

РОЛЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В.В. Салухов, Б.В. Ромашевский

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург
E-mail: vlasaluk@yandex.ru, borisrom1966@mail.ru

УДК 616.379-008.64-084

Ключевые слова: персонализированная медицина, профилактика, сахарный диабет 2 типа, геномика, метаболомика, микробиом, фармакогенетика, фармакогеномика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.В. Салухов, Б.В. Ромашевский. Роль персонализированной медицины в профилактике сахарного диабета 2 типа. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 654–665.

Персонализированная медицина (ПМ) является безопасным и эффективным способом профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). Основной стратегией ПМ является адаптация различных методов профилактики и лечения к индивидуальным характеристикам пациентов, включая последовательность их генома, состава микробиома, анамнеза жизни и заболевания, диетических предпочтений. В статье освещены перспективы использования персонализированных методов профилактики СД2 основанных на результатах исследований в области геномики, метаболомики, технологий микробиома кишечника,

фармакогенетики и фармакогеномики. Продемонстрированы возможности и преимущества использования мобильных приложений и технологий анализа больших объемов данных («Big Data») в структуре ПМ. Приведены данные о роли фармакогенетики и фармакогеномики в выборе эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения СД2. В заключении было отмечено о целесообразности проведения популяционных исследований, подтверждающих эффективность, рентабельность и преимущества ПМ по сравнению с традиционными методами профилактики и лечения СД2.

PERSONALIZED MEDICINE AND ITS ROLE IN TYPE 2 DIABETES PREVENTION

V.V. Salukhov, B.V. Romashevskiy

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург
E-mail: vlasaluk@yandex.ru, borisrom1966@mail.ru

Key words: personalized medicine, prevention, type 2 diabetes mellitus, genomics, metabolomics, intestinal microbiome, pharmacogenetics, pharmacogenomics.

FOR REFERENCES. V.V. Salukhov, B.V. Romashevskiy. Personalized Medicine and its Role in Type 2 Diabetes Prevention. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 654–665.

Рersonalized medicine (PM) is a safe and effective way to prevent and treat type 2 diabetes mellitus (T2DM). The basic strategy of PM is to adapt various prevention and treatment methods to individual characteristics of patients, including their genome sequence, microbiome composition, life, case history and dietary preferences. The article highlights the prospects of personalized methods application for T2DM prevention based on the results of research in the field of genomics, metabolomics, intestinal microbiome technologies, pharmacogenetics

and pharmacogenomics. The potential and advantages of mobile applications and technologies for large amounts of data assessment ("Big Data") in the PM structure are demonstrated. The findings on the role of pharmacogenetics and pharmacogenomics in the selection of effective and safe drugs for T2DM treatment are presented. In conclusion, it was noted, that it would be feasible to conduct population –based studies confirming the effectiveness, profitability and advantages of PM compared to traditional T2DM prevention and treatment methods.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) остается одной из главных причин смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран мира [1]. Предшествующим СД2 состоянием является «предиабет», под которым понимают нарушения углеводного обмена (нарушенную гликемию натощак или нарушенную толерантность к глюкозе), которые не позволяют поставить диагноз СД,

однако ассоциированы с негативными последствиями для здоровья [2]. По данным IDF (Международной федерации диабета) на 2017 г. распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) в мире составила 7,3% (352,1 млн человек), по прогнозам, к 2040 г. данная цифра увеличится до 8,5% (587 млн человек) [3]. Результаты многочисленных исследований показали, что

около половины случаев СД2 не диагностированы, и, можно предположить, что в соответствии с мировой статистикой у большинства пациентов на момент постановки диагноза уже имеются поздние осложнения сахарного диабета, а 25–30% больных уже перенесли сердечно-сосудистые катастрофы [4]. В связи с этим, ранняя диагностика и профилактика СД2 является наиболее эффективной и экономически обоснованной стратегией снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и поздних осложнений диабета [5].

Различают медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики СД2. Последние основываются на изменении образа жизни (ИОЖ) пациентов и модификацию факторов риска диабета, но, как показывает опыт стран Западной Европы и США, приверженность пациентов к этому методу коррекции остается крайне низкой даже в условиях внедрения образовательных программ для пациентов и их психологической поддержки [6]. Для медикаментозной профилактики СД2 могут быть использованы бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидаз, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые в различной степени снижают риск развития СД2 и ассоциированных с ним ССЗ [7]. В то же время гетерогенность СД2 характеризуется большой вариабельностью фенотипов заболевания как в этиологии и патогенезе, так и в клинической картине [8], что сказывается в существенных различиях индивидуальной эффективности мероприятий по изменению образа жизни и фармакологических вмешательств. В связи с этим, концепция персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике СД2 приобретает в современной медицине важное значение.

Персонализированная медицина является новым профилактическим направлением, основанным на инновационных геномных, постгеномных, гормонально-метаболических и клеточных технологиях, позволяющих прогнозировать и нивелировать риск развития социально-значимых и наследственных заболеваний как для конкретного человека, так и для целых этносов. Методы персонализированной медицины в диабетологии позволяют прогнозировать риск развития СД, осуществлять поиск эффективных и безопасных способов профилактики и лечения болезни для каждого конкретного больного [9].

Значительный прогресс в области генетики, геномики, протеомики и метаболомики позволил идентифицировать большое количество генов, белков и метаболитов, участвующих в развитии СД2 [10]. Кроме того, использование данных фармакогенетики и фармакогеномики предоставляет возможность использования геномно-ориентиро-

ванного подхода в качестве превентивной терапии у лиц с высоким риском развития СД2 [11].

В этом обзоре будут освещены современные представления о роли ПМ в профилактике СД.

Теоретические основы персонализированной медицины

Основной стратегией персонализированной медицины (ПМ) является адаптация различных методов профилактики и лечения к индивидуальным характеристикам пациентов, включая последовательность их генома, состава микробиома, анамнеза жизни и заболевания, диетических предпочтений.

В последнее десятилетие благодаря быстрому развитию молекулярной биологии широкое применение в ПМ находят омиксные технологии, которые представляют собой комплекс современных молекулярных исследований организма человека на самых разных уровнях, начиная со считывания генетической информации (геномика), выявления факторов регуляции экспрессии генов (эпигеномика), определения активности генов (транскриптомика) и их белковых продуктов (протеомика) и заканчивая определением состава и концентрации конечных продуктов распада (метаболомика) (таблица 1).

Таблица 1.
Характеристика методов исследования, применяемых в омических технологиях

Примечание:
ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Оцениваемый показатель	Определяемый параметр	Метод анализа
Полиморфизм и мутации ДНК человека (геном)	Генотип	Полимеразная цепная реакция, ПЦР в реальном времени, секвенирование ДНК, таргетные панели, микро칩ы
Метагеном (набор генов всех микроорганизмов, находящихся в окружающей человека среде)	Качественный и количественный состав микробного сообщества, ассоциированного с хозяином	ПЦР в реальном времени, секвенирование гена 16S рРНК сообщества, секвенирование сообщества методом shotgun
Эпигенетические изменения (эпигеном)	Эпигенетический профиль (степень метилирования, ацетилирования, фосфорилирования)	Бисульфитное секвенирование, ПЦР в реальном времени с последующим масс-спектрометрическим анализом, микро칩ы, иммуноферментный анализ
Теломеры (концевые участки хромосом)	Длина теломер	ПЦР в реальном времени, флуоресцентная гибридизация in situ (Q-FISH), проточная цитометрия (flow-FISH)
Экспрессия генов (транскрипт)	Количество мРНК определенного гена	RNA-Seq, CAGE, SAGE, ПЦР в реальном времени, экспрессионные микро칩ы
Регуляция экспрессии генов	Расположение регуляторных элементов	DNase-Seq, FAIRE-Seq, ChIP-Seq
Белковый профиль (протеом)	Количественный и качественный состав пептидов и белков	Масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, двумерный гель-электрофорез, белковые микро칩ы
Метаболом	Количественный и качественный состав низко-молекулярных соединений	Масс-спектрометрия, ядерный магнитный резонанс

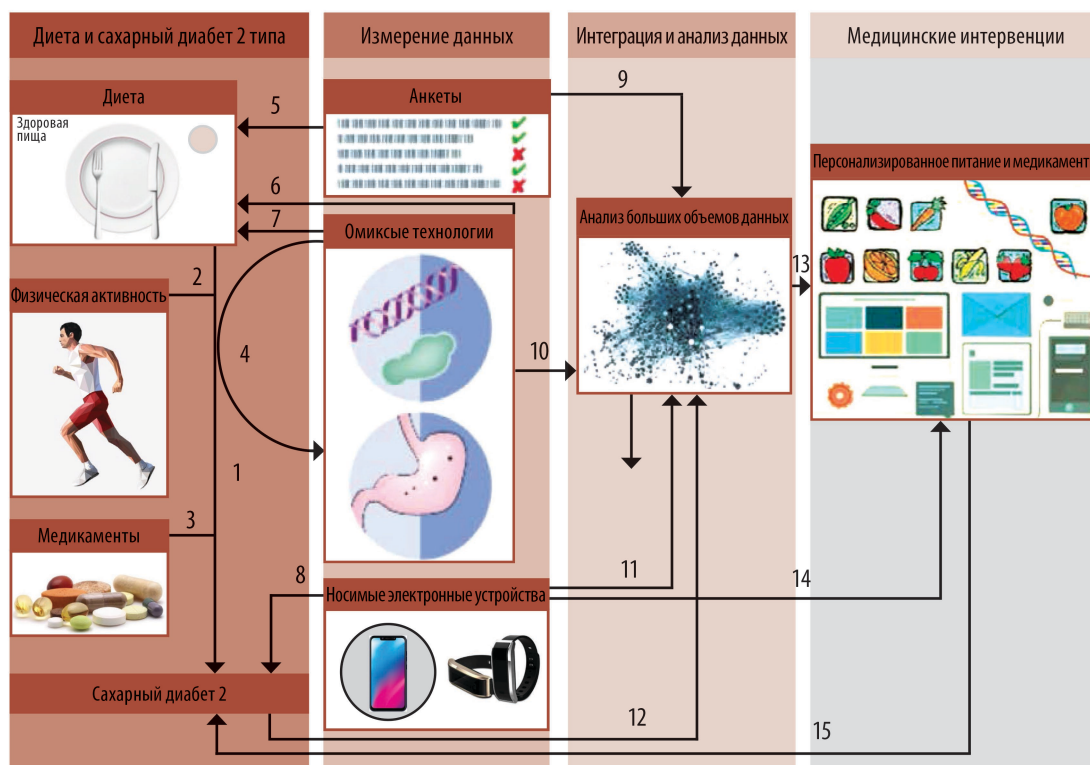


Рисунок 1.
Концепция
персонализированной
медицины
в профилактике
и лечении СД2

(1) Общие рекомендации по здоровому питанию. (2) Взаимодействие диеты с физической активностью. (3) Взаимодействие диеты с антидиабетическими препаратами для профилактики и лечения СД 2. (4) Омиксные технологии (метабомика, метабеномный и метатранскриптомный анализ микробиоты кишечника, эпигеномика, фармакогенетика, фармакогеномика) позволяют объяснить механизмы, лежащие в основе различной эффективности профилактических диет, выявить новые биомаркеры для более точного прогнозирования риска развития СД, определить индивидуальные целевые клинические показатели для образа жизни, диеты и лекарственной терапии. (5) Анкеты (опросники) по оценке рациона питания используются при проведении эпидемиологических исследований в области питания. (6) Носимые устройства и мобильные приложения обеспечивают измерение количественных показателей диеты и физической активности в режиме реального времени. (7) Применение омиксных технологий для оценки рациона питания в различных когортах населения. (8) Носимые девайсы обеспечивают непрерывное суточное измерение глюкозы в крови и других физиологических показателей. Интеграция данных, полученных из анкет (опросников), по рациону питания при проведении эпидемиологических исследований (9), исследований с использованием омиксных технологий (10), мобильных устройств (11) и рутинных клинических данных (12). (13) Результаты, полученные с помощью технологии анализа больших объемов данных, позволяют разработать рекомендации по персонализированной профилактике и лечению СД2. (14) Девайсы и мобильные приложения осуществляют мониторинг за выполнением рекомендаций ПМ. (15) ПМ направлена на поиск эффективных и безопасных способов профилактики и лечения СД2 для каждого конкретного больного. (Адаптировано Wang, D. D., & Hu, F. B. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2018, [54]).

Последние достижения в области омиксных технологий и носимых устройств улучшили перспективы применения ПМ для профилактики и лечения СД2 (рис. 1).

Большое количество исследований по изучению связей между геномами и фенотипическими признаками заболевания (GWAS) позволило получить обширные новые знания о генетической структуре СД2 [12]. Секвенирование нового поколения сделало возможным проведение научных работ не только по изучению целого экзоса и генома, но и легло в основу исследований за пределами генома, таких как транскриптом, эпигеном и микробиом [13]. Масс-спектрометрия и ядерный магнитный резонанс успешно применяются для анализа низкомолекулярных метаболитов в биологических образцах, что позволяет проводить комплексную оценку метаболического статуса человека [14]. Мобильные технологии и носимые устройства

качественно улучшают сбор данных о рационе питания, образе жизни и биохимических показателях в режиме реального времени, а также мотивируют пациентов к изменению образа жизни, выполнению диетических и лечебных рекомендаций [15].

Кроме того, внедрение результатов современных технологий и традиционных методов оценки питания в эпидемиологические исследования по профилактике СД2, позволит объяснить механизмы, лежащие в основе различной эффективности профилактических диет, выявить новые биомаркеры для более точного прогнозирования риска развития СД2, определить индивидуальные целевые клинические показатели для образа жизни, диеты и лекарственной терапии, а также разработать эффективные индивидуальные рекомендации по модификации образа жизни и режима питания [16].

Перспективы использования омиксных технологий в целях профилактики СД2

Исследование GWAS и другие работы по секвенированию экзома выявили более 100 локусов ДНК, связанных с риском развития СД2 [17]. Большинство идентифицированных локусов GWAS определяли генетическую наследственность только у 10% больных СД2. Исследователи также обнаружили генетические варианты, непосредственно связанные с рационом питания и метаболизмом питательных веществ, таких как полиненасыщенные жирные кислоты, макроэлементы, алкоголь, кофе, цинк. В исследовании было установлено, что многие локусы генов ответственные за индекс массы тела, идентифицированные с помощью GWAS, были связаны с функцией гипоталамуса и энергетическим гомеостазом, и, как следствие, с количественным составом принимаемой пищи [18]. Эти результаты показывают, что верификация отдельных генотипов при составлении рекомендаций по питанию может повысить эффективность профилактических и лечебных диет.

Способность некоторых продуктов питания вызывать изменения в структуре транскрипции и метилирования ДНК позволили выявить возможные механизмы влияния различных диет на генетическую предрасположенность к СД2. Большинство транскриптомных исследований с использованием ДНК-микрочипов и секвенирования РНК было сосредоточено на изменениях транскриптома, вызванных диетическими интервенциями в течение короткого периода времени. В нескольких исследованиях оценивался транскриптомный ответ на долговременные диетические вмешательства, такие как средиземноморская диета [19]. Исследования по изучению метилирования ДНК в геноме показали, что у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой были обнаружены высокие уровни метилирования ДНК в островках поджелудочной железы, включая многие известные локусы диабета 2 типа, такие как TCF7L2, FTO и PPAR γ . [20, 21]. В некоторых генах были обнаружены изменения в экспрессии мРНК. Эти данные указывают на один из механизмов влияния эпигенетической регуляции транскрипционной активности на функцию β -клеток и секрецию инсулина.

В последнее годы широко используются метаболомические методы исследования, которые позволяют оценить метаболитический профиль пациента при конкретном заболевании и определить основные стратегии в тактике лечения. Высокая чувствительность и разрешающая способность масс-спектрометрии позволяет идентифицировать и количе-

ственно определять приблизительно 2500 метаболитов, которые определяют метаболом человека [22]. Оценка метаболитов у пациентов с СД2 дает возможность верифицировать биомаркеры, обладающие высокой прогностической ценностью в отношении риска развития диабета и его осложнений. Недавний мета-анализ 14 исследований с включением 11 492 человека с СД2 [23] показал, что риск развития СД2 был положительно связан с концентрацией лейцина, аланина и олеиновой кислотой, тогда как лизофосфатидилхолин и креатинин ассоциировались с 20% и 37% снижением риска развития СД2 соответственно. В исследовании METSIM изучали показатели метаболомики по 20 аминокислотам у 5 181 пациентов [24]. Установлено, что на протяжении 4, 6 лет наблюдения снижение секреции инсулина и высокий риск развития СД 2 типа достоверно коррелировал с поступлением 5 аминокислот (тирозин, аланин, изолейцин, аспарат и глутамат). По-видимому, механизмы снижения секреции инсулина пятью аминокислотами связаны с их влиянием на секрецию глюкагона [25]. Учитывая, что различные макро-нутриенты непосредственно влияют на уровень аминокислот, исследователи рекомендуют использовать метаболомику аминокислот для разработки персонализированных профилактических диет у пациентов с высоким риском развития СД2.

Перспективным направлением является поиск новых биомаркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Полученные результаты подтверждают, что адипонектин, фетуин-А (Fet-A), α -гидроксibuтират (α -HB), керамит, ферритин и трансферритин, микроРНК играют важную роль в регуляции углеводного обмена и ассоциированы с риском развития СД2 [26].

Применение технологий секвенирования последнего поколения (метагеномного и мета-транскриптомного секвенирования) для комплексного картирования микроорганизмов позволило оценить роль кишечной микробиоты в патогенезе СД2 [27]. В последнее время широко обсуждается концепция влияния кишечного микробиома на метаболитические процессы в организме человека (таблица 2), включая его потенциальную роль в развитии метаболитического синдрома и СД2.

Одним из важнейших свойств кишечной микрофлоры является ее эндогенная метаболитическая функция, которая делает возможным переваривание некоторых компонентов пищи, в частности растительных полисахаридов [28]. В ряде экспериментальных работ на мышах [29], а также в исследованиях с участием людей было показано, что состав микрофлоры кишечника в случае

Таблица 2.
Вариабельность
показателей
микробиоты
кишечника
у пациентов
предиабетом
и СД2 [7]

Заболевания	Особенности дисбактериоза кишечника	Клинические проявления
Предиабет	Преобладание бактерий, способных увеличивать биосинтез и транспорт аминокислот с разветвленной цепью, включая <i>Prevotella copri</i> и <i>Bacteroides vulgatus</i> Снижение бактерий, продуцирующих бутират (<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium eligens</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Firmicutes</i> , класс <i>Clostridia</i> , <i>Verrucomicrobiae</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i>)	Микробиота кишечника у пациентов с предиабетом приводит к увеличению концентрации аминокислот с разветвленной цепью, что является фактором высокого риска развития СД2. Дефицит бактерий, продуцирующих бутират, является потенциальным маркером предиабета, а нормальные показатели микробного числа этих бактерий имеют протекторную роль в развитии инсулинорезистентности и СД2
СД2	Увеличение колоний условно-патогенных бактерий, связанных с инфекциями вне желудочно-кишечного тракта, включая <i>Bacteroides caccae</i> , <i>Clostridium hathewayi</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Eggerthella lenta</i> и <i>Escherichia coli</i>	Увеличение колоний условно-патогенных бактерий способствует возникновению окислительного стресса в желудочно-кишечном тракте, что приводит к возникновению системного воспаления, прогрессированию инсулинорезистентности, и как следствие к развитию микро, макрососудистых осложнений диабета.

ожирения и при нормальной массе тела существенно различается [30]. В то же время, трансплантация фекальной микрофлоры от лиц с нормальной массой тела больным с метаболическим синдромом вела к достоверному увеличению чувствительности к инсулину в сочетании с увеличением разнообразия кишечной микрофлоры, в том числе к заметному увеличению содержания бактериальных штаммов, продуцирующих бутират, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, витамины. Эти метаболиты являются активными мессенджерами и могут оказывать существенное влияние на иммунную систему, факторы воспаления, глюконеогенез в кишечнике, чувствительность тканей к инсулину [31]. Следовательно, нарушения в составе кишечной микрофлоры могут рассматриваться как в качестве ранних диагностических маркеров развития СД 2 типа у лиц из группы высокого риска, так и в качестве действенного подхода терапии. Необходимо дальнейшее изучение прогностической значимости количественных изменений микроорганизмов и степени микробного разнообразия, а также выявления патогенетических изменений состава микрофлоры кишечника у пациентов с предиабетом.

Таким образом, недавние исследования геномики выявили большое количество локусов, ассоциированных с СД2, которые могут быть применимы для оценки генетической предрасположенности к заболеванию. Метаболомические исследования позволили верифицировать метаболиты, прогностически связанные с риском развития СД2, которые корректируются диетой. Также появляется все больше доказательств того, что кишечный микробиом играет важную роль в метаболизме глюкозы и патогенезе СД2. Эти результаты обеспечивают научную основу для использования ПМ для профилактики и лечения СД.

Оценка рациона питания в популяционных исследованиях и риск развития СД2

Оценка влияния рациона питания на риск развития СД2 в больших популяционных исследованиях является сложной задачей, что обусловлено частыми ошибками при проведении самостоятельного анкетирования по употребляемым продуктам питания и рекомендуемым диетам. В связи с этим для более точной оценки рациона питания и приверженности к диетическим мероприятиям все чаще используются омиксные технологии.

Метаболомический анализ позволяет определить большое количество метаболитов, образующихся в результате приема пищи, в том числе количественно измерить показатели эндогенной биотрансформации питательных веществ, вызванных микробиотой организма, и оценить метаболомический эффект диетических интервенций. В ряде исследований были идентифицированы новые биомаркеры, образующиеся под влиянием кратковременного и длительного приема различных нутриентов [32]. Установлено, что пролин-бетаин и 4-гидрокси-пролин-бетаин в моче были идентифицированы как биомаркеры для цитрусовых продуктов, эфирные соединения фосфолипидов, плазмалогены, дигексозилцерамид и ганглиозид GM3 в плазме крови – для животных жиров. Ансерин плазмы крови и мочи являлись продуктами метаболизма для куриного мяса, тогда как N-оксид -триметиламин и карнитины для красного мяса и рыбы [33].

Позднее, I. Garcia-Perez и соавт. [34] выявили комбинацию нескольких метаболитов, которые были ассоциированы с преобладанием в рационе питания фруктов (гиппурат, тартрат и гликолят), овощей (N-ацетил-S-метилцистеинсульфоксид и S-метилцистеинсульфоксид), рыбы (диметиламин) и постно-

го белого мяса (1-метилгистидин и 3-метилгистидин). Эти комбинации метаболитов указывали на приверженность пациентов к модифицированным диетам в субпопуляционных перекрестных исследованиях по профилактике метаболических нарушений.

Метаболические исследования широко применяются при изучении роли новых диетических моделей в профилактике СД2. В исследовании EPIC-Potsdam использовали метаболиты сыворотки крови, связанные с риском развития СД2, для оценки эффективности профилактических диет [35]. Диета с высоким потреблением красного мяса и низким потреблением цельнозернового хлеба и чая характеризовалась высоким содержанием гексозы и полинасыщенных фосфатидилхолинов, что ассоциировалось с высокой частотой развития СД2. Вариант диеты с преобладанием в рационе кофе, фруктов и рыбы вызывал повышение концентрации полиненасыщенных фосфатидилхолинов, коррелирующими с низким риском развития СД2. Анализ метабомики также был реализован в исследовании PREDIMED, где изучалась приверженность к диетотерапии [36]. Высокая комплаентность к средиземноморской диете на протяжении 3 лет сопровождалась увеличением содержания в моче аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (BCAA) ароматических аминокислот (AAA), креатина, креатинина, олеиновой кислоты и других веществ, связанных с метаболизмом углеводов и микробиотой кишечника.

Метабомика также позволяет оценить метаболический ответ организма человека на диетические интервенции и раскрыть механизмы, посредством которых диетические мероприятия влияют на риск развития диабета 2 типа. А. Floegel и соавт. [37] определили несколько метаболических сетей, которые были взаимосвязаны с рационом питания и метаболическими нарушениями. Так, метаболические сети, состоящие из фосфолипидов, сфингомиелина, лизофосфатидилхолинов и ацилалкилфосфатидилхолинов, были положительно связаны с потреблением кофе и имели обратную связь с риском развития ожирения и СД2 [38].

В недавних рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием метабомики были получены результаты, объясняющие неоднородность индивидуальных реакций на конкретное диетическое вмешательство. Результаты исследований POUND LOST и DIRECT показали, что диеты для снижения веса уменьшали метаболиты (BCAA и AAA), связанные с риском развития СД2 [39]. Уменьшение концентраций этих аминокислот прогнозировали улучшение резистентности к инсулину в независимости от снижения массы тела.

В исследовании DPP были получены данные, что изменение образа жизни сопровождалось увеличением концентрации бетаина в течение 2-летнего наблюдения, что прогнозировало более низкий риск развития СД2 [40]. В популяционном исследовании PREDIMED, средиземноморская диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами, вызывала снижение концентрации аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями, что коррелировало с низким риском развития СД2 в течение 12 месяцев, а исходно высокие концентрации BCAA нивелировали влияние средиземноморской диеты на риск развития диабета [41]. Следует также отметить, что метаболические методы исследования позволяют идентифицировать биомаркеры, которые помогут верифицировать пациентов с отсутствием эффекта от превентивных диет. Кроме того, получение статистически значимых результатов в независимых популяциях и функциональные исследования идентифицированных метаболитов необходимы для получения данных, подтверждающих роль метаболитов в качестве целей вмешательства. Недавние исследования показали, что как краткосрочные изменения в рационе питания, так и диеты, применяемые в течение длительного периода времени могут влиять на состав микробиоты кишечника [42, 43, 44]. В пятидневном исследовании рационов питания было продемонстрировано, что высокое потребление животного жира и белка увеличивало количество устойчивых к желчи бактерий, включая роды *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*, а также снижало классы бактерий с повышенной способностью ферментировать полисахариды, включая *Roseburia* spp, *Eubacterium rectale* и *Ruminococcus bromii* [42]. Кроме того, установлено, что длительный прием различных пищевых нутриентов оказывает влияние на разнообразие и количественный состав кишечной микробиоты [43]. Так, использование западного стиля питания, включающего подслащенные напитки, употребление высококалорийных продуктов, частые перекусы, цельные молочные продукты, ассоциировано с меньшим разнообразием кишечной флоры, в то время как употребление кофе, чая и красного вина характеризовалось увеличением количественного и качественного состава микробиоты. Последние работы также свидетельствуют о том, что различные рационы питания могут влиять на углеводный обмен путем изменения состава кишечной микробиоты. Применение в течение 6 недель гипокалорийной диеты, обогащенной клетчаткой и белком, сопровождается увеличением количества муцин-деградирующих бактерий рода *A. muciniphila*, которые были связаны с повышением гликемии и инсулинорезистентности. По всей види-

мости, повышение количества *A.muciniphila* в кишечнике модифицирует влияние диеты на показатели чувствительности тканей к инсулину [45]. В исследовании по изучению метаболомических показателей и микробиоты кишечника у веганов были получены результаты, объясняющие большую вариабельность реакций организма на различные рационы питания [46]. Авторами установлено, что растительная диета вызывает увеличение бактериальной продукции короткоцепочечных жирных кислот, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции углеводного обмена и влияют на риск развития СД2 [47]. Наибольшая концентрация короткоцепочечных жирных кислот с короткой цепью наблюдалась у пациентов с высоким содержанием в кишечнике бактерий рода *Prevotella* и сниженным количеством *Ruminococcus bromii*.

Таким образом, современные методы метаболомики демонстрируют большие возможности для оценки различных моделей питания, в том числе в отношении их перспективности для профилактики СД2. Однако большинство биомаркеров не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, поскольку их метаболизм зависит от активности микробиома человека и генетического фона. Тем не менее, метаболомика может использоваться в качестве дополнительного подхода в оценке рациона питания и приверженности к диетотерапии.

Кроме того, появляется все больше доказательств, что диета оказывает как кратковременное, так и долгосрочное влияние на состав кишечной микробиоты. Определенные виды диет, особенно растительные диеты с высоким содержанием клетчатки, могут изменять состав кишечных микроорганизмов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы. Дальнейшее изучение метаболомики и технологий кишечного микробиома позволит оценить роль кишечной микробиоты в выборе индивидуальных диетических рекомендаций для профилактики и лечения СД2.

Интеграция омиксных технологий с анализом больших объемов данных («Big Data»)

Новым направлением в ПМ является технология анализа больших объемов данных («BigData»), которая позволяет обрабатывать огромное количество структурированной и, что более важно, неструктурированной информации. Использование подобных технологий дает возможность анализировать данные физикального, лабораторно-инструментального обследования в совокупности с результатами анализа молекулярных данных, получаемых при изучении структу-

ры молекул ДНК (геномика и эпигеномика), РНК (транскриптомика), белковых молекул (протеомика), взаимодействий клеточных метаболитов (метаболомика) [48]. Таким образом, одним из наиболее перспективных направлений использования технологий «Big Data» в современной медицине является решение задач по персонализированным методам профилактики и лечения СД2 [49]. Однако использование данных из различных обособленных источников и применение технологий анализа объемов больших данных еще не дали достаточной информации, которую можно использовать в клинической практике [50]. Кроме того, для проведения анализа больших данных требуется использование большого количества статистических тестов, которые повышают вероятность ложноположительных результатов [51]. Таким образом, воспроизводимость полученных результатов является одной из главных задач в совершенствовании технологии «Big Data».

В ряде исследований уже продемонстрирована эффективность персонализированных диет, разработанных на основе анализа больших объемов данных, полученных из разных медицинских источников. N. Price и соавт. [52] показали преимущества персонализированных диетических вмешательств, разработанных с помощью анализа данных, собранных с помощью геномики, метаболомики, протеомики, микробиотики и носимых устройств. В другой работе впервые была проведена оценка влияния персонализированного питания на снижение постпрандиального уровня глюкозы в крови с использованием технологии «Big Data» (рис. 2) [53].

D. Zeevi и соавт. представили алгоритм для прогнозирования постпрандиальной гликемической реакции на основе анализа данных о потреблении пищи, биомаркерах, физической активности, сне, антропометрических параметрах и микробиоте кишечника, которые были собраны с помощью опросников, смартфонов, непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGMS), физикальных осмотров, анализов крови и метаболомном профилировании 16S рРНК. Исследователи показали, что индивидуальный рацион питания, разработанный с использованием нового алгоритма, был более эффективным в снижении постпрандиальной гликемии, чем традиционные диетические рекомендации. Следует отметить, что в указанной работе не проводился анализ между высокой вариабельностью показателей постпрандиальной гликемии и внутрииндивидуальными или межиндивидуальными особенностями пациентов, что является ограничением для полного понимания механизмов влияния персонализированного питания на углеводный обмен [54]. Кроме того, ис-

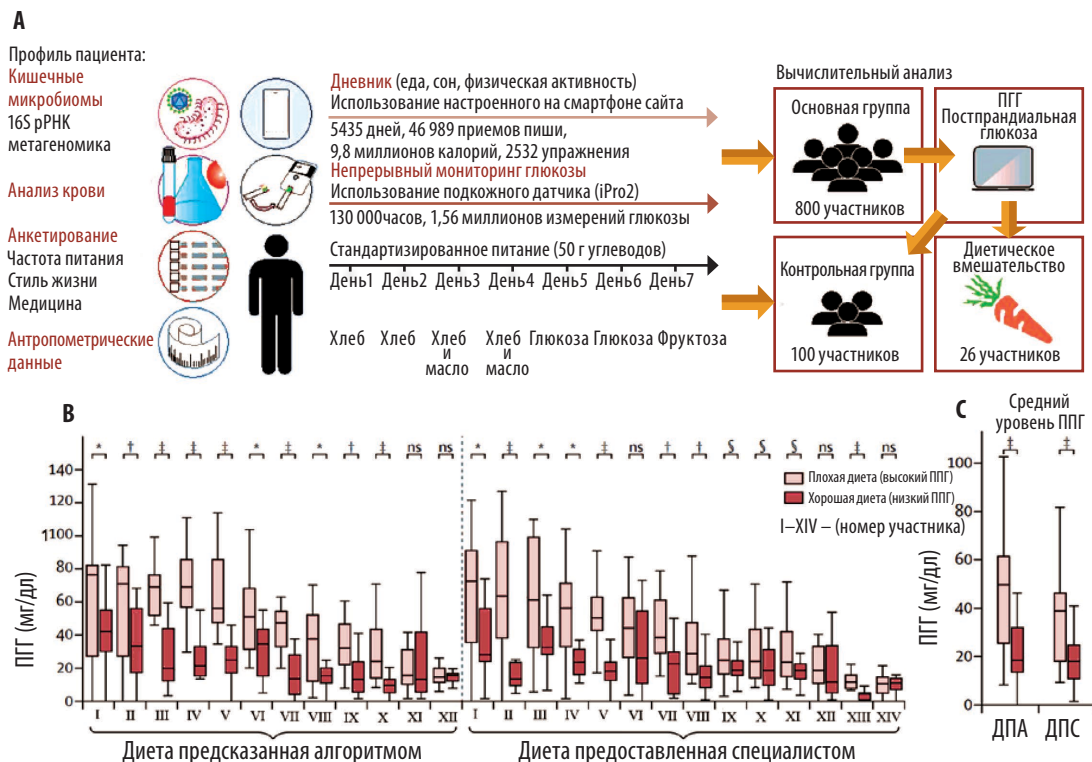


Рисунок 2.
Роль персонализиро-
ванного питания
в снижении
постприанального
уровня глюкозы
в крови. Адаптиро-
вано из D. Zeevi et al.
Personalized nutrition
by prediction of glycemic
responses, 2015 [53]

(А) Дизайн исследования; (В) Слева – средние постприанальные гликемические реакции на индивидуальную диету, разработанную с использованием машинного алгоритма («хорошая диета») по сравнению с контрольной диетой («плохая диета»); Справа – традиционные диетические рекомендации, составленные диетологом («хорошая диета»), по сравнению с контрольной диетой (плохая диета), по неделям; (С) Слева – средние постприанальные гликемические реакции на индивидуальное диетическое вмешательство против контрольной диеты, а справа – традиционные диетические рекомендации против контрольной диеты. П р и м е ч а н и е: ПГГ – постприанальная глюкоза; «Хорошая диета» – рацион питания, который, по прогнозам, будет уменьшать постприанальную гликемию; «Плохая диета» – рацион питания, который будет повышать постприанальную гликемию.

* $p < 0,001$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,05$; § $p < 0,1$; ns – достоверно не значимо (критерий Манна-Уитни U).

пользование рекомендованных алгоритмов в клинической практике затруднительно, ввиду огромного количества данных, которые нуждаются в сложном статистическом анализе и трудоемкой интерпретации полученных результатов. Тем не менее, необходимо проведение дальнейшего изучения технологии анализа больших объемов данных, полученных с помощью омиксных и клинико-лабораторных методов исследования, поскольку рост вычислительных возможностей компьютерной техники сделает в скором будущем возможным ее внедрение в практическое здравоохранение.

Персонализированный подход к медикаментозной профилактике СД2

Результаты клинических исследований, посвященных профилактике СД2, позволяют выделить основные медикаментозные возможности по снижению риска развития этого заболевания: применение метформина (снижение продукции глюкозы печенью и повышение чувствительности к инсулину в печени), использование пиоглитазона (уменьшение инсулинорезистентности и защитное влияние на β -клетки), назначение акарбозы

(снижение всасываемости углеводов в кишечнике). Отдельно следует акцентировать внимание на препаратах, используемых для лечения ожирения (орлистат, сибутрамин, лираглутид), которые, снижая массу тела, опосредованно профилируют развитие метаболического синдрома и СД2.

В настоящее время единственный препарат, который в большинстве стран одобрен к применению для профилактики СД2 у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска его развития – это метформин. Использование метформина также обсуждается в проекте российских клинических рекомендаций по профилактике СД2 [2].

Метформин продемонстрировал долгосрочную безопасность в качестве лекарственной терапии пациентов с СД2 и предиабетом и при этом наиболее подробно исследован во многих аспектах фармакогенетики.

Метформин способствует снижению числа новых случаев СД2 в течение 3–6 лет лечения, однако установлено, что эффективность препарата имеет высокую вариабельность и во многом зависит от степени всасывания, транспортировки и скорости его выведения из организма [55].

В то же время появились данные о том, что на эффективность метформина оказы-

вают влияние генетические факторы и наследственность. В исследовании GoDARTS влияние генетического фактора на эффективность метформина, в зависимости от конечной точки гликемии (абсолютное, пропорциональное или скорректированное снижение HbA1c или достижение цели HbA1c), наблюдалось у 23–34% больных диабетом [56]. В крупных исследованиях, посвященных изучению генома (GWAS), были выделены варианты генов, связанные с положительным гликемическим ответом на лечение метформином. В частности, варианты мутации гена *ataxia telangiectasia* (ATM), наличие гена, кодирующего переносчик глюкозы в печени GLUT2, и гена к рецепторам OCT1 были связаны с лучшим гликемическим ответом на терапию метформином и его превентивными эффектами у пациентов с предиабетом [57]. Результаты фармакогенетических исследований показали, что чувствительность пациентов к метформину определяется полиморфизмом генов SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, SLC47A2, ATM, а развитие нежелательных явлений связано с генами OCT1, OCT2, MATE1 [58]. В последнее время все больший интерес вызывает изучение полиморфизма генов, участвующих в обеспечении фармакодинамики метформина. В исследовании по изучению гена SLC22A1, кодирующего транспортер органического аниона OCT1 и отвечающего за фармакодинамику метформина, были выявлены варианты полиморфизма гена, ассоциированные с более эффективным снижением HbA1c [59]. Варианты полиморфизма белков MATE1 и MATE2 увеличивали продолжительность действия метформина за счет замедления его выведения из организма [60]. Следует отметить, что количество выявленных генов-кандидатов, влияющих на эффективность метформина, увеличивается с каждым годом. Однако до сих пор остается неясным, полиморфизм каких генов вносит больший вклад в терапевтическую эффективность препарата.

Достаточно интересной представляется новая концепция механизма действия метформина, которая предполагает, что его эффективность зависит от типа микробиоты желудочно-кишечного тракта [61]. В работах, посвященных оценке влияния метформина на кишечный микробиом, установлено, что пациенты с диабетом, пролеченные метформином, имеют «более здоровый» состав кишечной микрофлоры, чем пациенты, получающие другие препараты [62]. В настоящий момент инициирован ряд исследований, целью которых является изучение взаимосвязи между патогенетическими изменениями микрофлоры кишечника и отсутствием эффекта от терапии метформином [63].

Таким образом, фармакогенетические исследования продемонстрировали связь меж-

ду специфическим полиморфизмом генов и индивидуальной вариабельностью пациентов к терапии метформином. Изучение лекарственно-генотипических связей позволит в ближайшем будущем разработать персонализированные подходы к выбору эффективных медикаментозных методов профилактики СД2.

Заключение

Многочисленные исследования подтвердили, что предиабет является гетерогенным состоянием, с разнообразными фенотипами, генотипами и специфическими микробиологическими характеристиками кишечника (рис. 3).

Перспективными являются результаты исследований о возможности улучшить гликемию путем персонализации лечебно-профилактических мероприятий на основе алгоритмов, включающих фенотипические, генетические и микробиомные особенности пациентов.

Достигнутый прогресс в области геномики, метаболомики, технологий микробиома кишечника и фармакогенетики открывает перспективы использования персонализированных методов профилактики СД2. Исследование генома позволили идентифицировать гены, которые влияют на потребление и метаболизм определенных питательных веществ и прогнозируют эффективность диетических вмешательств. Использование метаболомики сделало возможным определить биомаркеры, позволяющие спрогнозировать риск развития СД2, а также оценить метаболизм нутриентов для контроля за эффективностью и приверженностью к профилактическим диетам. Персонализированное питание может успешно применяться в изменении численности, состава и активности кишечной микробиоты, играющей важную роль в метаболизме пищи и регуляции гликемии. Кроме того, мобильные приложения и носимые устройства позволяют проводить оценку потребления пищи в режиме реального времени и обеспечивают обратную связь, необходимую для улучшения контроля за профилактическими мероприятиями. Интегрируя эти технологии с аналитикой больших данных («Big Data»), ПМ может предоставить рекомендации для более эффективной профилактики и лечения СД2. Дальнейшее развитие фармакогенетики и фармакогеномики с определением генетической чувствительности каждого пациента к конкретному препарату позволят эффективно и безопасно использовать медикаментозные методы профилактики СД2.

Несмотря на эти технологические достижения, ПМ сталкивается с такими проблемами, как отсутствие надежных и вос-

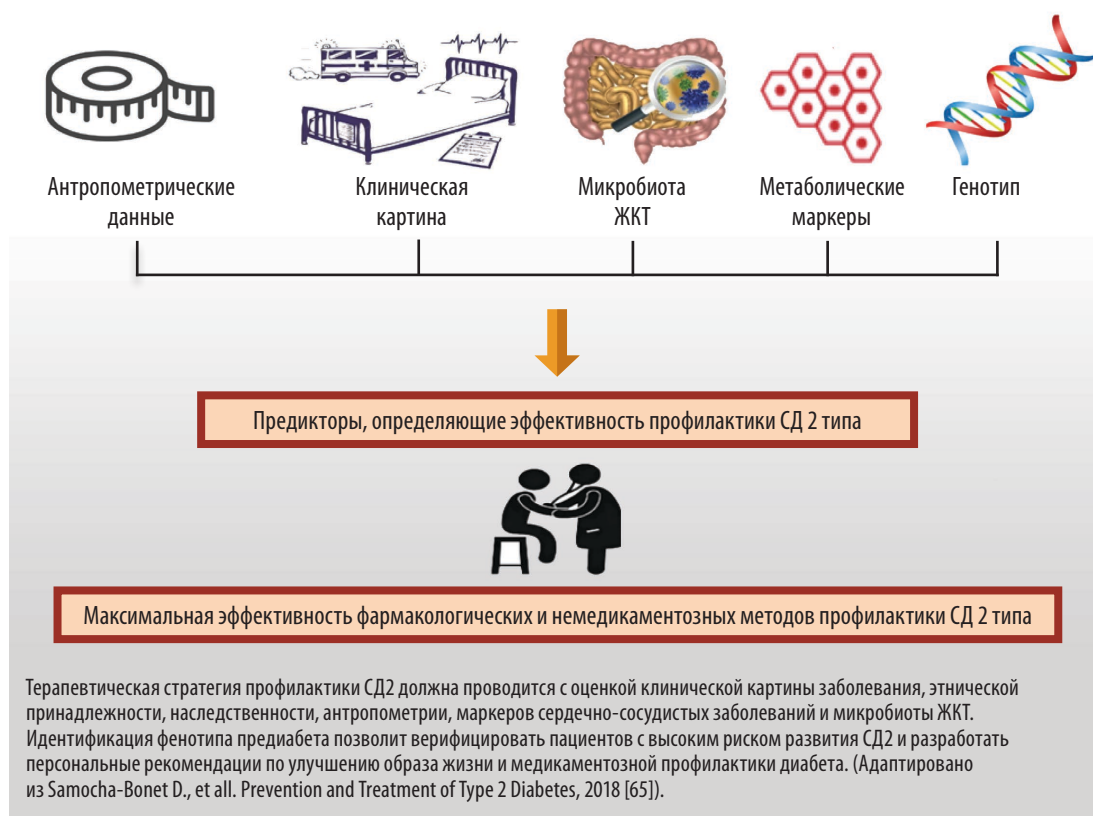


Рисунок 3.
Персонализация
лечебных
мероприятий
по профилактики СД2

производимых результатов, высокая стоимость омиксных технологий, нехватка высококвалифицированных специалистов, а также методологические проблемы при разработке дизайна исследований. Необходимо

проведение когортных популяционных исследований, подтверждающих эффективность, рентабельность и преимущества ПМ по сравнению с традиционными методами профилактики и лечения СД2.

REFERENCES

- American Diabetes Association (ADA). Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, vol. 41, suppl. 1, pp. 51–54.
- Profilaktika razvitiya saharnogo diabeta tipa 2: Rol' i mesto metformina [Prevention of type 2 diabetes: the Role and place of Metformin]. *E'ndokrinologiya: Novosti, mneniya, obucheniye*, 2017, no. 1, pp. 77–87. (in Russian).
- International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas* [electronic resource], 8th edn. Brussels; Belgium: IDF, 2017. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. (accessed 28.10.2019).
- Sergienko I.V., Boycov S. A., Shestakova M.V., Ansheles A.A., Halimov YU.SH., Saluhov V.V., Ty'renko V.V., Agafonov P.V. *Kardiologicheskie aspekty' saharnogo diabeta 2 tipa* [Cardiological aspects of type 2 diabetes]: ucheb. posobie. SPb.: Foliant, 2018, 64 s. (in Russian).
- Saluhov V.V., Halimov YU.SH., Shustov S.B., Kadin D.V. Snizhenie kardiovaskulyarnogo riska u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa: obzor osnovny'h strategiy i klinicheskikh issledovaniy [Reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a review of key strategies and clinical studies]. *Saharnyy diabet*, 2018, vol. 21, no. 3, pp. 193–205. (in Russian).
- Barry E., Roberts S., Oke J., Vijayaraghavan S., Normansell R., Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*, 2017, vol. 356, pp. i6538. doi: 10.1136/bmj.i6538.
- Saluhov B.V., Romashevskiy B.V. *Sovremennyye aspekty' preventivnoy terapii saharnogo diabeta 2-go tipa* [Modern aspects of preventive therapy of type 2 diabetes]. *Meditsinskiy sovet*, 2019, no. 4, pp. 6–13. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>. (in Russian).
- Florez J.C. Precision medicine in diabetes: is it time? *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, pp. 1085–1088.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. Personalizirovannaya terapiya saharnogo diabeta: put' ot bolezni k bol'nomu [Personalized diabetes therapy: the path from disease to patient]. *Ter. Arhiv*, 2014, no. 10, pp. 4–9. (in Russian).
- Collins C.D., Purohit S., Podolsky R.H., Zhao H.S., Schatz D., Eckenrode S.E., Yang P., Hopkins D., Muir A., Hoffman M., McIndoe R.A., Rewers M., She J.X. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine. *Vascul Pharmacol*, 2006, vol. 45, no. 5, pp. 258–267.
- Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochemia Medica*, 2013, vol. 23, iss. 2, pp. 154–171. doi:10.11613/bm.2013.020
- Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M., Mahajan A., Agarwala V., Gaulton K.J., Ma C., Fontanillas P., Moutsianas L., McCarthy D.J., Rivas M.A., Perry J.R.B. [et al.] The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 2016, vol. 536, pp. 41–47.
- Florez J.C., Udler M.S., Hanson R.L. *Diabetes in America* [electronic resource]. 3rd edn. Bethesda: National Institutes of Health, 2016. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/diabetes-in-america-3rd-edition>. (accessed 28.10.2019).
- Emwas A.H. The strengths and weaknesses of NMR spectroscopy and mass spectrometry with particular focus on metabolomics research. *Methods in Mol. Biol.*, 2015, vol. 1277, pp. 161–193.
- Afshin A., Babalola D., Mclean M., Yu Z., Ma W., Chen C.Y., Arabi M., Mozaffarian D. Information technology and lifestyle: a systematic evaluation of Internet and mobile interventions for improving diet, physical activity, obesity, tobacco, and alcohol use. *J. Am. Heart Assoc.*, 2016, vol. 5, no. 9, pp. e003058.
- Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol. Metab.*, 2019, vol. 27S, pp. S139–S146. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.016.
- Ligthart S., Vaez A., Vösa U., Stathopoulou M.G., de Vries P.S., Prins B.P., Van der Most P.J., Tanaka T., Naderi E., Rose L.M., Wu Y. [et al.] Genome analyses

- of >200,000 individuals identify 58 loci for chronic inflammation and highlight pathways that link inflammation and complex disorders. *J. Hum. Genet.*, 2018, vol. 103, no. 5, pp. 691–706. doi:10.1016/j.jhmg.2018.09.009.
18. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.J., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., Powell C., Vedantam S., Buchkovich M.L., Yang J., Croteau-Chonka D.C., Esko T., Fall T., [et al.]. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 2015, vol. 518, no. 7638, pp. 197–206.
19. Castaner O., Corella D., Covas M.I., Sorlí J.V., Subirana I., Flores-Mateo G., Nonell L., Bulló M., de la Torre R., Portolés O., Fitó M. In vivo transcriptomic profile after a Mediterranean diet in high-cardiovascular risk patients: a randomized controlled trial. *J. Clin. Nutr.*, 2013, vol. 98, no. 3, pp. 845–853.
20. Volkov P., Bacos K., Ofori J.K., Esguerra J.L., Eliasson L., Rönn T., Ling C. Whole-genome bisulfite sequencing of human pancreatic islets reveals novel differentially methylated regions in type 2 diabetes pathogenesis. *Diabetes*, 2017, vol. 66, no. 4, pp. 1074–1085.
21. Dayeh T., Volkov P., Saló S., Hall E., Nilsson E., Olsson A.H., Kirkpatrick C.L., Wollheim C.B., Eliasson L., Rönn T., Bacos K., Ling C. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet.*, 2014, vol. 10, no. 3, pp. e1004160.
22. Nicholson J.K., Wilson I.D. Opinion: understanding “global” systems biology: metabolomics and the continuum of metabolism. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2003, vol. 2, no. 8, pp. 668–676. doi:10.1038/nrd1157.
23. Park J.E., Lim H.R., Kim J.W., Shin K.H. Metabolite changes in risk of type 2 diabetes mellitus in cohort studies: a systematic review and meta-analysis. *Diabet. Res. Clin. Pract.*, 2018, vol. 140, pp. 216–227.
24. Vangipurapu J., Stancáková A., Smith U., Kuusisto J., Laakso M. Nine amino acids are associated with decreased insulin secretion and elevated glucose levels in a 7.4-year follow-up study of 5,181 Finnish men. *Diabetes*, 2019, vol. 68, no. 6, pp. 1353–1358.
25. Hayashi Y., Seino Y. Regulation of amino acid metabolism and α -cell proliferation by glucagon. *J. Diabet. Investig.*, 2018, vol. 9, no. 3, pp. 464–472.
26. Vaishya S., Sarwade R.D., Seshadri V. MicroRNA, Proteins, and Metabolites as Novel Biomarkers for Prediabetes, Diabetes, and Related Complications. 2018. *Front. Endocrinol.*, 2018, vol. 9, pp. 1–12. doi:10.3389/fendo.2018.00180.
27. Arora T., Backhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J. Intern. Med.*, 2016, vol. 280, no. 4, pp. 339–349.
28. Pedersen H.K., Guðmundsdóttir V., Nielsen H.B., Hyötyläinen T. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 2016, vol. 535, no. 7612, pp. 376–381.
29. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell. Host. Microbe*, 2008, vol. 3, no. 4, pp. 213–223.
30. Smits L.P., Bouter KEC, de Vos W.M., Borody T.J., Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 2013, vol. 145, no. 5, pp. 946–953.
31. Smits L.P., Bouter KEC, de Vos W.M., Borody T.J., Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 2013, vol. 145, no. 5, pp. 946–953.
32. Guertin K.A., Moore S.C., Sampson J.N., Huang W.Y., Xiao Q., Stolzenberg-Solomon R.Z., Sinha R., Cross A.J. Metabolomics in nutritional epidemiology: identifying metabolites associated with diet and quantifying their potential to uncover diet-disease relations in populations. *J. Clin. Nutr.*, 2014, vol. 100, no. 1, pp. 208–217.
33. Cheung W., Keski-Rahkonen P., Assi N., Ferreri P., Freisling H., Rinaldi S., Slimani N., Zamora-Ros R., Rundle M., Frost G., Gibbons H., Carr E., Brennan L. A metabolomic study of biomarkers of meat and fish intake. *J. Clin. Nutr.*, 2017, vol. 105, no. 3, pp. 600–608.
34. García-Pérez I., Posma J.M., Gibson R., Chambers E.S. Objective assessment of dietary patterns by use of metabolic phenotyping: a randomized, controlled, crossover trial. *Lancet Diabet. Endocrin.*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 184–195.
35. Floegel A., von Ruesten A., Drogan D., Schulze M.B., Prehn C., Adamski J., Pischon T., Boeing H. Variation of serum metabolites related to habitual diet: a targeted metabolomic approach in EPIC-Potsdam. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2013, vol. 67, no. 10, pp. 1100–1108.
36. Vazquez-Fresno R., Llorach R., Urpi-Sarda M., Lupianez-Barbero A., Estruch R., Corella D., Fitó M., Arós F., Ruiz-Canela M., Salas-Salvado J., Andres-Lacueva C. Metabolomic pattern analysis after mediterranean diet intervention in a nondiabetic population: a 1- and 3-year follow-up in the PREDIMED study. *J. Proteome Res.*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 531–540.
37. Floegel A., Wientzek A., Bachlechner U., Jacobs S., Drogan D., Prehn C., Adamski J., Krumsiek J., Schulze M.B., Pischon T., Boeing H. Linking diet, physical activity, cardiorespiratory fitness and obesity to serum metabolite networks: findings from a population-based study. *Int. J. Obes (Lond)*, 2014, vol. 38, no. 11, pp. 1388–1396.
38. Floegel A., Stefan N., Yu Z., Mühlenbruch K., Drogan D., Joost H.G., Fritsche A., Häring H.U., Hrabě de Angelis M., Peters A., Roden M., Prehn C., Wang-Sattler R., Illig T., Schulze M.B., Adamski J., Boeing H., Pischon T. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes*, 2013, vol. 62, no. 2, pp. 639–648.
39. Zheng Y., Ceglarek U., Huang T., Lerong L., Jennifer R., Donna H.R., George A.B., Frank M.S., Dan Schwarzfuchs, Joachim T., Iris S., Lu Q. Weight-loss diets and 2-y changes in circulating amino acids in 2 randomized intervention trials. *J. Clin. Nutr.*, 2016, vol. 103, no. 2, pp. 505–511.
40. Walford G.A., Ma Y., Clish C., Florez J.C., Wang T.J., Gerszten R.E. Metabolite profiles of diabetes incidence and intervention response in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 2016, vol. 65, no. 5, pp. 1424–1433.
41. Ros E. The PREDIMED study. *Endocrinol. Diabetes. Nutrición*, 2017, vol. 64, no. 2, pp. 63–66. doi:10.1016/j.endinu.2016.11.003.
42. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, vol. 505, no. 7484, pp. 559–563.
43. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K., Kurilshikov A., Bonder M.J., Valles-Colomer M., Vandeputte D., Tito R.Y., Chaffron S., Rymanans L., Verspecht C., De Sutter L., Lima-Mendez G., D’hoë K., Jonckheere K., Homola D., García R., Tigchelaar E.F., Eeckhaert L., Fu J., Henckaerts L., Zhernakova A., Wijmenga C., Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*, 2016, vol. 352, no. 6285, pp. 560–564.
44. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Schirmer M., Vatanen T., Mujagic Z., Vila A.V., Falony G., Vieira-Silva S., Wang J., Imhann F., Brandsma E. [et al.]. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, 2016, vol. 352, no. 6285, pp. 565–569.
45. Dao M.C., Everard A., Aron-Wisniewsky J., Sokolovska N., Prifti E., Verger E.O., Kayser B.D., Levenez F., Chilloux J., Hoyle L., Dumas M.E., Rizkalla S.W., Doré J., Cani P.D., Clément K. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 2016, vol. 65, no. 3, pp. 426–436.
46. Wu G.D., Compher C., Chen E.Z., Smith S.A., Shah R.D., Bittner K., Chehoud C., Albenberg L.G., Nessel L., Gilroy E., Star J., Weljie A.M., Flint H.J., Metz D.C., Bennett M.J., Li H., Bushman F.D., Lewis J.D. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*, 2014, vol. 65, no. 1, pp. 63–72.
47. McLoughlin R.F., Berthon B.S., Jensen M.E., Baines K.J., Wood L.G. Short-chain fatty acids, prebiotics, symbiotic, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Nutr.*, 2017, vol. 106, no. 3, pp. 930–945.
48. Karnauhov N.S., Il'yuhin R.G. Vozmozhnosti tehnologii «BigData» v medicine [Possibilities of “BigData” technologies in medicine]. *Vrach i informatsionnyye tehnologii*, 2019, no. 1, pp. 59–63. (in Russian).
49. McGloin A.F., Eslami S. Digital and social media opportunities for dietary behavior change. *Proc. Nutr. Soc.*, 2015, vol. 74, no. 2, pp. 139–148.
50. Obermeyer Z., Emanuel E.J. Predicting the future – big data, machine learning, and clinical medicine. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, no. 13, pp. 1216–1219.
51. Wu P.Y., Cheng C.W., Kaddi C.D., Venugopalan J., Hoffman R., Wang M.D. Omic and Electronic Health Record Big Data Analytics for Precision Medicine. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2017, vol. 64, no. 2, pp. 263–273.
52. Price N.D., Magis A.T., Earls J.C., Glusman G., Levy R., Lausted C., McDonald D.T., Kusebauch U., Moss C.L., Zhou Y., Qin S., Moritz R.L., Brogaard K., Omenn G.S., Lovejoy J.C., Hood L. A wellness study of 108 individuals using personal, dense, dynamic data clouds. *Nat. Biotechnol.*, 2017, vol. 35, no. 8, pp. 747–756.
53. Zeevi D., Korem T., Zmora N., Israeli D., Rothschild D., Weinberger A., Ben-Yacov O., Lador D., Avnit-Sagi T., Lotan-Pompan M., Suez J., Mahdi J.A., Matot E., Malka G., Kosower N., Rein M., Zilberman-Schapira G., Dohnalová L., Pevsner-Fischer M., Bikovsky R., Halpern Z., Elinav E., Segal E. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 2015, vol. 163, no. 5, pp. 1079–1094.

54. Wang D. D., Hu F.B. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *Lancet Diabet. Endocrinol.*, 2018, vol. 6, no. 5, pp. 416–426. doi:10.1016/s2213-8587(18)30037-8.
55. Moin T., Schmittl J.A., Flory J.H., Yeh J., Karter A.J., Kruger L.E., Schillinger D., Mangione C.M., Herman W.H., Walker E.A. Review of Metformin Use for Type 2 Diabetes Prevention. *J. Preventive Med.*, 2018, vol. 55, no. 4, pp. 565–574. doi:10.1016/j.amepre.2018.04.038.
56. Zhou K., Donnelly L., Yang J., Li M., Deshmukh H., Van Zuydam N., Ahlqvist E., Spencer C.C., Groop L., Morris A.D., Colhoun H.M., Sham P.C., McCarthy M.I., Palmer C.N., Pearson E.R. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 481–487.
57. Florez J.C. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia*, 2017, vol. 60, pp. 1648–1655.
58. Sorokina YU.A., Lovcova L.V., Zanozina O.V. Personalizirovanoe primeneniye metformina s pozicii farmakogenetiki (obzor) [Personalized use of Metformin from the position of pharmacogenetics]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2015, vol. 78, no. 9, pp. 39–44. (in Russian).
59. Wang D.S., Jonker J.W., Kato Y., Kusuhabara H., Schinkel A.H., Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *Mol. Pharmacol.*, 2003, vol. 63, no. 4, pp. 844–848. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.102.034140>.
60. Kimura N., Okuda M., Inui K. Metformin transport by renal basolateral organic cation transporter hOCT2. *Pharm Res.*, 2005, vol. 22, no. 2, pp. 255–259.
61. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Chatelier E.L., Sunagawa S., Prifti E., Vieira-Silva S., Gudmundsdottir V., Pedersen H., Arumugam M., Kristiansen K. [et al.]. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 2015, vol. 528, no. 7581, pp. 262–266.
62. Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Mannerås-Holm L., Ståhlman M., Olsson L.M., Serino M., Planas-Fèlix M., Xifra G., Mercader J.M., Torrents D., Burcelin R., Ricart W., Perkins R., Fernández-Real J.M., Bäckhed F. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.*, 2017, vol. 23, no. 7, pp. 850–858.
63. Bauer, P.V. et al. Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-SGLT1-sensing glucoregulatory pathway. *Cell Metab.*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 101–117.e5.
64. Semenova E.A., Valeeva E.V., Bulygina E.A., Gubaydullina S.I., Ahmetov I.I. Primeneniye omiksn'y'h tekhnologiy v sisteme sportivnoy podgotovki [Application of omix technologies in the system of sports training]. *Ucheny'e zapiski Kazan. un-ta: Estestvenny'e nauki*, 2017, vol. 159, no. 2, pp. 232–247. (in Russian).
65. Samocha-Bonet D., Debs S., Greenfield J. Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Pathophysiological-Based Approach. *Trends in Endocrinology&Metabolism*, 2018, vol. 29, no. 6, pp. 370–379.

Послeдняя 05.10.2019