

УДК 616.018

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203269-279>

Обзорная статья



Иммунотропные эффекты сахароснижающих средств на фоне коронавирусной инфекции: взгляд с позиции фармакогенетики

К.Г. Гуревич¹, Ю.А. Сорокина², А.Л. Ураков³, С.Д. Синюшкина², М.И. Пряжникова²,
А.В. Горина², Л.В. Ловцова², О.В. Занозина²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

² Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;

³ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Сахарный диабет — предиктор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и высокой смертности. В связи с этим подбор адекватной сахароснижающей терапии представляется жизненно важным вопросом.

В данной статье мы уделили внимание ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), поскольку эта группа препаратов обладает такими особенностями, как низкая опасность развития гипергликемии и плейотропность действия, в частности иммуноопосредованные эффекты. Для наиболее результативного лечения необходимо брать во внимание индивидуальные особенности каждого пациента, а именно учитывать достижения фармакогенетики. Генетическая вариабельность ответа на терапию ингибиторами ДПП-4 обусловлена множеством полиморфизмов.

В обзоре рассмотрены несколько основных вариаций. Неоднозначность имеющихся исследований об эффективности применения ингибиторов ДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при COVID-19 указывает на необходимость продолжения фармакогенетических исследований. Есть надежда, что совокупность знаний о тонкостях механизмов фармакологического действия препаратов и индивидуальных особенностей фармакодимики обеспечит наибольшую эффективность и безопасность персонализированной терапии сахарного диабета на фоне коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы-4; COVID-19; фармакогенетика; сахарный диабет.

Как цитировать:

Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А., Ураков А.Л., Синюшкина С.Д., Пряжникова М.И., Горина А.В., Ловцова Л.В., Занозина О.В. Иммунотропные эффекты сахароснижающих средств на фоне коронавирусной инфекции: взгляд с позиции фармакогенетики // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 3. С. 269–279. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203269-279>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203269-279>

Review Article

Immunotropic effects of hypoglycemic agents on coronavirus infection: a view from the perspective of pharmacogenetics

Konstantin G. Gurevich¹, Yulia A. Sorokina², Alexander L. Urakov³, Snezhana D. Sinyushkina², Maria I. Pryazhnikova², Alyona V. Gorinova², Lubov V. Lovtsova², Olga V. Zanozina²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia;

³ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Diabetes mellitus is a predictor of the severe course of a new coronavirus infection and high mortality, in this regard, the selection of appropriate hypoglycemic therapy is a vital issue. In this article, we paid attention to dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, since this group of drugs has features like low risk of hyperglycemia and immuno-mediated effects. For the most effective treatment, it is necessary to take into account the individual characteristics of each patient, namely, the achievements of pharmacogenetics. The genetic variability of the response to therapy with DPP-4 inhibitors is due to a variety of polymorphisms, several main variations are considered in the review. The ambiguity of the available studies on the effectiveness of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19 indicates the need to continue pharmacogenetic studies. The combination of knowledge about the subtleties of the mechanisms of pharmacological action of drugs and individual characteristics of pharmacodynamics will ensure the greatest effectiveness and safety of personalized therapy of diabetes mellitus against the background of coronavirus infection.

Keywords: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; COVID-19; pharmacogenetics; diabetes mellitus.

To cite this article:

Gurevich KG, Sorokina YuA, Urakov AL, Sinyushkina SD, Pryazhnikova MI, Gorinova AV, Lovtsova LV, Zanozina OV. Immunotropic effects of hypoglycemic agents on coronavirus infection: a view from the perspective of pharmacogenetics. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(3):269–279. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203269-279>

Received: 18.07.2022

Accepted: 22.08.2022

Published: 30.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — предиктор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и высокой смертности. Поэтому для таких пациентов при COVID-19 крайне важен адекватный подбор сахароснижающих препаратов. Особенно эффективной будет комплексная терапия с применением лекарственных средств с плейотропным действием, которые обладают, например, иммуноопосредованными эффектами. Стоит отметить, что для пациентов из групп высокого риска очень важен персонализированный подход к фармакотерапии с учетом достижений фармакогенетики. Это позволит предусмотреть индивидуальные особенности реакций организма на прием тех или иных лекарственных препаратов и подобрать максимально эффективную тактику фармакотерапии для каждого пациента.

В обзоре рассмотрены возможности применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 у пациентов с COVID-19 с позиции фармакогенетических исследований.

ПОНЯТИЕ ОБ ИНГИБИТОРАХ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

При коррекции гликемии одни из самых важных параметров эффективности и безопасности — отсутствие вариабельности гликемии, контроль веса и кардиоробезопасность [1]. Это обуславливает необходимость поиска новых антидиабетических препаратов, имеющих максимальную эффективность на фоне хорошего профиля безопасности. С 2006 г. миллионы пациентов с СД 2-го типа стали получать лечение ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [2], «продлевающими жизнь» особым биоактивным агентом — инкретином, который, в свою очередь, увеличивает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы [3].

Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, опосредующие секрецию инсулина в ответ на пероральную глюкозу [4]. Среди инкретинов выделяют глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1).

ГПП-1 ингибирует высвобождение глюкагона, что снижает выработку глюкозы в печени и препятствует эвакуации пищевого комка из желудка, продлевая тем самым ощущение сытости и, следовательно, снижая необходимость в потреблении пищи, работает как «подвздошный тормоз» [5]. ГПП-1 проявляет трофические эффекты на поджелудочную железу: стимулирует рост и дифференцировку бета-клеток островков Лангерганса [6]. Ряд исследователей указывает на экстрапанкреатические эффекты ГИП: стимулирование липолиза в адипоцитах и поддержание костной массы [7–9].

ГИП и ГПП-1 быстро (за 2 и 5–7 мин соответственно) дезактивируются ДПП-4 — такой короткий период полураспада инкретинов ограничивает их терапевтический

потенциал [10]. ДПП-4 представляет собой один из наиболее известных ферментов класса сериновых дипептидаз, который экспрессируется на поверхности разнообразных клеток организма, а также свободно циркулирует в крови [11].

Таким образом, существуют две альтернативные стратегии лечения: с помощью миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 (глиптинов). Инкретин-направленная терапия является зачастую частью комплексной фармакотерапии [12]. Ингибиторы ДПП-4 отличаются относительно высокой биодоступностью при пероральном приеме (87 %), меньшими побочными эффектами, отсутствием прямого воздействия на центральную нервную систему (тошнота и рвота) [1]. Все ингибиторы ДПП-4 применяют перорально, один раз в день, до или после еды [3].

Фермент ДПП-4 экспрессируется на большинстве клеток организма, что объясняет плейотропность эффектов глиптинов. Все исследователи сходятся во мнении, что эффекты и механизмы действия ингибиторов ДПП-4 на разные органы и системы необходимо детально изучать. В настоящий момент особенно интересны иммуноопосредованные эффекты глиптинов.

Стоит выделить из широкого спектра клеток, на поверхности которых присутствует ДПП-4, лейкоциты — они имеют так называемый лимфоцитарный поверхностный белок CD26 [13], который участвует в медиации провоспалительных сигналов [14]. В иммунной системе ДПП-4 может участвовать в активации Т-клеток и различных воспалительных расстройствах, в то время как ингибиторы ДПП-4 могут оказывать противовоспалительное действие. Сообщается о значительном снижении концентрации С-реактивного белка после терапии глиптинами [15].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 ПРИ COVID-19

СД является фактором риска более тяжелого течения, неблагоприятного прогноза и исхода инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Провоспалительное состояние отрицательно влияет на чувствительность периферических тканей к инсулину и гомеостатический контроль глюкозы, поэтому хроническая гипергликемия и гипервоспаление усугубляют друг друга и приводят к ухудшению иммунной функции [16, 17]. Именно поэтому в настоящее время в контексте новой коронавирусной инфекции становится актуальным изучение противовоспалительного действия ингибиторов ДПП-4, которое было выявлено в ряде исследований [18, 19]. Научные данные подтверждают, что использование глиптинов может противодействовать воспалению дыхательных путей [20, 21] за счет нескольких механизмов:

- снижение выработки провоспалительных цитокинов, значительное системное противовоспалительное дей-

ствие, подавление развития цитокинового шторма [22, 23];

- усиление противовоспалительной активности ГПП-1 [24], приводящей к активации макрофагов [25];
- стимуляция противовоспалительных эффектов иммунной системы в дыхательных путях и легких [26, 27];
- предотвращение резистентности тканей к инсулину [25].

В настоящее время изучается роль ДПП-4 как рецептора для коронавируса SARS-CoV-2 [28]. В исследовании [29] для прогнозирования возможности связывания ряда рецепторов организма человека со спайковым (S) белком SARS-CoV-2 были использованы методы биоинформатики, основанные на изучении кристаллической структуры белка. В итоге было показано, что сродство «ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) / SARS-CoV-2-S» сильнее, чем «ДПП-4 / SARS-CoV-2-S», однако этот факт не исключает того, что ДПП-4 может действовать в качестве потенциальной мишени для связывания вируса или ко-рецептора коронавируса. Есть сообщение, что оба мембранных белка (ДПП-4 и АПФ-2) имеют отношение к патогенезу проникновения вируса [30]. В исследовании [31] с помощью методов моделирования также было высказано предположение, что ряд остатков CD26 обладает способностью связываться с доменами S-белка коронавируса. Авторы также выявили положительную корреляцию между локализацией ДПП-4 и топографией воспалительного процесса в легких при COVID-19.

Таким образом, ингибирование ДПП-4 может стать важным подходом контроля гликемии у пациентов с COVID-19, так как не только обеспечивает нормализацию показателей уровня глюкозы в крови, но и предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки через блокирование рецептора CD26, оборвав репродукцию вируса в организме человека, а также усиливает противовоспалительное действие эффекторов иммунной системы организма. Все это позволит значительно улучшить течение и прогноз COVID-19 у пациентов с СД.

В настоящее время есть данные исследований [32] о том, что пациенты, получавшие ингибиторы ДПП-4 в течение 6 мес., предшествующих заболеванию COVID-19, продемонстрировали лучшие результаты и более благоприятные прогнозы, чем пациенты, не получавшие такое лечение. При терапии глиптинами наблюдалось снижение частоты респираторных осложнений и смертности. Эти данные позволяют предположить, что использование ингибиторов ДПП-4 до и/или во время госпитализации является целесообразным решением, позволяющим улучшить прогнозы при COVID-19.

Однако данные комплексного метаанализа [33] показали противоположные результаты: использование ингибиторов ДПП-4 не дало значительного преимущества при терапии у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19, не способствовало улучшению течения новой коронавирусной инфекции, не влияло на тяжесть инфекционного

заболевания. Ученые ставят под сомнение участие ДПП-4 в процессе взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками организма человека, а также противовоспалительный эффект глиптинов и их способность предотвращать цитокиновый шторм [34].

Тем не менее стоит отметить, что в ряде случаев применение глиптинов может быть целесообразным и весьма эффективным при СД 2-го типа на фоне COVID-19, особенно если терапия данными препаратами у конкретного пациента дает хорошие результаты. Кроме этого, не стоит отрицать тот факт, что ряд современных исследований все же указывает на успешность применения ингибиторов ДПП-4 при новой коронавирусной инфекции. Таким образом, противоречивые результаты в отношении глиптинов говорят о необходимости продолжать исследования по данной тематике. Возможно, одной из причин полученных «полярных» данных об эффективности терапии ингибиторами ДПП-4 при COVID-19 являются индивидуальные особенности пациентов, то есть фармакогенетическая составляющая.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Фармакогенетика как симбиоз двух наук — фармакологии и генетики — имеет целью выявление связей между наследуемыми признаками и лекарственной реакцией. Дело в том, что действие фармакологических средств определяется генетическими вариациями белков, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, индивидуальными у каждого человека, что обуславливает тот факт, что одно и то же лекарственное средство с разной степенью эффективности действует у разных людей [35].

Одна из основных стратегий, направленных на повышение качества терапии СД 2-го типа как мультифакториального заболевания, — персонализированный подход к лечению данного заболевания, в основе которого лежит фармакогенетическое исследование [36]. Генетическая вариабельность ответа на терапию антигипергликемическими препаратами была показана в том числе и для ингибиторов ДПП-4. Необходимо рассмотреть ряд основных генов и их полиморфизмов, влияющих на применение инкретин-направленных лекарственных средств.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Рецептор глюкагоноподобного пептида-1 — метаболитный рецептор, связанный с G-белком [37], являющийся косвенной мишенью ингибитора ДПП-4, ген которого характеризуется однонуклеотидным полиморфизмом rs6923761 (аллельные варианты A/G), влияющим на терапевтический ответ [36]. Отмечается также, что наличие аллеля A и генотипа AA полиморфизма rs6923761 гена *GLP1R* связывают с повышенным риском развития СД 2-го типа, а генотипа GG — наоборот, с пониженным.

В исследовании [38] пациенты с СД 2-го типа получали в течение 6 мес. лечение глиптинами, по результатам которого было выявлено, что пациенты-гомозиготы по аллелю А полиморфизма rs6923761 гена *GLP1R* имели менее выраженную тенденцию уменьшения содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c), а также сниженный ответ на лечение глиптином.

Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*)

В гене *TCF7L2*, кодирующем транскрипционный фактор, необходимый для поддержания пролиферации бета-клеток поджелудочной железы, имеются генетические вариации (полиморфизм rs7903146, аллельные варианты С/Т), которые также влияют на фармакодинамику ингибиторов ДПП-4 [36]. Это может быть связано с нарушением инкретин-опосредованной секреции инсулина, супрессии глюкагона или секреции ГПП-1 [39]. Отмечается, что риск развития СД 2-го типа значительно выше у людей, имеющих генотип ТТ [40].

В исследовании [41] показано, что у носителей аллеля Т наблюдаются менее выраженные тенденции к снижению уровня HbA1c и глюкозы в крови после применения глиптинов. В свою очередь практически идентичный ответ на терапию (выраженное снижение уровня HbA1c) был выявлен у пациентов с гомозиготным СС- и гетерозиготным СТ-генотипами.

Dipeptidyl peptidase-4 (*DPP4*)

Фермент, кодируемый геном *DPP4*, — мишень для глиптинов, поэтому полиморфизмы этого гена (rs2909451 С>Т и rs759717 G>C) могут влиять на эффективность данных препаратов [36]. В частности, было выявлено [42], что при лечении ситаглиптином у носителей аллеля Т rs2909451 и аллеля С rs759717 наблюдается повышенная активность ДПП-4. Однако стоит отметить, что для того, чтобы сделать более четкие и достоверные выводы относительно влияния данного полиморфизма на фармакодинамику глиптинов, необходимо проведение дополнительных фармакогенетических исследований.

Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 (*KCNQ1*)

Мутация rs163184 Т>G расположена в гене *KCNQ1* и представляет собой однонуклеотидную замену тимина на гуанин в позициях 2, 825, 839 в хромосоме 11 [43]. В статистических исследованиях была обнаружена корреляция данной мутации с признаками СД 2-го типа. Ген *KCNQ1* кодирует альфа-субъединицу вольт-стрибированного калиевого канала, отвечает за регуляцию секреции инсулина и играет роль в кишечной секреции ГПП-1 и ГИП. Полиморфизмы в гене, кодирующем эти каналы, были связаны с СД 2-го типа через роль в высвобождении инсулина [44].

Показано, что G-аллель ассоциирован с меньшим снижением уровня HbA1c при лечении глиптинами [45].

При наличии аллеля G в rs163184 наблюдалось на 0,6 % меньшее снижение уровня HbA1c во время лечения с помощью ингибиторов ДПП-4. Как гомозиготы GG, так и носители G-аллеля имели достоверно меньшее снижение HbA1c по сравнению с ТТ-гомозиготами. Однако в другом исследовании после корректировки на коварианты, этот эффект не достиг номинального уровня значимости [38].

Было показано, что аллель С полиморфизма rs151290 в *KCNQ1* (интрон 16) связан со снижением первой фазы стимулированной глюкозой секреции инсулина и повышенным риском развития СД 2-го типа [46], но в исследовании [45] отсутствовала существенная ассоциация rs151290 с ответом на лечение ингибиторами ДПП-4.

Таким образом, исследования гена *KCNQ1* показали свою актуальность, однако однозначных результатов получено не было, в связи с этим работа в этом направлении должна быть продолжена.

Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11 (*KCNJ11*)

Описано влияние полиморфизма гена *KCNJ11* на терапию ингибиторами ДПП-4 [44]. Редкие неонатальные формы диабета, развивающиеся в течение первого года жизни, часто вызываются мутациями в гене *KCNJ11*, кодирующем субъединицу калиевого канала поджелудочной железы, регулирующую секрецию инсулина бета-клетками. При СД, вызванном мутациями *KCNJ11*, чувствительность этих калиевых каналов снижается, а вместе с ними понижается и секреция инсулина.

После терапии ингибиторами ДПП-4 (≥3 мес.) у пациентов с аллелями СС полиморфизма rs2285676 гена *KCNJ11* (по сравнению с генотипами СТ и ТТ) шансы ответа на глиптины, определяемые как снижение уровня HbA1c, были в два раза выше.

Chymotrypsinogen B1 / B2 (*CTRB1* / *CTRB2*)

Гены *CTRB1* и *CTRB2* кодируют химотрипсин, участвующий в регуляции инкретинового пути. Полиморфизм rs7202877 расположен на хромосоме 16q23.1 в межгенной области и, с одной стороны, связан с повышенным риском развития СД 1-го типа [47], а с другой — является фактором защиты от развития СД 2-го типа, так как усиливает экспрессию химотрипсина в поджелудочной железе и активность ферментов в кишечнике [48].

Генотипы rs7202877 GG и GT были связаны с меньшим снижением HbA1c на 0,5 % по сравнению с генотипом ТТ после 3 мес. терапии ингибиторами ДПП-4 [44]. Вместе с тем сообщается о положительном влиянии аллеля G rs7202877 на ГПП-1-стимулированную секрецию (усиление на 33 %). Дивергентный эффект rs7202877 — сниженный ответ на лечение ингибиторами ДПП-4 и положительный ответ на лечение миметиками ГПП-1 [48] — бесспорно, интригует и показывает важность химотрипсина в инкретиновом пути.

Serine/threonine-protein kinase D1 (*PRKD1*)

Белок, кодируемый геном *PRKD1*, представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, участвующую во многих клеточных процессах [49]. Полиморфизм, локализованный в четвертом интроне гена *PRKD1*, связан с эффективностью лечения ингибиторами ДПП-4, что можно объяснить участием серин/треонин-протеинкиназы D1 в повышении секреции инсулина у мышей и человека [36].

Полногеномное ассоциативное исследование показало, что у людей с СД 2-го типа, получавших один из глиптинов — ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин или линаглиптин — полиморфизм rs57803087 в *PRKD1* был связан с большей реакцией и лучшим ответом на ингибиторы ДПП-4 [44]. Однако для подтверждения результатов этого исследования необходимо получить воспроизведение полученных данных в большей выборке.

CDK5 regulatory subunit associated protein 1 like 1 (*CDKAL1*)

Белок, кодируемый геном *CDKAL1*, — серин/треониновая протеаза, принадлежащая к семейству метилтрансфераз. Полногеномные ассоциативные исследования связывают однонуклеотидные полиморфизмы в интроне этого гена (rs1801214) с предрасположенностью к СД 2-го типа [50]. Предполагается, что продукт данного гена играет роль ингибитора активности циклин-зависимой киназы-5 (CDK5), участвующей в дегрануляции гранул инсулина. Однонуклеотидные полиморфизмы rs7754840 и rs7756992 гена *CDKAL1*, обуславливающие предрасположенность к СД 2-го типа, влияют на уровень снижения HbA1c при терапии ингибиторами ДПП-4 [36]. Другой полиморфизм rs10946398 связан с нарушением секреции инсулина.

У лиц с СД 2-го типа, получавших глиптины, снижение уровня HbA1c через 6 мес. варьировало в соответствии с двумя полиморфизмами *CDKAL1* (rs7754840, G>C; rs756992, A>G) [44]. HbA1c снижение было больше у носителей хотя бы одного вариантного аллеля. Различия сохранялись после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, продолжительность СД, исходный уровень HbA1c и количество сопутствующих сахароснижающих препаратов в линейном регрессионном анализе.

Interleukin-6 (*IL6*)

Ген *IL6* кодирует цитокин, который участвует в процессах воспаления и созревания В-лимфоцитов. Функционирование этого гена связано с широким спектром патологических состояний, в том числе и с СД. Повышенные уровни IL-6 наблюдаются в организме при вирусных инфекциях, включая COVID-19 [51].

В настоящее время не было обнаружено существенной связи риска развития СД 2-го типа с уровнем циркулирующего интерлейкина или полиморфизмом гена *IL6* (rs1800795). Однако было показано, что GC- и CC-генотипы rs1800795 являются защитными факторами при СД.

Исследования показывают, что аллель G rs1800796 и аллель A rs2097677 в промоторной области *IL6* могут способствовать более выраженной реакции на ингибиторы ДПП-4 [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях распространения COVID-19, представляющей особую опасность для пациентов с СД 2-го типа как предиктор тяжелого течения инфекции и неблагоприятного прогноза, поиск оптимальных тактик лечения обоих заболеваний представляется крайне важным. Использование ингибиторов ДПП-4 уже доказало успешность в терапии СД, а в настоящее время описываются противовоспалительные эффекты, которые могут иметь особо важное значение в составе комплексной терапии новой коронавирусной инфекции.

Однако тот факт, что существует большое множество разнообразных полиморфизмов, влияющих на фармакодинамику глиптинов, а также неоднозначность имеющихся исследований об эффективности применения ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД 2-го типа при COVID-19, указывает на необходимость продолжения фармакогенетических исследований. Данные фармакогенетики позволят в полной мере понять механизмы фармакологического действия препаратов и индивидуальные особенностей реакции организма на них. Все это в совокупности обеспечит эффективность и, что не мало важно, безопасность [52] персонализированной терапии СД 2-го типа на фоне коронавирусной инфекции. Достижения современной фармакологии позволяют совершать прорывные открытия, внедрять инновационные методы диагностики и прецизионной, таргетной фармакотерапии, что, в свою очередь, должно поспособствовать более эффективному решению проблемы коронавирусной инфекции [53]. В том числе важно отметить необходимость поиска молекулярно-генетических предикторов [54] эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии, особенно при хронических, мультифакторных заболеваниях, таких как СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Ю.А. Сорокина, С.Д. Синюшкина, М.И. Пряхникова, А.В. Горинова, Л.В. Ловцова, О.В. Занозина — написание статьи, анализ данных; К.Г. Гуревич, А.Л. Ураков — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: Yu.A. Sorokina, S.D. Sinyushkina, M.I. Pryazhnikova,

A.V. Gorinova, L.V. Lovtsova, O.V. Zanozina — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; K.G. Gurevich, A.L. Urakov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Verspohl E.J. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // *Pharmacol Ther.* 2009. Vol. 124, No. 1. P. 113–138. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.06.002
2. Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // *Endocr Rev.* 2014. Vol. 35, No. 6. P. 992–1019. DOI: 10.1210/er.2014-1035
3. Capuano A., Sportiello L., Maiorino M.I., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy — focus on alogliptin // *Drug Des Devel Ther.* 2013. Vol. 7. P. 989–1001. DOI: 10.2147/DDDT.S37647
4. Pratley R.E., Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes // *Curr Med Res Opin.* 2007. Vol. 23, No. 4. P. 919–931. DOI: 10.1185/030079906X162746
5. Kimura T., Kaku K. New prospects for incretin-related drugs in the treatment of type 2 diabetes // *J Diabetes Investig.* 2021. Vol. 12, No. 7. P. 1141–1143. DOI: 10.1111/jdi.13460
6. Tasyurek H.M., Altunbas H.A., Balci M.K., et al. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus // *Diabetes Metab Res Rev.* 2014. Vol. 30, No. 5. P. 354–337. DOI: 10.1002/dmrr.2501
7. Han S.J., Ha K.H., Lee N., et al. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: A nationwide population-based study // *Diabetes Obes Metab.* 2021. Vol. 23, No. 3. P. 682–691. DOI: 10.1111/dom.14261
8. Espeland M.A., Pratley R.E., Rosenstock J., et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial // *Diabetes Obes Metab.* 2021. Vol. 23, No. 2. P. 569–580. DOI: 10.1111/dom.14254
9. Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., и др. Глиптины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. 112 с. DOI: 10.21145/978-5-906125-57-6_2018
10. Lotfy M., Singh J., Kalász H., et al. Medicinal chemistry and applications of incretins and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Open Med Chem J.* 2011. Vol. 5, Suppl. 2. P. 82–92. DOI: 10.2174/1874104501105010082
11. Szeltner Z., Polgar L. Structure, function and biological relevance of prolyl oligopeptidase // *Curr Protein Pept Sci.* 2008. Vol. 9, No. 1. P. 96–107. DOI: 10.2174/138920308783565723
12. Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А., и др. Комбинации метформина и вилдаглиптина: новый взгляд на регуляторы активности эндотелиальной функции и метаболизма при сахарном диабете 2-го типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018. Т. 16, № 2. С. 5–12. DOI: 10.17816/RCF1625-12
13. Deacon C.F. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 80. DOI: 10.3389/fendo.2019.00080
14. Reinhold D., Bank U., Täger M., et al. DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis // *Front Biosci.* 2008. Vol. 13, No. 6. P. 2356–2363. DOI: 10.2741/2849
15. Scheen A.J. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations // *Diabetes Metab.* 2021. Vol. 47, No. 2. P. 101213. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.11.005
16. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *J Diabetes Metab Disord.* 2021. Vol. 20, No. 1. P. 543–550. DOI: 10.1007/s40200-021-00777-4
17. Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Постникова А.Д. Индексы инсулинорезистентности: возможность и необходимость их применения для оптимизации ведения больных сахарным диабетом 2-го типа // *Клиническая медицина.* 2020. Т. 98, № 7. С. 529–535. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-7-529-535.
18. Tomovic K., Lazarevic J., Kocic G., et al. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection // *Med Res Rev.* 2019. Vol. 39, No. 1. P. 404–422. DOI: 10.1002/med.21513
19. Liu X., Men P., Wang B., et al. Effect of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors on C-reactive protein in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Lipids in Health and Disease.* 2019. Vol. 18, No. 1. P. 144. DOI: 10.1186/s12944-019-1086-4
20. Макарова Е.В., Варварина Г.Н., Сорокина Ю.А., и др. Возможности фармакотерапии метформином у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической обструктивной болезнью легких // *Дневник казанской медицинской школы.* 2020. № 1(27). С. 21–26.
21. Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Макарова Е.В., и др. Лептин и полиморфизм гена его рецептора как мишень для фармакотерапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких // *Медицинский совет.* 2021. № 7. С. 88–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-88-94
22. Waumans Y., Baerts L., Kehoe K., et al. The dipeptidyl peptidase family, prolyl oligopeptidase, and prolyl carboxypeptidase in the im-

- mune system and inflammatory disease, including atherosclerosis // *Front Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 387. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00387
- 23.** Rizzo M.R., Barbieri M., Marfella R., et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition // *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35, No. 10. P. 2076–2082. DOI: 10.2337/dc12-1436
- 24.** Lee Y.S., Jun H.S. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. P. 3094642. DOI: 10.1155/2016/3094642
- 25.** Rakhmat I.I., Kusmala Y.Y., Handayani D.R., et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Diabetes Metab Syndr.* 2021. Vol. 15, No. 3. P. 777–782. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.03.027
- 26.** Xu J., Wang J., He M., et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibition alleviates pulmonary arterial remodeling in experimental pulmonary hypertension // *Lab Invest.* 2018. Vol. 98, No. 10. P. 1333–1346. DOI: 10.1038/s41374-018-0080-1
- 27.** Patoulas D., Dourmas M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and COVID-19-related deaths among patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies // *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021. Vol. 36, No. 4. P. 904–908. DOI: 10.3803/EnM.2021.1048
- 28.** Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications // *Endocr Rev.* 2020. Vol. 41, No. 3. P. bnaa011. DOI: 10.1210/edrv/bnaa011
- 29.** Scheen A.J. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations // *Diabet Metab.* 2021. Vol. 47, No. 2. P. 101213. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.11.005
- 30.** Qi F., Qian S., Zhang S., et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. Vol. 526, No. 1. P. 135–140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044
- 31.** Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // *Emerg Microbes Infect.* 2020. Vol. 9, No. 1. P. 601–604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565
- 32.** Nyland J.E., Raja-Khan N.T., Bettermann K., et al. Diabetes, drug treatment, and mortality in COVID-19: A multinational retrospective cohort study // *Diabetes.* 2021. Vol. 70, No. 12. P. 2903–2916. DOI: 10.2337/db21-0385
- 33.** Hariyanto T.I., Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *J Diabetes Metab Disord.* 2021. Vol. 20, No. 1. P. 543–550. DOI: 10.1007/s40200-021-00777-4
- 34.** Baggio L.L., Varin E.M., Koehler J.A., et al. Plasma levels of DPP4 activity and sDPP4 are dissociated from inflammation in mice and humans // *Nature Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 3766. DOI: 10.1038/s41467-020-17556-z
- 35.** Chandra R. The role of pharmacogenomics in precision medicine // *Medical Laboratory Observer.* 2017. Режим доступа: <https://www.mlo-online.com/continuing-education/article/13009247/the-role-of-pharmacogenomics-in-precision-medicine>. Дата обращения: 22.02.2022.
- 36.** Nasykhova Y.A., Tonyan Z.N., Mikhailova A.A., et al. Pharmacogenetics of type 2 diabetes — progress and prospects // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 18. P. 6842. DOI: 10.3390/ijms21186842
- 37.** Wu F., Yang L., Hang K., et al. Full-length human GLP-1 receptor structure without orthosteric ligands // *Nature Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 1272. DOI: 10.1038/s41467-020-14934-5
- 38.** Úrgeová A., Javorský M., Klimčáková L., et al. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors // *Pharmacogenomics.* 2020. Vol. 21, No. 5. P. 317–323. DOI: 10.2217/pgs-2019-0147
- 39.** Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes // *J Clin Invest.* 2007. Vol. 117, No. 8. P. 2155–2163. DOI: 10.1172/JCI30706
- 40.** Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I., et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes // *Nat Genet.* 2006. Vol. 38, No. 3. P. 320–323. DOI: 10.1038/ng1732
- 41.** Zimdahl H., Ittrich C., Graefe-Mody U., et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor linagliptin // *Diabetologia.* 2014. Vol. 57, No. 9. P. 1869–1875. DOI: 10.1007/s00125-014-3276-y
- 42.** Wilson J.R., Shuey M.M., Brown N.J., et al. Hypertension and type 2 diabetes are associated with decreased inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by sitagliptin // *J Endocr Soc.* 2017. Vol. 1, No. 9. P. 1168–1178. DOI: 10.1210/js.2017-00312
- 43.** ГЕНОКАРТА. Генетическая энциклопедия [Электронный ресурс]. Мутация rs163184 T>G в гене *KCNQ1*. 2019. Режим доступа: https://www.genokarta.ru/snps/rs163184_TG. Дата обращения: 22.02.2022.
- 44.** Rathmann W., Bongaerts B. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs // *Diabetologia.* 2021. Vol. 64, No. 6. P. 1201–1212. DOI: 10.1007/s00125-021-05402-w
- 45.** Gotthardová I., Javorský M., Klimčáková L., et al. *KCNQ1* gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors // *Diabetes Res Clin Pract.* 2017. Vol. 130. P. 142–147. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.05.018
- 46.** Gao K., Wang J., Li L., et al. Polymorphisms in four genes (*KCNQ1* rs151290, *KLF14* rs972283, *GCKR* rs780094 and *MTNR1B* rs10830963) and their correlation with type 2 diabetes mellitus in han chinese in Henan Province, China // *Int J Environ Res Public Health.* 2016. Vol. 13, No. 3. P. 260. DOI: 10.3390/ijerph13030260
- 47.** Morris A.P., Voight B.F., Teslovich T.M., et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes // *Nat Genet.* 2012. Vol. 44, No. 9. P. 981–990. DOI: 10.1038/ng.2383
- 48.** Hart L.M., Fritsche A., Nijpels G., et al. The *CTRB1/2* locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway // *Diabetes.* 2013. Vol. 62, No. 9. P. 3275–3281. DOI: 10.2337/db13-0227
- 49.** *PRKD1* Gene [Электронный ресурс]. GeneCards: The Human Gene Database. Режим доступа: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PRKD1>. Дата обращения: 22.02.2022.
- 50.** *CDKAL1* Gene [Электронный ресурс]. GeneCards: The Human Gene Database. Режим доступа: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDKAL1>. Дата обращения: 22.02.2022.
- 51.** *IL6* Gene [Электронный ресурс]. GeneCards: The Human Gene Database. Режим доступа: <https://www.genecards.org/>

cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL6#summaries. Дата обращения: 22.02.2022.

52. Uraikov A.L., Uraikova N.A. COVID-19: Cause of death and medications // *International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*. 2020. Vol. 5, No 2. P. 45–48. DOI: 10.18231/ijcaap.2020.011

53. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Шабанов П.Д. Стратегии поиска фармакологических средств против SARS-CoV-2 на основе изучения структурно-генетических особенностей коронавиру-

сов SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020. Т. 18, № 4. С. 269–296. DOI: 10.17816/RCF184269-296

54. Козлова А.С., Пятибрат А.О., Бузник Г.В., др. Возможные молекулярно-генетические предикторы развития патологии локомоторной системы при экстремальных физических нагрузках // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015. Т. 13, № 3. С. 53–62. DOI: 10.17816/RCF13353-62

REFERENCES

1. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2009;124(1): 113–138. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.06.002

2. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev*. 2014;35(6): 992–1019. DOI: 10.1210/er.2014-1035

3. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy — focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:989–1001. DOI: 10.2147/DDDT.S37647

4. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):919–931. DOI: 10.1185/030079906X162746

5. Kimura T, Kaku K. New prospects for incretin-related drugs in the treatment of type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2021;12(7): 1141–1143. DOI: 10.1111/jdi.13460

6. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, et al. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(5):354–337. DOI: 10.1002/dmrr.2501

7. Han SJ, Ha KH, Lee N, et al. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: A nationwide population-based study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):682–691. DOI: 10.1111/dom.14261

8. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes Obes metab*. 2021;23(2):569–580. DOI: 10.1111/dom.14254

9. Zanozina OV, Sorokina YuA, Lovtsova LV, et al. Gliptiny v inkretin-napravlennoi farmakoterapii sakharnogo diabeta: vozmozhnosti i personalizatsiya. Nizhnii Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2018. 112 p. (In Russ.) DOI: 10.21145/978-5-906125-57-6_2018

10. Lotfy M, Singh J, Kalász H, et al. Medicinal chemistry and applications of incretins and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *The open medicinal chemistry journal*. 2011;5(2):82–92. DOI: 10.2174/1874104501105010082

11. Szeltner Z, Polgar L. Structure, function and biological relevance of prolyl oligopeptidase. *Curr Protein Pept Sci*. 2008;9(1):96–107. DOI: 10.2174/138920308783565723

12. Uraikov AL, Gurevich KG, Sorokina YuA, et al. Metformin and vildagliptin combination: a new approach of endothelial nitric oxide synthase activity regulation and metabolism in diabetes mellitus type 2. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):5–12. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1625-12

13. Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:80. DOI: 10.3389/fendo.2019.00080

14. Reinhold D, Bank U, Täger M, et al. DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Front Biosci*. 2008;13(6):2356–2363. DOI: 10.2741/2849

15. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101213. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.11.005

16. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(1):543–550. DOI: 10.1007/s40200-021-00777-4

17. Sorokina YuA, Zanozina OV, Postnikova AD. The insulin resistance indices: necessity and opportunities in type 2 diabetes mellitus management. *Clinical Medicine*. 2020;98(7):529–535. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-7-529-535

18. Tomovic K, Lazarevic J, Kocic G, et al. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection. *Med Res Rev*. 2019;39(1):404–422. DOI: 10.1002/med.21513

19. Liu X, Men P, Wang B, et al. Effect of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors on C-reactive protein in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):144. DOI: 10.1186/s12944-019-1086-4

20. Makarova EV, Varvarina GN, Sorokina YuA, et al. Metformin opportunities in comorbid patients with diabetes mellitus type 2 and chronic obstructive pulmonary disease. *Dnevnik kazanskoi meditsinskoi shkoly*. 2020;1(27):21–26. (In Russ.)

21. Sorokina YuA, Zanozina OV, Makarova EV, et al. Leptin and its receptor gene polymorphism as a target for pharmacotherapy in T2DM and COPD. *Medical Council*. 2021;(7):88–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-88-94

22. Waumans Y, Baerts L, Kehoe K, et al. The dipeptidyl peptidase family, prolyl oligopeptidase, and prolyl carboxypeptidase in the immune system and inflammatory disease, including atherosclerosis. *Front Immunol* 2015;6:387. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00387

23. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2076–2082. DOI: 10.2337/dc12-1436

24. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:3094642. DOI: 10.1155/2016/3094642
25. Rakhmat II, Kusmala YY, Handayani DR, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):777–782. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.03.027
26. Xu J, Wang J, He M, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibition alleviates pulmonary arterial remodeling in experimental pulmonary hypertension. *Lab Invest.* 2018;98(10):1333–1346. DOI: 10.1038/s41374-018-0080-1
27. Patoulas D, Doumas M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and COVID-19-related deaths among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(4):904–908. DOI: 10.3803/EnM.2021.1048
28. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa011. DOI: 10.1210/endrev/bnaa011
29. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabet Metab.* 2021;47(2):101213. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.11.005
30. Qi F, Qian S, Zhang S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):135–140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044
31. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):601–604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565
32. Nyland JE, Raja-Khan NT, Bettermann K, et al. Diabetes, drug treatment, and mortality in COVID-19: a multinational retrospective cohort study. *Diabetes.* 2021;70(12):2903–2916. DOI: 10.2337/db21-0385
33. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):543–550. DOI: 10.1007/s40200-021-00777-4
34. Baggio LL, Varin EM, Koehler JA, et al. Plasma levels of DPP4 activity and sDPP4 are dissociated from inflammation in mice and humans. *Nature Commun.* 2020;11(1):3766. DOI: 10.1038/s41467-020-17556-z
35. Chandra R. The role of pharmacogenomics in precision medicine // Medical Laboratory Observer. 2017. [cited 2022 Feb 26] Available from: <https://www.mlo-online.com/continuing-education/article/13009247/the-role-of-pharmacogenomics-in-precision-medicine>
36. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, et al. Pharmacogenetics of type 2 diabetes — progress and prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6842. DOI: 10.3390/ijms21186842
37. Wu F, Yang L, Hang K, et al. Full-length human GLP-1 receptor structure without orthosteric ligands. *Nature Commun.* 2020;11(1):1272. DOI: 10.1038/s41467-020-14934-5
38. Úrgeová A, Javorský M, Klimčáková L, et al. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2020;21(5):317–323. DOI: 10.2217/pgs-2019-0147
39. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2155–2163. DOI: 10.1172/JCI30706
40. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdóttir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38(3):320–323. DOI: 10.1038/ng1732
41. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia.* 2014;57(9):1869–1875. DOI: 10.1007/s00125-014-3276-y
42. Wilson JR, Shuey MM, Brown NJ, et al. Hypertension and type 2 diabetes are associated with decreased inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by sitagliptin. *J Endocr Soc.* 2017;1(9):1168–1178. DOI: 10.1210/js.2017-00312
43. GENOCARD Genetic Encyclopedia [Internet]. rs163184 T>G mutation in the KCNQ1 gene [cited 2022 Feb 26]. Available from: https://www.genokarta.ru/snps/rs163184_TG
44. Rathmann W, Bongaerts B. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs. *Diabetologia.* 2021;64(6):1201–1212. DOI: 10.1007/s00125-021-05402-w
45. Gotthardová I, Javorský M, Klimčáková L, et al. KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:142–147. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.05.018
46. Gao K, Wang J, Li L, et al. Polymorphisms in four genes (KCNQ1 rs151290, KLF14 rs972283, GCKR rs780094 and MTNR1B rs10830963) and their correlation with type 2 diabetes mellitus in han chinese in Henan Province, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(3):260. DOI: 10.3390/ijerph13030260
47. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981–990. DOI: 10.1038/ng.2383
48. Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes.* 2013;62(9):3275–3281. DOI: 10.2337/db13-0227
49. PRKD1 Gene [Internet]. GeneCards: The Human Gene Database [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PRKD1>
50. CDKAL1 Gene [Internet]. GeneCards: The Human Gene Database [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDKAL1>
51. IL6 Gene [Internet]. GeneCards: The Human Gene [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL6#summaries>
52. Urakov AL, Urakova NA. COVID-19: Cause of death and medications. *International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology.* 2020;5(2):45–48. DOI: 10.18231/ijcaap.2020.011
53. Vashchenko VI, Vilyaninov VN, Shabanov PD. Strategies for search of pharmacological drugs against SARS-CoV-2 on the base of studying the structural-genetic features of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(4):269–296. DOI: 10.17816/RCF184269-296
54. Kozlova AS, Pyatibrat AO, Buznik GV, et al. Probable molecular genetic predictors for development of the locomotor system pathology in the extreme physical exertion. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2015;13(3):53–62. DOI: 10.17816/RCF13353-62

ОБ АВТОРАХ

***Константин Георгиевич Гуревич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», факультет педагогического образования в высшей медицинской школе; адрес: Россия, 103473, Москва, Делегатская ул., д. 20/1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; eLibrary SPIN: 4344-3045; e-mail: kgurevich@mail.ru

Юлия Андреевна Сорокина, канд. биол. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8430-237X>; e-mail: zwx@inbox.ru

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Снежана Дмитриевна Синюшкина, студентка; e-mail: ss.snowflake@yandex.ru

Мария Игоревна Пряжникова, студентка; e-mail: masha.p21@mail.ru

Алена Владиславовна Горинова, студентка; e-mail: alena_gorinova@mail.ru

Любовь Валерьевна Ловцова, д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии; e-mail: lovcovalubov@mail.ru

Ольга Владимировна Занозина, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>; e-mail: zwx2@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Konstantin G. Gurevich**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the UNESCO Department "A healthy lifestyle is a guarantee of progress", faculty of Pedagogical education at the higher medical school; address: 20/1 Delegatskaya st., Moscow, 103473, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; eLibrary SPIN: 4344-3045; e-mail: kgurevich@mail.ru

Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor of the General and Clinical Pharmacology Department; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8430-237X>; e-mail: zwx@inbox.ru

Alexander L. Urakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Snezhana D. Sinyushkina, student; e-mail: ss.snowflake@yandex.ru

Maria I. Pryazhnikova, student; e-mail: ss.snowflake@yandex.ru

Alyona V. Gorinova, student; e-mail: ss.snowflake@yandex.ru

Lyubov V. Lovtsova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the General and Clinical Pharmacology Department; e-mail: lovcovalubov@mail.ru

Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>; e-mail: zwx2@mail.ru