шайк, Р.Х.Н.; Хофман, А.; Уиттерлинден, А.Г., және Стрикер, Б.Х.К. 1-органикалық катион тасымалдаушысының генетикалық өзгергіштігі қант диабеті бар емделушілерде метформинге жауаппен байланысты. *The pharmacogenomics journal* 2009, 9(4), 242-247.
- 34 Шокри, Фазлоллах және т.б. АТМ және SLC22A1 полиморфизмдерінің ирандық диабетпен ауыратын науқастардағы метформинге терапевтік жауапқа әсері. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine* 2016, 5.1, 1.
- 35 Ву К.; Ли Х.; Сюй Ю.; Чжан Х.; Гуань З.; Чжан С. және Ли Ю. (2020). Rs622342 SLC22A1 полиморфизмі метформинмен емделген 2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда инсулинге төзімділіктің жақсаруын болжайды: кроссоверді зерттеу. *International Journal of Endocrinology* 2020.
- 36 Ван, Де-Шенг және т.б. Метформин-индукцияланған лактоацидозға 1-органикалық катион тасымалдаушысының қатысуы. *Molecular pharmacology* 2003, 63.4, 844-848.
- 37 Берштейн Л.М.; Иевлева А.Г.; Васильев Д.; Порошина Т.Е. және Имянитов Е.Н. Қатерлі ісік ауруы бар және онсыз постменопаузадағы диабеттерде метформин реакциясымен ықтимал байланысты генетикалық полиморфизмдер. *Cell Cycle* 2013, 12.23, 3681-3688.
- 38 Флорес, Хосе С. және т.б. АТМ rs11212617 С аллелі қант диабетінің алдын алу бағдарламасындағы метформин реакциясымен байланысты емес. *Diabetes care* 2012, 35.9, 1864-1867.
- 39 Каши З.; Масуми П.; Махруз А.; Хашеми-Сотех М. Б.; Бахар А. және Ализаде А. Органикалық катион тасымалдаушы нұсқасы 2 (OСТ2) – T201M метформинмен емделген 2 типті қант диабеті бар науқастарда инсулинге төзімділікті қалпына келтіруге ықпал етеді. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2015, 108.1, 78-83.
- 40 Майер З. Ю.; Швабедиссен Х.И.; Верстайфт С.; Кромер Х.К.; Беккемон Л. және Ким Р. Адамның көп дәрілік және токсиндік экстрезия тасымалдаушысы 1 (MATE1/SLC47A1): функционалдық сипаттамасы, OСТ2 (SLC22A2) және бір нуклеотидтік полиморфизмдермен әрекеттесу. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010, 298, F997–F1005.
- 41 Йоргер М.; Ван Шайк Р. Х. Н.; Беккер М. Л.; Хайоз С.; Поллак М.; Катомас Р.; Ротермундт К. және т.б. Метформинді қабылдайтын кастрацияға төзімді простата обыры бар емделушілерде бірнеше дәрілік заттар мен токсиндердің 1 экстрезиялық полиморфизмі және адамның органикалық катион тасымалдаушылары 1 (SAKK 08/09). *Prostate cancer and prostatic diseases* 2015, 18.2, 167-172.
- 42 Кристенсен М. М.; Браш-Андерсен С.; Грин Х.; Нилсен Ф.; Дамкир Р. және Бек-Нилсен Х. Метформиннің фармакогенетикасы және оның плазмадағы метформиннің тұрақты деңгейіне және гликозилденген гемоглобин А1с әсеріне әсері. *Pharmacogenet Genom* 2011, 21, 837–850.
- 43 Тарасова Л.; Калнина И.; Гельднере К.; Бумбуре А.; Ритенберга Р. және Никитина-Заке Л. Метформинмен емделген 2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда асқазан-ішек жолдарының жанама әсерлері және ВМІ төмендеген органикалық катион тасымалдаушы гендеріндегі OСТ1, OСТ2 және көп дәрілік және токсин тасымалдаушы ақуыздардағы генетикалық өзгергіштік қауымдастығы. *Pharmacogenet Genom* 2012, 22, 659–666.
- 44 Шу Ю.; Ширдаун С.А.; Браун С.; Оуэн Р.П.; Чжан С. және Кастро Р.А. Органикалық катион тасымалдаушы 1 (OСТ1) генетикалық вариациясының метформин әсеріне әсері. *J Clin Invest* 2007, 117, 1422–1431.
- 45 Ито, С.; Кусухара, Х.; Йокочи, М.; Тоёшима, Дж.; Иноуэ, К.; Юаса, Х. және Сугияма И. Органикалық катиондарды тасымалдаушы 2 арқылы базотерапевтік жұту емес, бірнеше дәрілер мен токсиндерді экстрезия арқылы люминальды ағынды бәсекелес тежеу бүйректің циметидинмен индукцияланған дәрілік заттардың фармакокинетикалық өзара әрекеттесуінің негізінде жатқан ықтимал механизм болып табылады. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012, 340, 393–403.
- 46 Лян, Х. және Джакомини, К.М. Метформиннің фармакокинетикасына және емдеуге жауап беруге қатысатын тасымалдаушылар. *J. Pharm. Sci.* 2017, 106, 2245–2250.
- 47 Кан, Х.Дж.; Сон, И.С.; Хо, Дж. С.; Ким, В.; Ли, С.; Шим, Дж. К.; Чжоу, Х.; Сан, С.Л. және Шин, Дж. Г. Корей популяциясындағы адамның органикалық катион тасымалдаушыларының генетикалық нұсқаларын анықтау және функционалдық сипаттамасы. *Drug Metab. Dispos.* 2007, 35, 667–675.
- 48 Захаренко Л.; Калнина, И.; Гельднере, К.; Конраде, И.; Гринберга, С.; Жидзик, Дж.; Яворский, М.; Лейниекс, А.; Никитина-Заке, Л.; Фридманис, Д. және т.б.



Метформин тасымалдаушы OCT2 және OCT3 кодтайтын гендер арасындағы генералық аймақтағы бір нуклеотидтік полиморфизмдер 2 типті қант диабеті бар емделушілерде метформин монотерапиясына қысқа мерзімді жауаппен байланысты. *Eur. J. Endocrinol.* 2016, 175, 531–540.

49 Цветков М.В.; Формфельде, С.В.; Бален, Д.; Мейнеке, И.; Шмидт, Т.; Серт, Д.; Саболич, И.; Копселл, Х. және Брокмеллер, Дж. Органикалық катион тасымалдаушыларындағы генетикалық полиморфизмдердің OCT1, OCT2 және OCT3 метформиннің бүйректік клиренсіне әсері. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 86, 299–306.

50 Аль-Эйтан, Л.Н.; Альмомани, В.А.; Нассар, А.М.; Эльсака, Б.З. және Сааде, Н.А. Метформиннің фармакогенетикасы: SLC22A1, SLC22A2 және SLC22A3 полиморфизмдерінің гликемиялық бақылауға және HBA1с деңгейлеріне әсері. *J. Pers. Med.* 2019, 9, 17.

51 Кловиньш Дж.; Захаренко Л.; Гельднер К.; Конраде И.; Гринберга С.; Пуговиц О.; Пирагс В. және т.б. 2 типті қант диабеті бар емделушілерде метформинмен монотерапияның қысқа мерзімді тиімділігімен OCT2 және OCT3 интергендік аймақтарындағы SNP қауымдастығы. *Endocrine Abstracts* 2015, 37.

REFERENCES

- Whiting, D.R.; Guariguata, L.; Weil, C.; Shaw, J. IDF diabetes atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011, 94, 311–321.
- Rich, S.S. Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990, 39, 1315–1319.
- Sladek, R.; Rocheleau, G.; Rung, J.; Dina, C.; Shen, L.; Serre, D.; Boutin, P.; Vincent, D.; Belisle, A.; Hadjadj, S.; et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007, 445, 881–885.
- Zeggini, E.; Scott, L.J.; Saxena, R.; Voight, B.F.; Marchini, J.L.; Hu, T.; de Bakker, P.I.W.; Abecasis, G.R.; Almgren, P.; Andersen, G.; et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2008, 40, 638–645.
- Marchini, J.; Howie, B. Genotype imputation for genome-wide association studies. *Nat. Rev. Genet.* 2010, 11, 499–511.
- Barbitoff, Y.A.; Serebryakova, E.A.; Nasykhova, Y.A.; Predeus, A.V.; Polev, D.E.; Shuvalova, A.R.; Vasiliev, E.V.; Urazov, S.P.; Sarana, A.M.; Scherbak, S.G.; et al. Identification of novel candidate markers of type 2 diabetes and obesity in Russia by exome sequencing with a limited sample size. *Genes* 2018, 9, 415.
- Nasykhova, Y.A.; Barbitoff, Y.A.; Serebryakova, E.A.; Katserov, D.S.; Glotov, A.S. Recent advances and perspectives in next generation sequencing application to the genetic research of type 2 diabetes. *World J. Diabetes* 2019, 10, 376–395.
- Langenberg, C.; Lotta, L.A. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. *Lancet* 2018, 391, 2463–2474.
- Singh, S.; Usman, K.; Banerjee, M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes* 2016, 7, 302–315.
- Nasykhova, Y. A., Tonyan, Z. N., Mikhailova, A. A., Danilova, M. M., & Glotov, A. S. Pharmacogenetics of type 2 diabetes—Progress and prospects. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21(18), 6842.
- Aneesh, T.P.; Sonal Sekhar, M.; Jose, A.; Chandran, L.; Zachariah, S.M. Pharmacogenomics: The right drug to the right person. *J. Clin. Med. Res.* 2009, 1, 191–194.
- Graham, Garry G., et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics* 50.2 (2011): 81–98.
- Dodds, S. The How-To for Type 2: An Overview of Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nurs. Clin. N. Am.* 2017, 52, 513–522.
- Buse, J.B.; Wexler, D.J.; Tsapas, A.; Rossing, P.; Mingrone, G.; Mathieu, C.; D'Alessio, D.A.; Davies, M.J. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020, 43, 487–493.
- Foretz, M.; Guigas, B.; Viollet, B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019, 15, 569–589.
- Pernicova, I.; Korbonits, M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014, 10, 143–156.
- Raj, G.M.; Mathaiyan, J.; Wyawahare, M.; Priyadarshini, R. Lack of effect of the SLC47A1 and SLC47A2 gene polymorphisms on the glycemic response to metformin in type 2 diabetes mellitus patients. *Drug Metab. Pers. Ther.* 2018, 33, 175–185.
- Florez, J.C. Does metformin work for everyone? A genome-wide association study for metformin response. *Curr. Diab. Rep.* 2011, 11, 467–469.
- Haupt, E.; Knick, B.; Koschinsky, T.; Liebermeister, H.; Schneider, J.; Hirche, H. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabete et Metabolisme* 1991, 17, 224–231.
- DeFronzo, R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1999, 131, 281–303.
- Howlett, Dr Harry, and Clifford J. Bailey. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug safety* 20.6 (1999): 489–503.
- Van Leeuwen, N.; Nijpels, G.; Becker, M.L.; Deshmukh, H.; Zhou, K.; Stricker, B.H.C.; Uitterlinden, A.G.; Hofman, A.; Van 'T Riet, E.; Palmer, C.N.A.; et al. A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: A replication and meta-analysis of five cohorts. *Diabetologia* 2012, 55, 1971–1977.
- Wang, De-Sheng, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 302.2 (2002): 510–515.
- Yoon, H.; Cho, H.Y.; Yoo, H.D.; Kim, S.M.; Lee, Y.B. Influences of organic cation transporter polymorphisms on the population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *AAPS J.* 2013, 15, 571–580.
- Segal, Eric D., et al. Relevance of the OCT1 transporter to the antineoplastic effect of biguanides. *Biochemical and biophysical research communications* 414.4 (2011): 694–699.
- Gründemann, D.; Gorboulev, V.; Gambaryan, S.; Veyhl, M.; Koepsell, H. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature* 1994, 372, 549–552.
- Shu, Y.; Sheardown, S.A.; Brown, C.; Owen, R.P.; Zhang, S.; Castro, R.A.; Ianculescu, A.G.; Yue, L.; Lo, J.C.; Burchard, E.G.; et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J. Clin. Investig.* 2007, 117, 1422–1431.



- 28 Becker, M.L.; Visser, L.E.; van Schaik, R.H.N.; Hofman, A.; Uitterlinden, A.G.; Stricker, B.H.C. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics J.* 2009, 9, 242–247.
- 29 Mato, E.P.M.; Guewo-Fokeng, M.; Essop, M.F.; Owira, P.M.O. Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Medicine* 2018, 97, e11349.
- 30 Zolk, Oliver. Disposition of metformin: variability due to polymorphisms of organic cation transporters. *Annals of medicine* 44.2 (2012): 119-129.
- 31 Zhou, Kaixin, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nature genetics* 43.2 (2011): 117.
- 32 Nasykhova, Y. A., Tonyan, Z. N., Mikhailova, A. A., Danilova, M. M., & Glotov, A. S. (2020). Pharmacogenetics of type 2 diabetes—Progress and prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6842.
- 33 Becker, M. L., Visser, L. E., Van Schaik, R. H. N., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., & Stricker, B. H. C. (2009). Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *The pharmacogenomics journal*, 9(4), 242–247.
- 34 Shokri, Fazlollah, et al. Impact of ATM and SLC22A1 polymorphisms on therapeutic response to metformin in Iranian diabetic patients. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine* 5.1 (2016): 1.
- 35 Wu, K., Li, X., Xu, Y., Zhang, X., Guan, Z., Zhang, S., & Li, Y. (2020). SLC22A1 rs622342 polymorphism predicts insulin resistance improvement in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: a cross-sectional study. *International Journal of Endocrinology*, 2020.
- 36 Wang, De-Sheng, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Molecular pharmacology* 63.4 (2003): 844–848.
- 37 Berstein, L. M., Iyevleva, A. G., Vasilyev, D., Poroshina, T. E., & Imyaninov, E. N. (2013). Genetic polymorphisms potentially associated with response to metformin in postmenopausal diabetics suffering and not suffering with cancer. *Cell Cycle*, 12(23), 3681–3688.
- 38 Florez, Jose C., et al. The C allele of ATM rs11212617 does not associate with metformin response in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes care* 35.9 (2012): 1864–1867.
- 39 Kashi, Z., Masoumi, P., Mahrooz, A., Hashemi-Soteh, M. B., Bahar, A., & Alizadeh, A. (2015). The variant organic cation transporter 2 (OCT2)–T201M contribute to changes in insulin resistance in patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108(1), 78–83.
- 40 Meyer ZU, Schwabedissen HE, Verstuyft C, Kroemer HK, Becquemont L, Kim RB. Human multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) transporter: functional characterization, interaction with OCT2 (SLC22A2), and single nucleotide polymorphisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F997–F1005.
- 41 Joerger, M., Van Schaik, R. H. N., Becker, M. L., Hayoz, S., Pollak, M., Cathomas, R., ... & Rothermundt, C. (2015). Multidrug and toxin extrusion 1 and human organic cation transporter 1 polymorphisms in patients with castration-resistant prostate cancer receiving metformin (SAKK 08/09). *Prostate cancer and prostatic diseases*, 18(2), 167–172.
- 42 Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, Nielsen F, Damkier P, Beck-Nielsen H. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genom* 2011; 21: 837–850.
- 43 Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenet Genom* 2012; 22: 659–666.
- 44 Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007; 117: 1422–1431.
- 45 Ito, S.; Kusuhara, H.; Yokochi, M.; Toyoshima, J.; Inoue, K.; Yuasa, H.; Sugiyama, Y. Competitive inhibition of the luminal efflux by multidrug and toxin extrusions, but not basolateral uptake by organic cation transporter 2, is the likely mechanism underlying the pharmacokinetic drug-drug interactions caused by cimetidine in the kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012, 340, 393–403.
- 46 Liang, X.; Giacomini, K.M. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response. *J. Pharm. Sci.* 2017, 106, 2245–2250.
- 47 Kang, H.J.; Song, I.S.; Ho, J.S.; Kim, W.Y.; Lee, C.H.; Shim, J.C.; Zhou, H.H.; Sang, S.L.; Shin, J.G. Identification and functional characterization of genetic variants of human organic cation transporters in a Korean population. *Drug Metab. Dispos.* 2007, 35, 667–675.
- 48 Zaharenko, L.; Kalnina, I.; Geldnere, K.; Konrade, I.; Grinberga, S.; Židzik, J.; Javorský, M.; Lejnieks, A.; Nikitina-Zake, L.; Fridmanis, D.; et al. Single nucleotide polymorphisms in the intergenic region between metformin transporter OCT2 and OCT3 coding genes are associated with short-Term response to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2016, 175, 531–540.
- 49 Tzvetkov, M.V.; Vormfelde, S.V.; Balen, D.; Meineke, I.; Schmidt, T.; Sehrt, D.; Sabolić, I.; Koepsell, H.; Brockmöller, J. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 86, 299–306.
- 50 Al-Eitan, L.N.; Almomani, B.A.; Nassar, A.M.; Elsaqa, B.Z.; Saadeh, N.A. Metformin pharmacogenetics: Effects of SLC22A1, SLC22A2 and SLC22A3 polymorphisms on glycemic control and HBA1c levels. *J. Pers. Med.* 2019, 9, 17.
- 51 Klovin, J., Zaharenko, L., Geldnere, K., Konrade, I., Grinberga, S., Pugovics, O., ... & Pirags, V. Association of SNPs in the intergenic region of OCT2 and OCT3 with short-term efficiency of metformin monotherapy in the type 2 diabetes patients. *Endocrine Abstracts* 2015, 37.

Сведения об авторах

Есламгалиева Шолпан <https://orcid.org/0000-0002-1715-1687>

PhD докторант кафедры молекулярной биологии и медицинской генетики,

НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова» (КазНМУ),

г. Алматы, Республика Казахстан, sholpanyes@gmail.com