

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-5

Вклад ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в реальную практику управления сахарным диабетом 2 типа

Н.А. Черникова^{1,2}, О.А. Кнышенко²¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия²ЦКБ ГА, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

О сахарном диабете 2 типа (СД2) как о неинфекционной пандемии говорят уже в течение десятилетий, однако из-за множества причин, вызывающих СД, мы все еще весьма далеки даже от значимого замедления его распространения. Ежегодно специалисты прогнозируют все больший прирост числа пациентов с этим инвалидизирующим заболеванием. В настоящее время практикующие врачи стоят перед сложным выбором при назначении лекарственных препаратов пациенту. С одной стороны, врачу необходимо учитывать состояние здоровья зачастую коморбидного пациента, получающего комбинированное лечение, чтобы соблюсти главную заповедь: «не навреди». С другой стороны, необходимо подобрать достаточно эффективные препараты, способные не только достичь своей основной цели (в нашем случае — эффективного и безопасного снижения гликемии), но и по возможности добавить плейотропные эффекты, а также обладать хорошей переносимостью, чтобы пациент был привержен рекомендуемому лечению. Для лечения СД2 в последние годы появляются новые лекарственные средства, способные решать эту проблему: с хорошей эффективностью, профилем безопасности и минимумом побочных эффектов и нежелательных реакций, которые позволяют не только компенсировать нарушенную функцию органа, но и восстанавливать клетки этого органа. В обзоре представлены данные о свойствах сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, гипогликемия, гозоглиптин, молекулярная масса, клинические рекомендации, плейотропный эффект, коморбидный пациент.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Вклад ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в реальную практику управления сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(9):580–585. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-5.

Impact of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on real-life management of type 2 diabetes

N.A. Chernikova^{1,2}, O.A. Knyshenko²¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) has been recognized as a non-infectious pandemic for decades. However, because of many causes of diabetes, we are still far from even a significant slow-down of its spread. Every year, experts predict a greater increase in the number of patients with this disabling condition. Currently, medical practitioners face difficult choices when prescribing medications. On the one hand, the doctor should consider the health status of patients (who often have many comorbidities and receive complex treatment) to maintain the main commandment: "do no harm". Effective drugs that achieve the primary goal (an effective and safe reduction in glycemia), add pleiotropic effects (if possible), and are well tolerated to adhere to the recommended treatment should be selected. In recent years, novel drugs for T2DM with good efficacy, safety profile, and minimal side effects and adverse reactions have emerged to solve this issue. These medications recuperate impaired organ functions and regenerate cells. This paper reviews the properties of glucose-lowering medications belonging to dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors.

KEYWORDS: diabetes mellitus, hypoglycemia, gossogliptin, molecular weight, clinical recommendations, pleiotropic effect, comorbid patient.

FOR CITATION: Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Impact of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on real-life management of type 2 diabetes. Russian Medical Inquiry. 2023;7(9):580–585 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-5.

Гипотеза о том, что ингибирование фермента дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) может представлять собой новый подход к лечению сахарного диабета 2 типа (СД2), впервые была опубликована в 1995 г. [1–3]. Механизм действия, описанный Диконом и коллегами [1], представлял собой специфическое ингибирование физиологического ферментативного расщепления глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), что приводило

к накоплению биологически активных форм обоих гормонов. Доступность ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4), таких как валинпирролидид [4], позволила подтвердить концепцию на животных моделях СД2 [5]. Целью концепции ингибирования ДПП-4 было создание препарата, который обладал бы сахароснижающей способностью с относительной свободой от риска гипогликемии благодаря глюкозозависимому инсулинотропному эффекту инкретиновых гормонов [6].

С 2006 г., когда иДПП-4 вошли в клиническую практику, они начали широко использоваться не только в качестве второго препарата в комбинации с метформином, но и в качестве монотерапии при плохой переносимости первого, а также в комбинации с остальными группами противодиабетических средств.

Ингибиторы ДПП-4 оказывают свое сахароснижающее действие косвенно, в результате быстрого распада и инактивации ГПП-1 и ГИП. За счет увеличения интактных и биологически активных последовательностей обоих пептидов высвобождается инсулин и, в случае ГПП-1, подавляется высвобождение глюкагона глюкозозависимым образом [6]. Обращают на себя внимание два аспекта этого явления. Во-первых, снижается риск гипогликемии, поскольку оба инкретиновых гормона влияют только на высвобождение инсулина и глюкагона в зависимости от уровня глюкозы [6]. Во-вторых, терапия на основе инкретинов является единственной способной в настоящее время устранить дефект α -клеток при СД2, при котором патофизиологически повышена выработка глюкозы печенью [7]. Снижение риска гипогликемии является явным преимуществом по сравнению с использованием препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [8].

Ингибиторы ДПП-4 — вещества с низкой молекулярной массой, благодаря чему, с одной стороны, обеспечивается относительно простое производство, с другой стороны, в сравнении с препаратами на основе пептидов они характеризуются гораздо меньшей вероятностью патологических иммунных реакций. К основным особенностям молекул с низкой молекулярной массой можно отнести следующие [9]:

- ♦ высокое всасывание при приеме внутрь, а также хорошие фармакокинетические профили без использования усилителей всасывания;
- ♦ соизмеримость с желаемой абсорбцией, распределением во внеклеточном пространстве, метаболизмом лекарственного средства и свойствами его выведения;
- ♦ минимизация любого чрезмерного метаболизма лекарственного средства *in vivo*;
- ♦ селективность по отношению к фармакологической мишени в сравнении с неспецифической или нецелевой активностью;
- ♦ возможность использования препарата в виде таблеток как в качестве отдельного компонента, так и в качестве составной части комбинации фиксированных доз с обычно применяемыми совместно препаратами (например, с метформином);
- ♦ эффективное снижение уровня глюкозы по сравнению с альтернативными средствами при использовании разумных дозировок.

Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид вносит определенный вклад в эффективность снижения уровня глюкозы при отсутствии риска гипогликемии [10], что указывает на один из важных аспектов механизма действия ингибиторов фермента: включение в работу более одного эндокринного медиатора может повлиять на их терапевтические эффекты. Это еще больше отличает иДПП-4 от других препаратов, используемых для лечения СД2, которые могут различным образом воздействовать на разные системы органов, тем самым увеличивая риск появления нежелательных лекарственных реакций.

Существует немалый интерес к разработке двойных агонистов инкретинов ГПП-1 и ГИП, и FDA не так давно одо-

брило первый инкретин двойного действия (тирзепатид)¹, однако, возможно, иДПП-4 следует рассмотреть как прагматичную альтернативу таким гибридным молекулам, по крайней мере в том, что касается эндокринного механизма действия. В случае иДПП-4 было показано, что лекарства влияют на очень немногие субстраты с физиологической точки зрения [11], и первоначальные опасения, что иДПП-4 могут повлиять на несколько эндокринных систем, что увеличит риск побочных эффектов, обусловленных механизмом действия, оказались неподтвержденными [12].

Было показано, что сахароснижающая эффективность иДПП-4 значимо не уступает другим широко используемым перорально противодиабетическим средствам, в том числе метформину и ПСМ [11, 13]. Также было показано, что эффект снижения уровня глюкозы иДПП-4 в значительной степени дополняет эффект большинства других пероральных сахароснижающих средств (ПССП). [11]. Более того, иДПП-4 доказали свою эффективность в качестве ПССП, снижающих уровень глюкозы в крови на каждом этапе лечения СД2: от применения в качестве препарата первой линии до комбинации с базальным инсулином [11]. В дополнение к их эффективности иДПП-4 также могут быть включены в состав комбинированных таблеток с фиксированной дозой.

В целом иДПП-4 характеризуются следующими особенностями [13]:

- ♦ глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина;
- ♦ глюкозозависимое подавление секреции глюкагона;
- ♦ снижение продукции глюкозы печенью;
- ♦ отсутствие влияния на моторику желудка;
- ♦ нейтральное действие на массу тела;
- ♦ потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток.

Хорошо известно, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения СД. При инициации терапии и далее на любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента и выделять доминирующую клиническую проблему. Особенно следует учитывать высокий риск ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, а также гипогликемий, влияние на массу тела. При этом стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4 имеет преимущества по сохранению инсулин-секреторной функции [13].

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты из группы иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин, гемиглиптин, эвоглиптин, из которых только гозоглиптин — единственный препарат на рынке, полностью локализованный в РФ, включая производство субстанции.

Группа иДПП-4 несколько неоднородна: для большинства препаратов возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек (ХБП) с соответствующим снижением дозы; без снижения дозы применяются линаглиптин и гемиглиптин (включая стадию С5), эвоглиптин (включая стадию С4). С осторожностью используют при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), хронической сердечной недостаточности.

¹ Mounjaro FDA Approval History. (Electronic resource.) URL: <https://www.drugs.com/history/mounjaro.html> (access date: 12.09.2023).

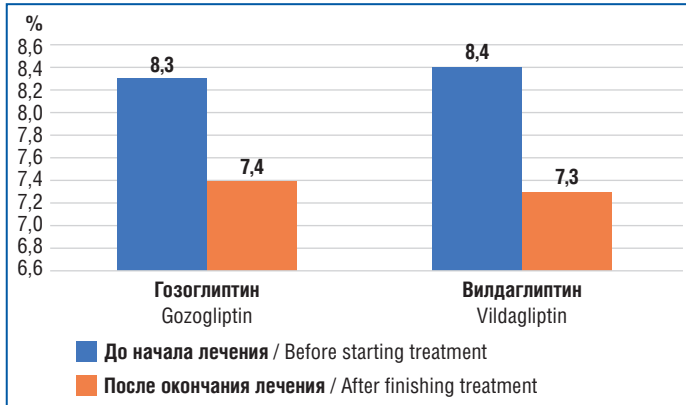


Рис. 1. Показатели уровня HbA1c между недель 0 и недель 12 у пациентов на монотерапии

Fig. 1. HbA1c levels (weeks 0–12) in patients who receive monotherapy

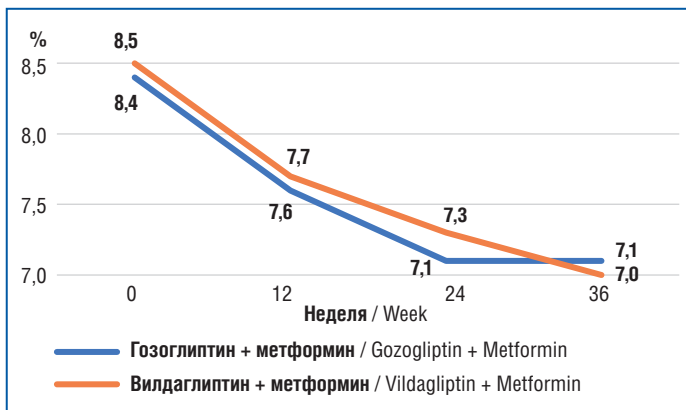


Рис. 2. Динамика уровня HbA1c между недель 0 и недель 36 у пациентов на комбинированной терапии

Fig. 2. HbA1c levels (weeks 0–36) in patients who receive combined therapy

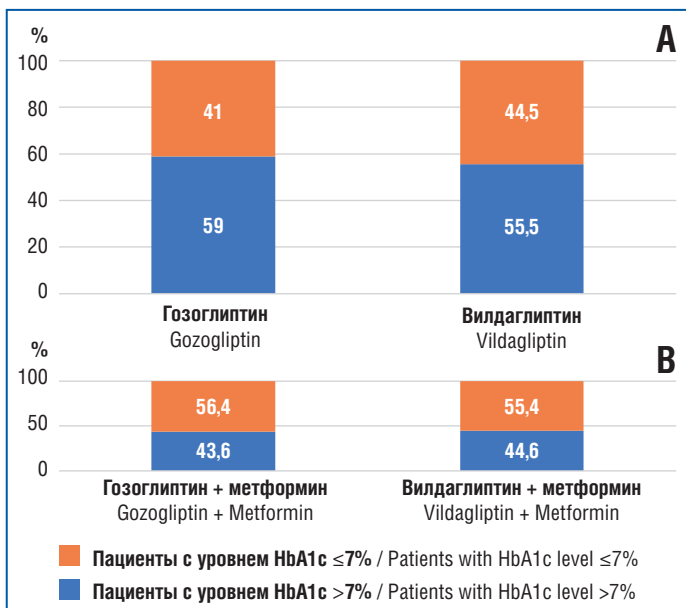


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от достижения целевого уровня HbA1c ($\le 7\%$) на монотерапии (A) и на фоне комбинированной терапии (B)

Fig. 3. Distribution of patients based on the achievement of target HbA1c ($\le 7\%$) in monotherapy (A) and combined therapy (B)

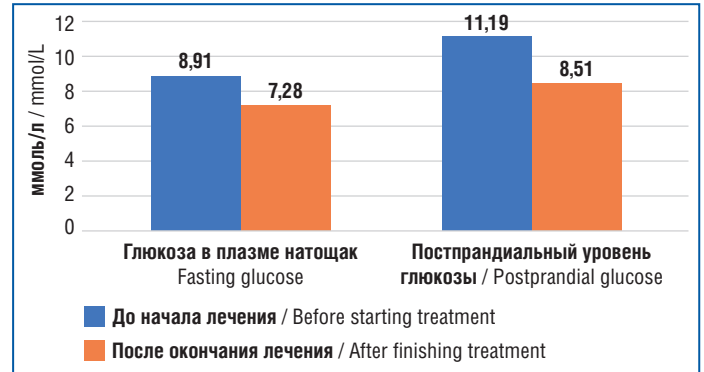


Рис. 4. Уровни глюкозы крови до добавления к терапии гозоглиптина и после окончания лечения

Fig. 4. Blood glucose before adding gozogliptine and after finishing treatment

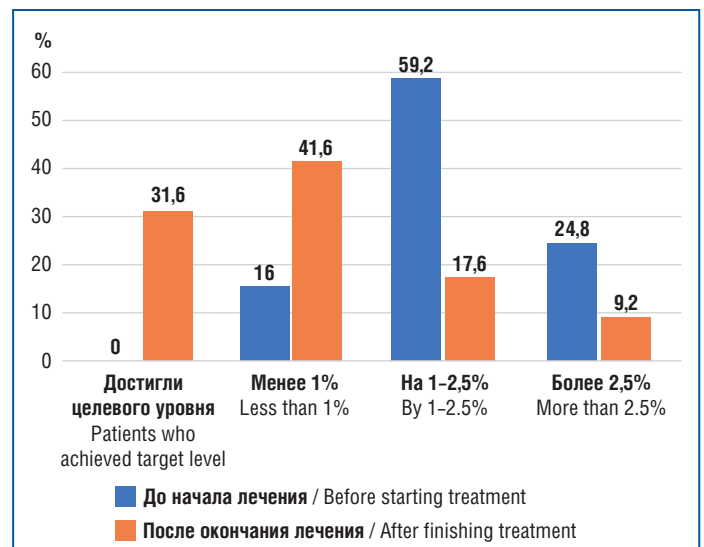


Рис. 5. Распределение пациентов в зависимости от изменения уровней HbA1c до добавления к терапии гозоглиптина и после окончания лечения

Fig. 5. Distribution of patients based on the changes in HbA1c levels before adding gozogliptine and after finishing treatment

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования (n=299, возраст пациентов 27–77 лет, продолжительность наблюдения 9 мес. (36 нед.)) показали, что гозоглиптин является эффективным и безопасным сахароснижающим препаратом и в настоящее время может быть рекомендован пациентам с СД2 в дозе 30 мг/сут как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими ПССП [14, 18] (рис. 1–3).

Другое исследование, уже из реальной клинической практики, — ОНИКС, также было посвящено изучению клинической эффективности гозоглиптина (Сатерекс®). В исследование включали пациентов, получавших стандартную терапию метформином и не достигавших рекомендованных показателей уровня глюкозы и HbA1c. Всего был обследован 1231 пациент в возрасте от 34 до 84 лет, а длительность наблюдения составила 6 мес. На фоне применения гозоглиптина треть пациентов достигла целевого уровня HbA1c, уровень HbA1c в целом по группе снизился с 8,39 до 7,29%, значительно сократилось количество пациентов с высоким уровнем превышения показателей гликемии (рис. 4, 5) [15].

Как видно из таблицы, гозоглиптин является высокоселективным препаратом, и ингибирование ДПП-4 происходит на 80% и более через 1 сут после приема одной терапевтической дозы. На сегодняшний день производится и в клинической практике используется только одна дозировка 30 мг. Препарат обладает высокой биодоступностью среди представителей иДПП-4, и она не зависит от приема пищи.

Поскольку гозоглиптин не является субстратом микросомальных ферментов печени, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие гозоглиптина с лекарственными средствами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами микросомальных ферментов печени, маловероятно.

Клинически значимого взаимодействия гозоглиптина с лекарственными средствами, наиболее часто применяемыми при лечении СД2, не установлено.

Важными преимуществами гозоглиптина являются удобство применения (1 р/сут) и низкая частота гипогликемий, доступность для пациентов. У пациентов с ХБП легкой степени уменьшение дозы не требуется, и возможно применение при скорости клубочковой фильтрации более 45 мл/мин/1,73 м². У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется [17].

Таким образом, благодаря полному циклу производства препарата на территории нашей страны обеспечивается экономически и логистически доступное лечение пациентам с СД2. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2023 г.) [13] с момента постановки диагноза СД2 отдается предпочтение ранней комбинированной терапии заболевания, и иДПП-4 присутствуют на всех этапах лечения. Подобная терапия позволяет осуществить не толь-

Таблица. Сравнительный обзор клинической фармакологии иДПП-4 [16]

Table. Comparative analysis of DPP-4 inhibitors [16]

| Параметр Parameter | Алоглиптин Alogliptin | Вилдаглиптин Vildagliptin | Гемиглиптин Gemigliptin | Гозоглиптин Gozogliptin | Линаглиптин Linagliptin | Саксаглиптин Saxagliptine | Ситаглиптин Sintagliptin | Эвоглиптин Evogliptin |
|--|---|---|---|---|--|---|---|---|
| Химическая природа Chemical structure | Пиримидиндион Pyrimidine-dione | Цианопирролидин Cyanopyrrolidine | β -аминокислота (пиримидинопиперидин) β -amino acid (pyrimidinopiperidine) | Дифторпирролидин (Difluoropyrrolidine) | Метилксантин Methylxanthine | Цианопирролидин / Цианопирролидин Cyanopyrrolidine | β -аминокислота (триазолопиперазин) β -amino acid (triazolopiperazine) | Пиперазин Piperazine |
| Доступные дозировки, мг Available dosages, mg | 12,5, 25 | 50, 100 | 50 | 30 | 5 | 5 | 25, 50 ^{**} , 100 | 5 |
| Средняя доза, мг/сут Average dose mg/day | 25 | 100 (50 по 2 раза в день) 100 mg (50 mg twice daily) | 50 | 30 | 5 | 5 | 100 | 5 |
| Биодоступность per os, % Peroral bioavailability, % | ~ 100 | ~ 85 | ~ 63 | ~ 99 | ~ 30 | ~ 67 | ~ 87 | ~ 50 |
| C_{max} | 110 нг/мл (25 мг) 110 ng/ml (25 mg) | 397 мг/мл (100 мг) 397 mg/ml (100 mg) | 62,7 нг/мл (50 мг) 62.7 ng/ml (50 mg) | 215–273 нг/мл (20 мг) 215–273 ng/ml (20 mg) | 9,6 нмоль/л (5 мг) 9.6 nmol/l (5 mg) | 24 нг/мл (И), 47 нг/мл (М) 24 ng/ml (SM), 47 ng/ml (AM) | 950 нмоль/л (100 мг) 950 nmol/l (100 mg) | 5,6 мкг/л (5 мг) 5.6 μ g (5 mg) |
| T_{max} , ч T_{max} , hours | 12 | 1,5–2 | 1,8 | 1 | 1,5–6 | 2 | 1–4 | 3,5–5,5 |
| Связь с белками плазмы крови, % Blood plasma protein binding, % | 20 | 9,3 | 29 (И), 24–48 (М) 29 (SM), 24–48 (AM) | 11,5 | 70 | <10 | 38 | 46 |
| Объем распределения, л Distribution volume, l | 417 | 70,5 | НД / NA | НД / NA | 368–391 | 151 | 198 | НД / NA |
| $T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, hours | 21 | 2,8 | 17 (И), 24 (М) 17 (SM), 24 (AM) | 20 | 120–184 | 2,5 (И), 3 (М) 2.5 (SM), 3 (AM) | 12,5 | 33 |

Окончание таблицы

Table (continued)

| Параметр Parameter | Алоглиптин Alogliptin | Вилдаглиптин Vildagliptin | Гемиглиптин Gemigliptin | Гозоглиптин Gozogliptin | Линаглиптин Linagliptin | Саксаглиптин Saxagliptine | Ситаглиптин Sitagliptin | Эвоглиптин Evogliptin |
|--|--|------------------------------|---|---|----------------------------|---|---|--|
| Метаболизм Metabolism | Минималь- ный: Minimal: CYP3A4/5, CYP2D6 | Гидролиз Hydrolysis | CYP3A4/5 | CYP3A4/5, CYP2D6, конъюгация CYP3A4/5, CYP2D6, conjugation | Нет / No | CYP3A4/5 | Минимальный: Minimal: CYP3A4/5, CYP2C8 | CYP3A4/5, гидролиз CYP3A4/5, hydrolysis |
| Активные метаболиты Active metabolites | 1% коли- чества, 3% активности 1% of quantity, 3% of activity | Нет / No | 100% коли- чества, 200% активности*** 100% of quantity, 200% of activity*** | Нет / No | Нет / No | 50% коли- чества, 50% активности 50% of quantity, 50% of activity | Нет / No | Нет / No |
| Экскреция с мочой, % Urinary excretion, % | 63–76 | 85,4 | 63 | 77 | 5 | 75 | 75–87 | 46 |
| Экскреция с калом, % Fecal excretion, % | 10–13 | 14,8 | 27 | 10,5 | 85 | 22 | 13–21 | 43 |
| Экскреция в исходном виде, % Excretion of unmetabolized drug, % | 95 | 22,6 | 50 | 48,5 | 90 | 24 | 79 | НД / NA (<50) |

Примечание. CYP — цитохром P450, И — исходное вещество, М — активный метаболит, НД — нет данных о величине параметра у человека. *Дозировки и средние суточные дозы приведены для удобства сопоставления фармакокинетических параметров. **Дозировки таблеток ситаглиптина 25 и 50 мг зарегистрированы, но до настоящего времени не поставляются в РФ. ***По сравнению с исходным веществом.

Note. CYP, cytochrome P450; SM, starting material; AM, active metabolite; NA, not available. *Dosages and average daily doses are given to ease the comparison of pharmacokinetic parameters. **Dosages of sitagliptin 25 mg and 50 mg are registered, but to date are not delivered to the Russian Federation. ***Compared to starting material.

ко длительное эффективное, но и безопасное управление СД2 с достижением целевых показателей глюкозы, воздействием на ключевые звенья патогенеза диабета, рядом плейотропных эффектов (к примеру, нефропротекцией и замедлением прогрессирования диабетической нейропатии за счет снижения интенсивности воспаления и окислительного стресса, потенциальным кардиопротективным действием, иммуномодулирующим эффектом) [19, 20], позволяя защитить пациента от развития поздних макро- и микрососудистых осложнений заболевания.

Литература / References

Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type 2-diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44(9):1126–1131. DOI: 10.2337/diab.44.9.1126.

2. Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet Med*. 2016;33(6):718–722. DOI: 10.1111/dme.13066.

3. Holst J.J., Deacon C.F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998;47(11):1663–1667. DOI: 10.2337/diabetes.47.11.1663.

4. Schön E., Born I., Demuth H.U. et al. Dipeptidyl peptidase IV in the immune system. Effects of specific enzyme inhibitors on activity of dipeptidyl peptidase IV and proliferation of human lymphocytes. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1991;372(5):305–311. DOI: 10.1515/bchm3.1991.372.1.305.

5. Ahrén B., Holst J.J., Mårtensson H., Balkan B. Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice. *Eur J Pharmacol*. 2000;404(1–2):239–245. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00600-2.

6. Nauck M.A., Kleine N., Ørskov C. et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:741–744. DOI: 10.1007/BF00401145.

7. Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):572–587. DOI: 10.1038/nrendo.2017.80.

8. Deacon C.F., Lebovitz H.E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:333–347. DOI: 10.1111/dom.12610.

9. Carr R.D., Solomon A. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 as therapeutic agents for individuals with type 2 diabetes: a 25-year journey. *Diabet Med*. 2020;37(8):1230–1233. DOI: 10.1111/dme.14325.

10. Deacon C.F. Metabolism of GIP and the contribution of GIP to the glucose-lowering properties of DPP-4 inhibitors. *Peptides*. 2020;125:170–196. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170196.

11. Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Exp Opin Pharmacother*. 2013;14:2047–2058. DOI: 10.1517/14656566.2013.824966.

12. Egan A.G., Blind E., Kristina Dunder K. et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794–797. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.

13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 11-й вып. М.; 2023:41–45. DOI: 10.14341/DM13042.

[Standards of specialized diabetes care. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 11th issue. M.; 2023:41–45 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM13042.

14. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2016;19(1):89–96. DOI: 10.14341/DM7233.

[Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Petunina N.A. et al. Comparison of the novel Russian DPP-4 inhibitor gosogliptin with vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):89–96 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM7233.

15. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС. Эндокринология: Новости, мнения, обучение. 2021;10(1):62–69. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69.

[Chernikova N.A., Ametov A.S. Experience of using the Russian dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gosogliptin. Results of the ONYX study. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(1):62–69 (in Russ.)). DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69.

16. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(52):24–48. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48.

[Sidorov A.V. Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(52):24–48 (in Russ.)). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48.

17. Бирюкова Е.В. Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4. Медицинский совет. 2019;4:24–29. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.

[Biryukova E.V. Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;4:24–29 (in Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.

18. Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в современной российской практике. Медицинский совет. 2020;7:14–18. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

[Ametov A.S., Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern domestic practice *Meditsinskiy sovet*. 2020;(7):14–18 (in Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

19. Zhao Y., Yang L., Zhou Z. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: multitarget drugs, not only antidiabetes drugs. *J Diabetes*. 2014;6(1):21–29. DOI: 10.1111/1753-0407.

20. Shao S., Xu Q., Yu X. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107503.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черникова Наталья Альбертовна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-эндокринолог ЦКБ ГА; 125367, Россия, г. Москва, Ивановское ш., д. 7; ORCID iD 0000-0002-0562-8396.

Кнышенко Ольга Андреевна — врач-эндокринолог ЦКБ ГА; 125367, Россия, г. Москва, Ивановское ш., д. 7; ORCID iD 0000-0003-0501-0307.

Контактная информация: Черникова Наталья Альбертовна, e-mail: nachendoc@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 19.07.2023.

Поступила после рецензирования: 11.08.2023.

Принята в печать: 05.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Natal'ya A. Chernikova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; endocrinologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0562-8396.

Olga A. Knyshenko — endocrinologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0501-0307.

Contact information: Natal'ya A. Chernikova, e-mail: nachendoc@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 19.07.2023.

Revised 11.08.2023.

Accepted 05.09.2023.