

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Николай Олегович Поздняков^{1✉}, *Алексей Евгеньевич Мирошников*¹,
*Евгений Сергеевич Емельянов*², *Ирина Николаевна Царева*³,
*Станислав Олегович Поздняков*¹, *Инесса Александровна Духанина*²

^{1✉} Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Клиническая больница № 2, Ярославль, Россия

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль, Россия

^{1✉} pozdnyakov.niko@yandex.ru

miraleff@mail.ru

9109703511@mail.ru

arina1mai@rambler.ru

sopozdnyakov@yandex.ru

duk.inessa27@mail.ru

Аннотация. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) широко применяются в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2). Однако наличие генетического полиморфизма обуславливает различную эффективность применения сахароснижающих препаратов, в том числе иДПП-4. Целью работы было изучение терапевтической активности препаратов иДПП-4 у пациентов с СД2, имеющих генетические полиморфизмы *KCNJ11*, *KCNQ1*, *TCF7L2*, *GLP1R*. Выявлены следующие полиморфизмы, ассоциированные с различным ответом на терапию иДПП-4 в зависимости от аллельного варианта: rs2285676 гена *KCNJ11*, rs5219 гена *KCNJ11*, rs163184 гена *KCNQ1*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs6923761 гена *GLP1R*, rs3765467 гена *GLP1R*.

Таким образом, генетическая разнородность популяции вносит свой вклад в особенности индивидуально-го ответа на терапию иДПП-4. Для повышения эффективности терапии СД2 может быть использован фармакогенетический подход.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, иДПП-4, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *TCF7L2*, *GLP1R*, фармакогенетика

Ингибиторы ДПП-4, или глиптины, относятся к пероральным сахароснижающим препаратам, активным в отношении инкретинов и стимулирующим секрецию инсулина глюкозозависимым образом. Инкретинам являются глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – гормоны кишечника, участвующие в гомеостазе углеводов. Они вызывают инсулино- и глюкагонотропный эффект. Основное действие этих гормонов (инкретиновый эффект) – увеличение глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками (инсулилотропный эффект) при приеме пищи. Инкретины обладают и глюкагонотропным эффектом: они снижают уровень глюкагона в постпрандиальный период

(ГПП-1) и сохраняют или усиливают его секрецию при снижении концентрации глюкозы (ГИП), препятствуя развитию гипогликемий [1, 9].

Однако ГПП-1 и ГИП в организме быстро расщепляются ДПП-4: период полужизни ГПП-1 составляет одну-две минуты, ГИП – две-три минуты [2]. Научная мысль об ингибировании ДПП-4 как перспективного подхода к лечению СД 2-го типа впервые высказана более 25 лет [2]. Разработка таких препаратов, препятствующих разрушению инкретинов, интересовала ученых с точки зрения глюкозозависимой секреции инсулина, что обеспечивало минимальный риск гипогликемий.

В целом настоящая идея подтвердилась в дальнейших исследованиях. Препараты этой

группы обладают низким риском развития гипогликемии, подавляют повышенную секрецию глюкагона, имеют нейтральное действие на массу тела и хорошо переносятся [8, 14, 19, 21].

Однако у пациентов с СД2 наблюдается значительный разброс индивидуальной реакции на сахароснижающие препараты [17]. Изучение генетического полиморфизма может быть использовано для объяснения таких межличностных терапевтических различий и может способствовать стратификации подгрупп лиц, которые хорошо реагируют на определенные лекарственные препараты для лечения СД2 [18].

Цель работы

Изучить терапевтическую активность препаратов иДПП-4 у пациентов с СД2, имеющих генетические полиморфизмы KCNJ11, KCNQ1, TCF7L2, GLP1R.

Методика исследования

Проводился поиск в различных медицинских базах данных (MEDLINE, PubMed Central, Киберленинка) фармакогенетических исследований у пациентов с СД2, принимающих препараты из группы иДПП-4.

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализированы данные полиморфизмов генов KCNJ11, KCNQ1, TCF7L2, GLP1R.

Ген KCNJ11

В своей работе Jamaluddin J. L. с соавт. на примере полиморфизма rs2285676 гена KCNJ11 (ген, кодирующий белок, регулирующий поток ионов калия через клеточную мембрану в β -клетках) доказали, что последний является показателем эффективного ответа на лечение иДПП-4 у пациентов с СД 2-го типа [12]. Роль этого гена важна в развитии СД2. Известно, что секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы регулирует аденозин-трифосфат (АТФ)-зависимый калиевый канал посредством влияния на метаболизм глюкозы на уровне мембран клеток. Ген АТФ-зависимого калиевого канала подсемейства J, член 11, официальный символ KCNJ11, кодирует синтез белка Kir6.2, являющегося одной из двух субъединиц, которые образуют этот канал. При гипергликемии и высокой концен-

трации АТФ внутри β -клеток канал закрыт, и калий не выходит из клетки. За счет этого создается мембранный потенциал, способствующий открытию кальций-зависимых каналов, и ионы кальция (необходимые для секреции гранул, содержащих инсулин) проникают в клетку [7]. Именно поэтому мутации в гене KCNJ11 могут привести к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала.

В Малайзии проводилось исследование, в котором приняли участие 662 пациента с СД 2-го типа. Исследуемую группу составили 331 человек, принимающих иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин или линаглиптин, как минимум, последние 3 месяца. Суточные дозировки составляли 100 мг (ситаглиптин), 50–200 мг (вилдаглиптин), 5 мг (линаглиптин).

Терапия иДПП-4 могла сопровождаться приемом метформина, либо метформином и ПСМ или тиазолидиндионом или ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Контрольную группу составляли 331 пациент, принимающий любую сахароснижающую терапию за исключением иДПП-4.

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

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

Для полиморфизма rs5210 гена KCNJ11 частота встречаемости аллелей АА, АГ и GG была 16,2; 56,8; 27 % в группе хороших ответчиков на терапию иДПП-4, и 20,8; 51,9; 27,3 % – в группе плохих ответчиков. Было выдвинуто предположение, что аллель А выступает предиктором плохого ответа на терапию иДПП-4 (А vs G, OR: 0,9 [95 % CI: 0,731–1,352]; p = 0,585) [12].

Регрессионная модель выявила, что генотип СС полиморфизма KCNJ11 rs2285676 явля-

ется предиктором хорошего ответа на терапию (табл. 1, 2).

Таблица 1

Модель регрессии ответа на лечение ингибитором DPP-4 с генетическими переменными (по данным Jamaluddin J. L. и соавт. [12])

Переменная	OR	95 ДИ		p
KCNJ11 rs2285676 (генотип СС)	2,1	1,094	3,923	0,025*

* статистически значимо.

Таблица 2

Регрессионная модель ответа на лечение ингибитором DPP-4 с демографическими, клиническими и генетическими переменными (по данным J. L. Jamaluddin и соавт. [12])

Переменная	OR	95 ДИ		p
Триглицериды (<1,7 ммоль/л)	2,2	1,031	4,723	0,041*
Диастолическое артериальное давление (<90 мм рт. ст.)	1,7	1,009	2,892	0,046*
WFS1 rs734312 (генотип AG)	1,9	0,280	12,491	0,519
WFS1 rs734312 (генотип GG)	0,8	0,120	5,041	0,793
KCNJ11 rs2285676 (генотип СС)	2,0	1,025	3,767	0,042*
KCNJ11 rs2285676 (генотип СТ)	1,2	0,827	1,887	0,439

* статистически значимо.

Важным фактом является заинтересованность научного сообщества в значении полиморфизмов гена KCNJ11 в предрасположенности к развитию СД2. Проводилось исследование по изучению ассоциации полиморфизма rs5219 гена KCNJ11 с риском развития СД 2-го типа у жителей Московского региона. Всего были обследованы 1 050 взрослых человек европеоидной расы в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Москве и Московской области, в том числе 311 мужчин и 739 женщин [3].

Среди всех пациентов 64 % имели индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м². При этом 139 человек [17 мужчин и 122 женщины, средний возраст (57,1 ± 0,45) года] страдали СД 2-го типа (диагноз верифицирован в медицинских организациях по месту жительства). Из них 3,6 % имели избыточную массу тела, а 96,4 % – абдоминальное ожирение разной степени тяжести. Средний уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа составлял (7,9 ± 0,23) ммоль/л, содержание гликированного гемоглобина – (7,04 ± 0,26) %. Для оценки ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с ожирением и СД 2-го типа из всех обследованных были сформированы группы для проведения анализа по типу «случай – контроль». Оценка

ассоциации с ожирением изучали у 672 человек с ИМТ > 30 кг/м² (случай) и 378 человек с ИМТ < 30 кг/м² (контроль), связь с СД 2-го типа – у 139 человек, страдающих СД 2-го типа, группа сравнения (контроль) составила 140 человек.

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

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

Вместе с тем генотип ТТ у пациентов с СД 2-го типа выявлялся на 13 % чаще, чем в группе сравнения, и соотношение шансов для генотипов ТТ относительно генотипа СС было статистически значимым (ОШ 2,35, 95 % ДИ 1,018–5,43, $p = 0,04$) [3].

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

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

Ген KCNQ1

Данный ген кодирует α -субъединицу калиевого канала. KCNQ1 повсеместно экспрессируется в эпителиальных клетках, таких как эндокринные, экзокринные клетки поджелудочной железы, а также в секретирующих инсулин INS-1 клетках. В ретроспективном исследовании на европейской популяции 137 пациентов с СД2 оценивали снижение HbA1c после 6 месяцев лечения иДПП-4. Ситаглиптин ($n = 90$) или вилдаглиптин ($n = 47$) в суточной дозе 100 мг были добавлены к предыдущему лечению метформином ($n = 98$) или метформином в сочетании с препаратами сульфонилмочевины ($n = 39$).

Участникам исследования проводили генотипирование KCNQ1 rs163184. В результате настоящей работы было выявлено, что вариант KCNQ1 rs163184 T > G был связан с ответом на лечение иДПП-4 в генетической аддитивной модели ($\beta = -0,30$, $p = 0,022$). Для каждого аллеля G в генотипе rs163184 наблюдалось снижение HbA1c на 0,3 % (3,3 ммоль/моль) меньше во время лечения. Как гомозиготы GG, так и носители G-аллеля имели значительно меньшее снижение HbA1c по сравнению с гомозиготами ТТ [10].

Ген TCF7L2

Другим важным фармакогенетическим аспектом являются полиморфизмы гена TCF7L2. Этот ген представляет собой транскрипторный фактор, который активно участвует в процессах пролиферации и дифференциации клетки.

Данный фактор необходим для глюкозостимулированной секреции инсулина. Он регулирует инсулинзависимый метаболизм глюкозы, синтез проинсулина и его превращение в инсулин. Соответственно, различные вариации в данном гене могут привести к нарушению секреции инсулина. Имеются полиморфизмы TCF7L2, которые повышают риск развития СД 2-го типа. К примеру, в японской популяции носители вариантов rs7903146, rs12255372, rs11196205 имеют высокий риск развития данного заболевания [15]. Изучалось влияние полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 на эффективность терапии пациентов с СД2, принимающих линаглиптин. Исследование проводилось как плацебо-контролируемое, оценка эффективности проводилась через 24 недели [22].

В исследовании принял участие 961 пациент с СД2. Линаглиптин значимо снижал уровень HbA1c при всех трех генотипах rs7903146 (СС [$n = 356$]: -0,82 % [-9,0 ммоль/моль], $p < 0,0001$; СТ [$n = 264$]: -0,77 % [-8,4 ммоль/моль], $p < 0,0001$; ТТ [$n = 73$]: -0,57 % [-6,2 ммоль/моль], $p < 0,0006$). Никаких значимых различий в лечении между пациентами с вариантами СС и СТ не отмечалось. Значимо меньший эффект от терапии (снижение уровня HbA1c) наблюдался при генотипе с СС (~ 0,26 % [~ 2,8 ммоль / моль], $p = 0,0182$) [22] (рис. 1).

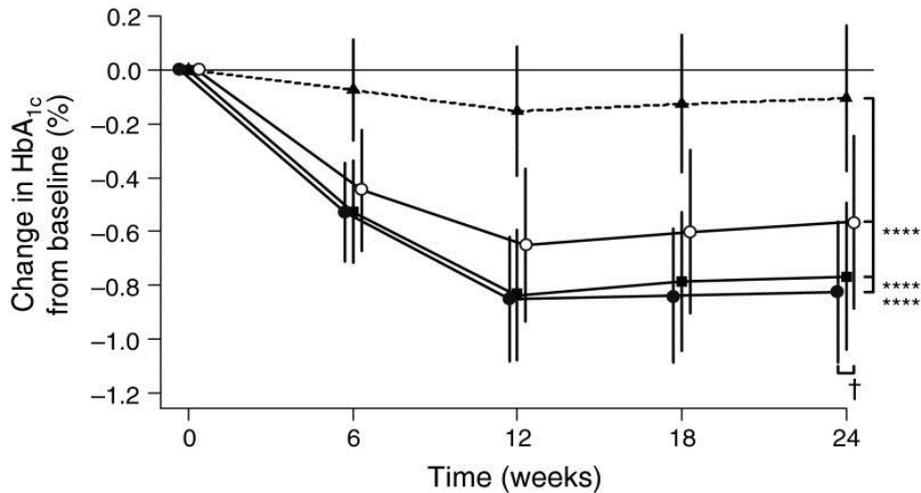


Рис. 1. Снижение уровня HbA_{1c} после 24 недель терапии: черный треугольник – плацебо; белый круг – лираглиптин ТТ; черный квадрат – лираглиптин СТ; черный круг – лираглиптин СС; *****p* < 0,0001 лираглиптин vs плацебо; *p* < 0,05 лираглиптин СС vs лираглиптин ТТ (по данным Zimdahl H. и соавт. [22])

Ген GLP1R

Глюкагоноподобный рецептор пептида-1 (GLP1R) является косвенной мишенью иДПП-4 и также имеет свои аллельные варианты, которые влияют на терапевтический ответ препаратов. Javorsky M. и соавт. обследовали 140 пациентов с СД 2-го типа после 6-месячной терапии глиптинами (ситаглиптином и вилдаглиптином). Генотипирование выявило следующий вариант гена: rs6923761 (Gly168Ser) (для гена GLP1R).

Результаты показали, что достоверное снижение HbA_{1c} в аддитивной модели наблюдается у больных с вариантом гена GLP1R Gly168Ser ($\beta = -0,33$); (*p* = 0,011). У гомозигот (Ser/Ser-генотип) снижение HbA_{1c} было намного ниже, чем у носителей Gly-аллелей [(0,12 ± 0,23) % против (0,80 ± 0,09) % (1,3 ± 2,5 ммоль/моль против (8,7 ±

1,0) ммоль/моль]; (*p* = 0,008). То есть можно сделать вывод, что миссенс-мутация гена GLP1R связана со сниженным ответом на лечение иДПП-4 [13].

В европейском исследовании изучали 206 пациентов с диабетом 2-го типа (116 мужчин и 90 женщин), которые получали лечение ситаглиптином или вилдаглиптином (оба по 100 мг/день) в сочетании с метформином или метформином/сульфонилмочевинной в течение 6 месяцев, а также снижали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – был измерен.

В результате исследования выявлено, что rs6923761 в GLP1R был значительно связан со снижением HbA_{1c} (скорректированный *p* = 0,006).

Гомозиготы по минорному аллелю А имели меньшее снижение HbA_{1c} на 0,4 % (4 ммоль/моль), чем носители аллеля G (*p* = 0,016) [20] (рис. 2).

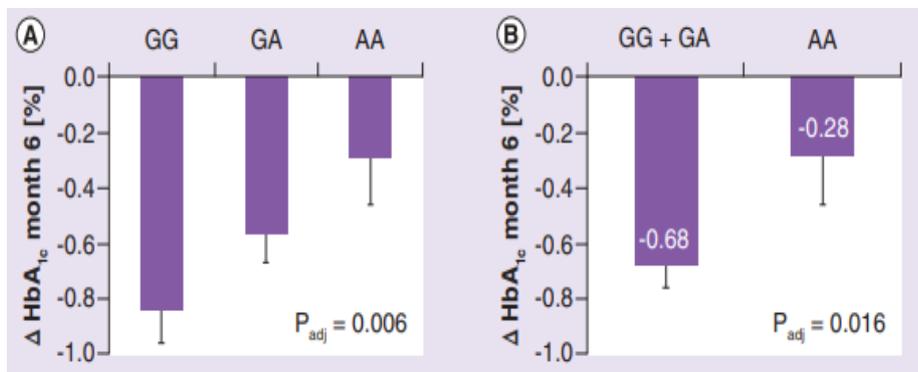


Рис. 2. Ассоциация GLP1R rs6923761 со снижением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) после 6-месячного лечения иДПП-4:

А – кодоминантная модель; В – рецессивная модель. Значение *p* скорректировано с учетом возраста, пола, исходного уровня HbA_{1c} и креатинина сыворотки; AA – рецессивная гомозигота; GA – гетерозигота; GG – доминирующая гомозигота; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин (по Urgeova и др. [20])

Генетические вариации rs3765467 в GLP1R были изучены у 246 пациентов с диабетом 2-го типа, которые получали лечение иДПП-4 в течение 24 недель в дополнение к предыдущему лечению. В исследование были включены пациенты с гликированным гемоглобином (HbA1c) > 7 %, ранее не принимавшие ингибиторы иДПП-4. Респондеры определялись как пациенты, у которых наблюдалось снижение уровня HbA1c более чем

на 10 % после лечения иДПП-4. По сравнению с основным генотипом (GG) большая часть пациентов с генотипом минорного аллеля (GA/AA) отвечали на терапию (GG -52,7 %; GA/AA – 68,8 %, P = 0,018), а также демонстрировали большее снижение HbA1c [(1,3 ± 1,1) против (0,9 ± 1,2) %; P = 0,022]. Этот генетический эффект оставался значимым даже после поправки на другие факторы (OR = 2,00, 95 % CI = 1,03–3,89) [11] (рис. 3).

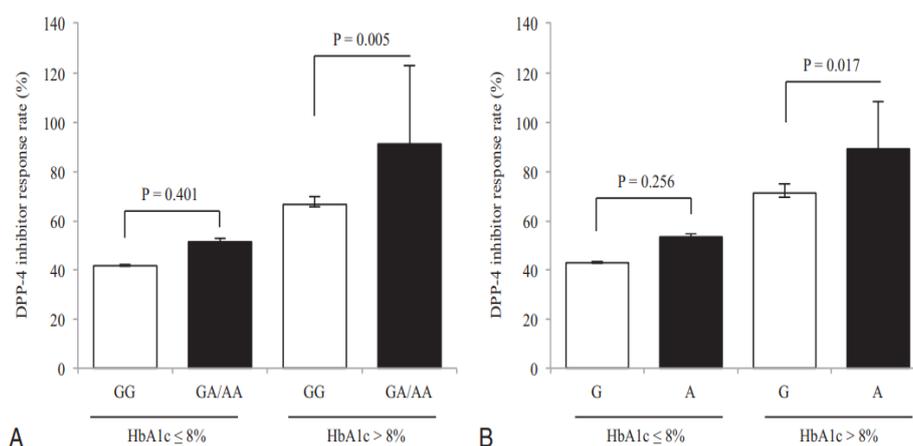


Рис. 3. Различия в частоте ответа на ингибиторы ДПП-4 в зависимости от исходного уровня HbA1c и rs3765467: А – доля респондеров в соответствии с генотипом HbA1c и rs3765467; В – доля респондеров в соответствии с аллелем HbA1c и rs3765467. Планки погрешностей представляют собой 95 % доверительные интервалы. DPP-4 = дипептидилпептидаза-4, HbA1c = гликированный гемоглобин (по Han E. et al. [11])

Заключение

На сегодняшний день имеется достаточное количество данных о том, что генетическая разнородность популяции вносит свой вклад в особенности индивидуального ответа на терапию сахароснижающими препаратами.

Фармакогенетика предоставляет прекрасную возможность улучшить терапию пациентов за счет оптимизации выбора и дозировки лекарств, снижения риска побочных эффектов и, таким образом, реализации принципов персонализированной медицины [4, 5, 16].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демидова Т. Ю. Вилдаглиптин: десять лет на службе пациентам с сахарным диабетом 2-го типа. Путь открытий, инноваций и успеха в клинической практике // Проблемы Эндокринологии. 2018. № 64(5). С. 336–347.
2. Сидоров А. В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 25. С. 24–48.
3. Изучение ассоциации полиморфизма rs5219 гена KCNJ11 с риском развития сахарного диабета 2-го типа / Е. Ю. Сорокина, А. В. Погожева, Е. В. Пескова [и др.] // Альманах клинической медицины. 2016. № 4(44). С. 414–421.
4. Оценка медицинских технологий. Международный опыт / В. И. Стародубов, И. Н. Каграманян, А. Л. Хохлов [и др.]. – Москва : Ассоциация международных фармацевтических производителей. 2012.
5. Культура безопасности лекарственной терапии / Хохлов А. Л., Яворский А. Н., Игнатъев В. С. [и др.]. Ярославль : Ремдер, 2011.
6. Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / П. Б. Шорохова, В. Л. Баранов, Н. В. Ворохобина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2019. № 3. С. 83–90.
7. Bennett K., James C., Hussain K. Pancreatic P-cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia // Rev Endocr Metab Disord. 2010. No 11(3). P. 157–163.

8. Deacon C. F. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes // *Front. Endocrinol.* 2019. No 10. P. 80.
9. Glucagon dynamics during hypoglycaemia and food-re-challenge following treatment with vildagliptin in insulin-treated patients with type 2 diabetes / J. Farngren, M. Persson, A. Schweizer [et al.]. // *Diabetes Obes Metab.* 2014. No 16(9). P. 812–818.
10. KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors / I. Gotthardová, M. Javorský, L. Klimčáková [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* 2017. No 130. P. 142–147.
11. A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes / E. Han, H. S. Park, O. Kwon [et al.]. // *Medicine.* 2016. No 9 (44). P. 5155.
12. Jamaluddin J. L., Huri H. Z., Vethakkan S. R. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus // *Pharmacogenomics.* 2016. No 17(8). P. 867–881.
13. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins / M. Javorsky, I. Gotthardova, L. Klimcakova [et al.]. // *Diabetes Obesity and Metabolism.* 2018. No 18(9). P. 941–944.
14. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis / D. Liu, B. Jin, W. Chen [et al.] // *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019. No 20. P. 15.
15. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients / Y. Miyazaki, A. Mahankali, M. Matsuda [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. No 87. P. 2784–2791.
16. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects / Y. A. Nasykhova, Z. N. Tonyan, A. A. Mikhailova [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2020. No 21(18). P. 6842.
17. Pearson ER (2019) Diabetes: Is there a future for pharmacogenomics guided treatment? // *Clin Pharmacol Ther.* 2019. No 106(2). P. 329–337.
18. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs / W. Rathmann, B. Bongaerts // *Diabetologia.* 2021. No 64. P. 1201–1212.
19. Scheen A. J. The safety of gliptins: updated data in 2018 // *Expert Opinion on Drug Safety.* 2018. No 17(4). P. 387–405.
20. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors / A. Urgeova, M. Javorsky, L. Klimcakova [et al.] // *Pharmacogenomics.* 2020. No 21(5). P. 317–323.
21. DPP4 in cardio-metabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition / J. Zhong, A. Maiseyeu, S. N. Davis, S. Rajagopalan // *Circ Res.* 2015. No 116(8). P. 1491–504.
22. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin / H. Zimdahl, C. Ittrich, U. Graefe-Mody [et al.] // *Diabetologia.* 2014. No 57(9). P. 1869–1875.

Информация об авторах:

Н. О. Поздняков – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия

А. Е. Мирошников – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия

Е. С. Емельянов – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог Клинической больницы № 2, Ярославль, Россия

И. Н. Царева – врач клинической лаборатории Клинической больницы «РЖД-Медицина» города Ярославль, Россия

С. О. Поздняков – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия

И. А. Духанина – врач-терапевт Клинической больницы № 2, Ярославль, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 29.07.2021;
одобрена после рецензирования 15.09.2021;
принята к публикации 30.11.2021