DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS: SENSITIVITY MARKERS

Iskakova A.N.[1], Aitkulova A.M.[1], Sikhayeva N.S.[1,2], Romanova A.A.[1], Maratkyzy L.[3], Akanov Zh. A.[3], Zholdybayeva E.V.[1]

[1]National Center for Biotechnology,
13/5,Korgalzhyn road, Astana, 010000, Kazakhstan
[2]L.N. Gumilyov Eurasian National University,
5,Munaitpasov str., Astana, 010000, Kazakhstan
[3]Asfendiyarov Kazakh Natoinal Medical University, Department Diabetes Center,
94,Tole bi str., 050000, Kazakhstan
Aishaisk1@gmail.com

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a common disease worldwide. Control of blood glucose level is important for effective therapy in patients with type 2 diabetes. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) regulate blood glucose levels by increasing incretin hormone activity by blocking the enzyme DPP-4. Many drugs have negative side effects resulting inadverse drug reactions, which can ultimately lead to ineffective therapy. Drugs do not always work the same way for everyone, yet many currently available drugs are designed as "one size fits all" solution. Predicting who will benefit from a medication and who will not respond at all, or who will experience negative side effects is difficult. Pharmacogenomics is the study of how a person's genes affect their response to drugs. Here, we identify and examine molecular genetic markers affecting the efficiency of DPP-4 inhibitor therapy. We identified *CYP1A2* rs762551 and *UGT2B7* rs7668258 to be associated with type 2 diabetes risk. Furthermore, we showed that *CYP1A2* rs762551 and *UGT2B7* rs7668258 can be usedas prognostic markers for complications, and as sensitivity markers for DPP-4 inhibitor therapy. Moreover, *ABCB1* rs1128503 and *NAT2* rs1041983 were identified as molecular markers of DPP-4 treatment effectiveness and *NAT2*rs1041983 is responsible for the cardioprotective effects of DPP-4 inhibitors, irrespective of therapy effectiveness.

Keywords: DPP4 inhibitors, SNP, diabetes mellitus, incretins.

УДК 61:575; 575.17; 616.43

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

ИскаковаА.Н.[1], АйткуловаА.М.[1], СихаеваН.С.[1,2], РомановаА.А.[1], МараткызыЛ.[3], АкановЖ.А.[3],ЖолдыбаеваЕ.В.[1]

[1]Национальный центр биотехнологии
Кургальжинское шоссе, 13/5, Астана, 010000, Казахстан
[2]Евразийский Национальный Университет имени Л.Н. Гумилева
ул. Мунайтпасова, 5, Астана, 010000, Казахстан
[3]Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Ж.Асфендиярова, Центр Диабета,
ул. Толе би, 94, Алматы, 050000, Казахстан
Aishaisk1@gmail.com

АБСТРАКТ

Сахарный диабет 2 типа является распространенным заболеванием, как на территории Казахстана, так и во всем мире. Для снижения уровня глюкозы в крови, помимо корректировки стиля жизни, используют и различные классы препаратов. Одними из таких препаратов являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4, механизм действия которыхоснован на повышении активности инкретиновых гормонов путем блокирования фермента ДПП-4.Общеизвестно, что многие лекарственные препараты имеют нежелательные лекарственные реакции, которые могут быть выражены в виде побочных реакций или в виде неэффективной терапии. Индивидуальная вариабельность ответа на прием лекарственных препаратов послужила основой для развития нового направления исследований – фармакогеномики. Эта область геномики изучает вклад генетического компонента в токсичность и эффективность лекарственного препарата для данного

организма. Целью исследования является изучение и выявление наиболее значимых молекулярно-генетических маркеров, влияющих на эффективность терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4.Выявленные ассоциации*CYP1A2* rs762551, *UGT2B7* rs7668258 с риском развития сахарного диабета 2 типа позволяют использовать их как прогностические маркеры развития осложнений, а маркеры чувствительности к ингибиторам дипептидилпептидазы-4 *ABCB1*rs1128503 и *NAT2* rs1041983 с эффективностью терапии. Кроме того, аллельные варианты гена *NAT2* (rs1041983) отвечают за кардиопротективный эффект ингибиторов ДПП-4 вне зависимости от эффективности терапии.

Ключевые слова: ингибиторы ДПП 4, SNP, сахарный диабет, инкретины.

ВВЕДЕНИЕ

В 2011 году было зафиксировано, что более 365 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет страдают сахарным диабетом [1]. В настоящее время каждые 2 из 3 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2 типа) не достигают целевых значений гликированного гемоглобина HbA_{1c}<7%, установленных Американской ассоциацией диабета. Велика заболеваемость и смертность, связанная с диабетическими осложнениями. Именно СД 2 типа является причиной 44% новых случаев почечной недостаточности, диагностированных ежегодно; 65% случаев смерти больных СД 2 типа связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом; более 60% ампутаций нижних конечностей проводятся у лиц с диабетом; диабет по-прежнему является ведущей причиной слепоты среди взрослых[2].

Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа,утвержденному на экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол №10 от 04 июля 2014г.), на начальных этапах тактика лечения сводиться к диетотерапии, физическим нагрузкам и приему сахароснижающих препаратов, среди которых приоритет отдается метформину, ингибиторамДПП-4 и агонистам ГПП-1.Далее, взависимости от показаний, могут назначаться другие группы сахароснижающих препаратов как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. При неэффективности такой терапии или при HbA1c>9% начинают применять инсулинотерапию [3].

Ингибиторы ДПП-4 представляют собой класс соединений, принцип действия которых заключается во влиянии на активность естественных гормонов организма, инкретинов. Инкретины (GIP, GLP-1) – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, что является принципиальной особенностью их сахароснижающего действия. Около 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено инкретинами. При СД 2 типа их уровень значительно снижается, что и приводит в конечном итоге к стойкой гипергликемии [4].

Ингибиторы ДПП-4 не вызывают повышения массы тела, что является важным фактором при выборе лекарственной терапии для пациентов СД 2 типа, которые зачастую имеют избыточный вес или ожирение[5].Кроме того, в одном из исследований было обнаружено, что проявление побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта было больше у метформина(24,8%), нежели у вилдаглиптина(15,0%) [6]. Однако частота побочных реакций, связанная с желудочно-кишечными заболеваниями, была схожа между пациентами, находящихся на терапии ситаглиптином (23,0%), и пациентами, находящихся на терапии плацебо+метформин (24,0%)[7]. Также были опубликованы результаты развития билатерального, серонегативного полиартрита у трех пациентов, принимавших ситаглиптин и вилдаглиптин[8].В другом исследовании была обнаружена ассоциация между приемом ингибиторов ДПП-4 с риском развития полиартропатии и со снижением уровня SDF-1a в плазме у пациентов[9].Было заявлено и о развитии буллёзного пемфигоида у трех пациентов: один случай при терапии линаглиптином, два случая при терапии вилдаглиптин+метформин[10].

Еще одним проявлением нежелательных лекарственных реакций является неэффективность препаратов. Относительно ингибиторов ДПП-4 стали появляться публикации, демонстрирующие различнуюэффективность препаратов в зависимости от популяции. Так, например, в публикации JamesE.F. и др. были проанализированы данные 19 рандомизированных исследований практики приема вилдаглиптина (12 недель) у японских и европеоидных популяций. В итоге было обнаружено, что японская популяция отвечает на терапию вилдаглиптином лучше, чем европеоидная: среднее значение ΔHbA1c у японской популяции было больше в 1,7 ммоль/моль [11]. Авторы KimY.G. и др. провели систематический обзор и мета-анализ глюкозоснижающей эффективности ингибиторов ДПП-4 между азиатскими и неазиатскими популяциями пациентов с СД2 типа. В ходе проведенного анализа авторы пришли к выводу, что в азиатских популяциях ингибиторы ДПП-4 проявляют лучшее глюкозоснижающее действие, чем в других этнических группах [12].

Однако стоит отметить, что согласно некоторым исследованиям ингибиторы ДПП-4 могут проявлять и кардиопротективные свойства [13-14]. Кардиопротективный эффект при ингибировании ДПП-4 заключается прежде всего в метаболическомвоздействии, прямом и опосредованном. Это активация синтеза оксида азота, уменьшение маркеров воспаления, активация некоторых нейропептидов,

которые увеличивают сосудистую протекцию. Основными механизмами антиатерогенного действия ГПП-1 являются замедление всасывания в кишечнике липидов, улучшение эндотелиальной функции, уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и активности макрофагов и пенистых клеток атеросклеротической бляшки, снижение аппетита и, как следствие, массы тела [15-16].

Аллельные варианты генов ключевых участников процесса ингибирования ДПП-4 могут ассоциировать с различной реакцией на лекарственное средство, то есть являются генами-кандидатами для фармакогенетических исследований. И действительно, в исследовании авторов JavorskyM. и др. была проведена оценка ассоциативной связи аллельных вариантов генов GLP-1 рецепторов (*GLP1R*) и GIP рецепторов (*GIPR*) [17]. Авторы обнаружили, что *GLP1R*rs6923761 ассоциирует со сниженным ответом на 6-месячную терапию ситаглиптином и вилдаглиптином.

Потенциальными кандидатами для фармакогенетических исследований могут быть и полиморфизмы генов, ассоциирующих с риском развития СД 2 типа. Например, ген *TCF7L2* (transcriptionfactor 7-like 2), являющийся одним из сильнейших генетических рисковых факторов развития СД 2 типа, потенциальный ген-кандидат. В публикацииZimdahlH. и др. было обнаружено, что носители рискового генотипа ТТ полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* до 0,25% хуже отвечают на терапию линаглиптином по сравнению с генотипом СС [18]. Носители G-аллеля полиморфизма rs7202877, расположенного рядом с *CTRB1/2* (гены, кодирующие белки химотрипсиногена 1 и 2), показали значительно меньшее уменьшение уровня HbA_{1c} по сравнению с носителями ТТ-генотипа при терапии ингибиторами ДПП-4 [19]. Данный полиморфизм является протективным в отношении риска развития СД 2 типа [20]. Ген *CDKAL1*ассоциирует с чувствительностью к СД 2 типа, а аллельные варианты rs7754840, rs7756992 ассоциируют с повышенным риском развития СД 2 типа в японской популяции. Именно поэтому группой авторов OsadaU.N. и др. было проведено тестирование этих вариантов с точки зрения фармакогенетики[21]. В итоге было обнаружено, что показатели снижения HbA_{1c} у носителей рисковых для развития диабета аллелей были значительно выше. Таким образом, эти полиморфизмы ассоциируют с ответом на терапию ингибиторами ДПП-4[22]. В другом исследовании было обнаружено, что такие показатели, как уровень триглицеридов менее 1,7 ммоль/л, диастолического кровяного давления менее 90 мм рт. ст. и СС генотип rs2285676 гена *KCNJ11* определяют хороший ответ на лечение ингибиторами ДПП-4 [23].

Исходя из вышеизложенного, мы видим, что исследования в области фармакогенетики являются актуальным направлением. Изучение глюкозоснижающих препаратов имеет прикладное значение для качества и продолжительности жизни пациентов, нуждающихся в подобной терапии. Неадекватный контроль гликемии может приводить к развитию сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, ретинопатия, ожирение, диабетическая стопа и т.д.). Фармакогенетические же данные помогают подбирать адекватную терапию и дозировку пациенту индивидуально, а, следовательно, более эффективно. Изучение препаратов ряда ингибиторов ДПП-4 играют в современном мире диабета большую роль, так как именно данная группа препаратов, несмотря на свою высокую стоимость, становится все более популярной среди врачей и пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследуемых групп

Первая группа. В данную группу были включены пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа и находящиеся на терапии ингибитором ДПП-4 не менее 3 месяцев. В базе данных пациентов Центра диабета КазНМУ им. С.Ж. Асфендиярова (г. Алматы) и Медицинского центра эндокринных заболеваний (г. Астана) были отобраны пациенты, подходящие по критериям включения в выборку. Далее пациенты, изъявившие желание участвовать в исследовании, заполняли и подписывали информированное согласие, проводился забор венозной крови для дальнейшего определения геномного анализа. Все остальные параметры, фенотипические и биохимические, на момент 3-месячного приема ингибиторов ДПП-4 были взяты из карт пациентов и заполнялись в соответствующую анкету лечащим врачом пациента. Количество собранных образцов ДНК –132 (таблица 1).

Вторая группа. В данную группу были включены условно здоровые люди. Образцы венозной крови собирались на базе клиникКазахского национального медицинского университета им. С.Ж. Асфендиярова (г. Алматы) среди людей, пришедших на ежегодный скрининг. Количество собранных образцов ДНК – 650.

Таблица 1.Характеристика групп «иДПП-4» и «Здоровые»

Table 1. Characteristics of «DPP-4i» and «Healthy» groups

Наименование Title	иДПП-4 DPP-4i	Здоровые Healthy

Количествообразцов Number of samples	132	650
Пол (мужчины/женщины) Sex (men/women)	51/71	173/477
Средний возраст, лет Meanage, years	57,33±9,09	42,61±9,78
Среднее значение ИМТ, кг/м^2 MeanBMI, kg/m^2	36,48±12,09	24,84±4,64
Холестерол, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	5,44±1,23	4,50±1,02
HbA1c (%)	9,55±2,17	5,65±2,30
Гликемия натощак (FPG, ммоль/л) Fasting plasma glucose (FPG, mmol/l)	10,37±3,61	5,13±2,06
Гликемия после еды (PPG, ммоль/л) Postprandial plasma glucose (PPG, mmol/l)	11,88±3,57	
Триглицериды (ммоль/л) Triglycerides (mmol//)	2,87±1,74	1,25±0,98

Выделение геномной ДНК

Выделение ДНК проводилось из цельной венозной крови. Венозная кровь хранилась в пробирках с K_2EDTA. Длявыделения геномной ДНК использовался метод высаливания[24]. Количественная и качественная оценка полученной ДНК проводилась электрофоретическим и спектрофотометрическим методами.

Генотипирование

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Realtime– PCR) с использованием технологии высокоплотного типирования OpenArray. Амплификацию проводили на амплификаторе QuantStudio 12KFlex (Lifetechnologies, USA) с использованием фармакогеномных слайдов PGx и слайдов, сконфигурированных под заказ для данного исследования. ПЦР-смеси имели следующий состав: OpenArrayGenotypingMasterMix (2,5мкл/образец) и образец ДНК 50 нг/мкл (2,5 мкл/образец). Реакционный объем составлял 5 мкл. Каждая реакционная смесь была покрыта иммерсионным маслом. Температурный режим: 10 мин при 93°C; циклирование: 45 сек при 93°C, 13 сек при 94°C, 2,14 мин при 53,5°C – 50 циклов; инкубация при 25°C 2 мин. Обработка данных проводилась с помощью программы «TaqManGenotyperSoftwarev. 1.3»[25].

Статистический анализ

Для изучения ассоциаций использовались два метода: критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера для биномиальных переменных. Для оценки значимости потенциальных сопутствующих факторов использовалась пошаговая регрессия. Для генетического анализа использовались аддитивная, доминантная и рецессивная модели.Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым при поиске ассоциаций с эффективностью ингибиторовДПП-4. Далее была использована логистическая регрессия с поправками на возраст и пол или на сопутствующие факторы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полиморфизмы генов как потенциальные маркеры чувствительности к ингибиторам дипептилидпептидазы-4

Нами была сформирована панель SNP, которые могут иметь различное влияние на эффективность и дозировку ингибиторов ДПП-4. В первую очередь в данную панель были включены SNP, найденные среди опубликованных данных. Так, например, были включены *GLP1R*rs6923761 (ассоциирует со сниженным ответом на 6-месячную терапию ситаглиптином и вилдаглиптином[17]), *TCF7L2*rs7903146(носители рискового генотипа TT полиморфизма до 0,25%хуже отвечают на терапию

линаглиптином по сравнению с генотипом CC [18]),*CTRB1/2* rs7202877 (значительно меньшее уменьшение уровня HbA_{1c}по сравнению с носителями TT-генотипа при терапии ингибиторами ДПП-4 [19]), *IL6*rs2097677 (выявлена взаимосвязь с эффективностью терапии ингибиторов ДПП-4 в японской популяции [23]), *CDKAL1* rs7754840 (ассоциируют с повышенным риском развития СД 2 типа, а показатели снижения HbA_{1c} у носителей рисковых для развития диабета аллелей были значительно выше [21]).

Далее, в связи с тем, что фармакогенетические исследования для ингибиторов ДПП-4 проводятся не так давно и опубликованных данных мало, нам необходимо было самостоятельно определить гены-кандидаты и их наиболее значимые SNP.

В качестве одного из генов-кандидатов был выбран *DPP4*. DPP IV является таргетной молекулой для ингибиторов ДПП-4. Поэтому различия в характеристиках белка, которые являются следствием аллельных полиморфизмов гена *DPP4*, могут привести к менее эффективному ингибированию DPP IV, а, следовательно, к менее эффективному действию препарата. Согласно базе данных the National Center for Biotechnology Information, для гена *DPP4* имеются 5015 вариантов (SNP, MNP, INDEL). Из них были отфильрованы синонимичные мутации, мутации находящиеся в интронной области, 3'UTR и 5'UTR. Оставшиеся варианты мутаций составили 338 (из них 291 миссенс мутации, 47 –остальные). Кроме того, при отборе SNP для гена *DPP4* были определены участки, влияющие на активность продуцируемого белка, сайты связывания (caveolin-1 bindingsite, ADA bindingsite, fibronectinbindingsite). На этих участках учитывались все мутации, кроме синонимичных.

Для выявления маркеров чувствительности к ингибиторам ДПП-4 необходимо учитывать и ферменты, отвечающие за биотрансформацию лекарственных препаратов, которые могут снижать или повышать свою активность за счет мутаций в генах, отвечающих за синтез этих ферментов. Так, например, CYP3A4 является основным изоферментом CYP, который отвечает за ограниченный окислительный метаболизм ситаглиптина с незначительным вкладом в этот процесс CYP2C8 [26]. В метаболизме вилдаглиптина участвуют ферменты класса уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазы (UGT 2B7, UGT 2B17, UGT 2B4). Ситаглиптин является субстратом дляhOAT3 (*SLC22A8*), MDR1 Pgp (*ABCB1*) и OATP4C1 (*SLCO4C1*) [27]. Для этой группы генов-кандидатов был проведен анализ сцепленности(LDanalysis) отобранных генов в мировых популяциях согласно базе данных HapMap. Для выявления ключевого SNP в блоках сцепления был проведен маркерный (tagSNP) анализ. В результате проведенного маркерного анализа (с использованием aggressivetaggingstrategy (r2 threshold: 0.8, logarithm (base 10) ofodds [LOD] threshold: 3.0, minimumdistancebetweentags: 0 kb) были получены маркерные SNP (tagSNP), которые отличались в зависимости от популяций (как само tagSNP, так и количество SNP, с которыми они сцеплены). Поэтому был избран подход выявления общих блоков сцепления для всех 11 популяций HapMap, а в качестве tagSNP использовать те однонуклеотидные полиморфизмы генов, которые наиболее часто определялись в качестве таковых в популяциях. В результате для *CYP2C8* были получены два блока, состоящие из восьми однонуклеотидных полиморфизмов генов: rs1934951, rs1341164, rs1934985, rs1934983, rs1934982, rs2275620, rs7910936, rs1891071 и rs11572133, rs1341163, rs1934957, rs11188156, rs6583968, rs10882521, rs7095531, rs6583967. В качестве tagSNP были выбраны rs1891071 и rs11188156.

Для гена *UGT2B7* в качестве tagSNP были отобраны rs7441774для блока rs4293848, rs7679184, rs12506962, rs12512526, rs7441774; tagSNP rs6858558 для блока rs7439152, rs7375178, rs6858558; tagSNP rs4356975 для блока rs3924192, rs6600891, rs12513195, rs4521414, rs4356975.

Для гена *SLC22A8* в качестве tagSNP было отобрано rs953894 для блока rs4149183, rs953894.

Для гена *SLCO4C1* в качестве tagSNP было отобрано: rs2600834 для блока rs431778, rs174414, rs370176, rs390614, rs452857, rs2113092, rs2600834, rs2600833 и rs2600827.

Для гена *ABCB1* в качестве tagSNP было отобрано: rs10808072 для блока rs10808072, rs2235013, rs2235035, rs2235033, rs1128503**,** rs10276036, rs6961665;rs1922240 для блока rs1922240, rs1922241;

Для гена*GLP1R*вкачестве tagSNP было отобрано rs9296283 для блока rs9296283, rs7766275, rs2300615, rs2235868, rs1042044.

Для геновCYP3A4 и *CYP3A5* анализ сцепленности по 11 популяциям HapMap не дал результатов по общим блокам. Поэтому были отобраны основные SNP, оказывающие влияние на активность фермента.

При формировании списка потенциальных SNP для типирования были учтены результаты частот встречаемости SNP, полученных ранее в рамках генотипирования на этапе популяционного анализа нашего исследования [25]. Были добавлены SNP, которые встречаются в казахской популяции. Те SNP, аллельные варианты которых найдены не были, из списка были исключены. Так, были исключены rs72558195 и rs72558196 гена *CYP2C8,* rs10264272, rs41303343, rs41279854 гена *CYP3A5* и rs55901263, rs12721627, rs4987161 гена *CYP3A4,* мутантный вариант аллеля которых не встречался в анализируемой выборке ни в гетерозиготном, ни в гомозиготном состоянии.

В итоге, в ходе проведенного анализа было отобрано 60 SNP генов-кандидатов, ассоциирующих с чувствительностью к ингибиторам ДПП-4.

Молекулярно-генетические маркеры чувствительности к ингибиторам дипептидилпептидазы-4

Было проведено генотипирование 124 SNP. В данный список отбирались SNP с учетом результатов популяционного анализа, то есть тех SNP, минорный аллель (MAF) которых встречается в казахской популяции[25], которые ассоциируют с риском развития ИБС [28], а также тех 60 SNP, которые были отобраны в ходе поиска потенциальных маркеров чувствительности к ингибиторам ДПП-4.

Мы провели сравнение группы здоровых людей и людей, страдающих СД 2 типа, находящихся на терапии ингибиторами ДПП-4. Были представлены данные только тех SNP, которые удовлетворяли условию $P<0,05$. Результаты логистической регрессии показали, что SNP гена *CYP1A2* (rs762551, Интрон) ассоциирует с риском развития СД 2 типа (таблица 2). У носителей аллеля А вероятность развития СД 2 типа больше. Кроме того, было выявлено, что и у носителей аллеля Т гена *UGT2B7* (rs7668258, Интрон) риск развития СД 2 типа выше.

Таблица 2.Результаты логистического регрессионного анализа

Table 2. Results of logistic regression analysis

X	Rs	Ген Gene	Генотип Genotype	Среднее Mean	N	Аддитивная Additive			Доминантная Dominant			Рецессивная Recessive		
						ОШ OR	P	ДИ CI	ОШ OR	P	ДИ CI	ОШ OR	P	ДИ CI
15	rs762551	*CYP1A2*	CC	0,35	26	1,43	0,35	0,69-3,11	8,34	0,01	1,83-44,45	0,69	0,52	0,22-2,15
			CA	1	40									
			AA	0,40	99									
4	rs7668258	*UGT2B7*	CC	0,06	33	1,48	0,34	0,67-3,44	6,04	0,04	1,29-44,49	0,74	0,62	0,22-2,44
			CT	0,44	102									
			TT	0,22	54									

Примечание

Rs– номер референсной последовательности;ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; N– количество; среднее - среднее значение параметра; X – хромосома.

Notes

Rs–reference sequence number; OR – odds ratio; CI – confidence interval; N – number; Mean – parameter mean value; X – chromosome.

Поиск ассоциаций генотипа с риском развития диабета был проведен с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, в котором проводилось сравнение средних значений триглицеридов к генотипу. Согласно данным ANOVA анализа в распределении значений триглицеридов имеются значимые различия в группе контроля в зависимости от генотипа*CYP1A2* rs762551 (P=0,03). Остальные SNP генов не показали значимых различий согласно ANOVA.

Далее был проведен сравнительный анализ между группами пациентов, которые мы условно разделили как группу, хорошо реагирующих на терапию ингибиторами ДПП-4 и группу, плохо реагирующих на терапию ингибиторами ДПП-4. В сравнение были включены только те образцы ДНК пациентов, которые не страдают ИБС. В качестве параметра отбора был использован уровень HbA_{1c}: >7,5% – плохо отвечают, <7,5% – хорошо отвечают. Были представлены данные только тех SNP, которые удовлетворяли условию $P<0,05$. Кроме того, мы исключили восемь SNP из-за низкого качества типирования и четыре SNP из-за несоответствия распределению Харди-Вайнберга. Результаты логистической регрессии показали, что согласно доминантной модели SNP гена *ABCB1*rs1128503 ассоциирует с ответом на терапию ингибиторами ДПП-4 (таблица 3). Носители аллеля G достигают целевое значение уровня HbA_{1c}(<7,5%)более чаще. Кроме того, SNP гена *NAT2* rs1041983 также ассоциирует с ответом на терапию ингибиторами ДПП-4. У носителей аллеля Т выше вероятность не достигнуть целевой уровень HbA_{1c}: (>7,5%). Проведенный ранее ассоциативный анализ риска развития ишемической болезни средца (ИБС) показал, что этот же аллель Т гена *NAT2* rs1041983 отвечает за риск развития ИБС[28]. Таким образом, мы предполагаем, что rs1041983 гена *NAT2* отвечает за кардиопротективный эффект ингибиторов ДПП-4 вне зависимости от эффективности терапии.

Таблица 3.Результаты логистического регрессионного анализа

Table 3. Results of logistic cregression analysis

X	Rs	Ген Gene	Генотип Genotype	Среднее Mean	N	Аддитивная Additive			Доминантная Dominant			Рецессивная Recessive		
						ОШ OR	P	ДИ CI	ОШ OR	P	ДИ CI	ОШ OR	P	ДИ CI
7	rs1128503	*ABCB1*	AA	0,10	31	0,56	0,13	0,25-1,17	0,23	0,05	0,04-0,88	0,75	0,67	0,99-10,13
			AG	0,24	38									
			GG	0,20	20									
8	rs1041983	*NAT2*	CC	0,24	45	2,73	0,06	1,02-8,55	3,84	0,03	1,29-13,9	1,24	0,85	0,18-24,60
			CT	0,09	46									
			TT	0,11	9									

Примечание

Rs– номер референсной последовательности;ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; N– количество; Среднее - среднее значение параметра; X-хромосома.

Notes

Rs–reference sequence number; OR – odds ratio; CI – confidence interval; N – number; Mean – parameter mean value; X – chromosome.

Однофакторный ANOVA анализ показал, что в распределении значений холестерола имеются значимые различия в группе иДПП-4, плохо реагирующих на терапию ингибиторами ДПП-4 в зависимости от генотипа*GSTP*rs1695 (P=0,045). У носителей генотипа GG уровень холестерола выше. Остальные SNP генов не показали значимых различий согласно ANOVA.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления генетических факторов чувствительности к ингибиторам дипептидилпептидазы-4 мы определили генотипы 124 SNP. В результате гены *ABCB1* (rs1128503)и*NAT2*(rs1041983) проявили ассоциацию с эффективностью терапии ингибиторов ДПП-4. А гены *CYP1A2* (rs762551) и *UGT2B7* (rs7668258) ассоциируют с риском развития СД 2 типа при сравнении здоровой популяции с пациентами СД2 типа, принимающих ингибиторы ДПП-4 не менее трех месяцев.

ABCB1 (*MDR1*), АТФ-связывающие кассеты, являются одними из распространенных генов, которые отвечают за клеточный гомеостаз [29]. Гены *ABC* кодируют транспортеры и канальные белки, охватывающие несколько трансмембранных доменов, которые образуют поры, и внутриклеточные нуклеотид-связывающие домены для АТФ-зависимой транслокации субстратов или ионов через клеточную мембрану[30-31]. Согласно dbSNP аллель C rs1128503(1236T>C)(Gly412Gly) встречается в зависимости от популяций в промежутке от 30 до 93%. Аллель С является минорным в азиатских популяциях, а аллель Т – в африканских. Было проведено много исследований, в которых проводился поиск ассоциаций с данной молчащей мутацией, однако результаты противоречивы [32]. К примеру, повышение экспозиции препарата или ответа на него ассоциирует с генотипом GG [33], генотипом 1236 AA[34] или генетический эффект для rs1128503 не был найден [35]. В нашем же исследовании носители аллеля G достигают целевое значение уровня HbA_{1c}(<7,5%) чаще, то есть ответ на терапию ингибиторами ДПП-4 более эффективен.

Второй ген, ассоциирующий с ответом на ингибиторы ДПП-4, является *NAT2* rs1041983. У носителей аллеля Т выше вероятность не достигнуть целевой уровень HbA_{1c} (>7,5%). Кроме того, в нашем же более раннем исследовании было выявлено, что полиморфизм rs1041983 статистически значимо ассоциирует с ИБСсогласно аддитивной (OR=3,08, P=0,00) и согласно доминантной (OR=5,05, P=0,01) моделям[27]. Таким образом, аллель Т гена *NAT2* rs1041983 отвечает за риск развития ИБС и за менее эффективную терапию ингибиторами ДПП-4. Мы предполагаем, что rs1041983 гена *NAT2* отвечает за кардиопротективный эффект ингибиторов ДПП-4 вне зависимости от эффективности терапии.

Кроме того, проведенный сравнительный анализ между здоровой популяцией и группой пациентов, страдающих СД2 типа, находящихся на терапии ингибиторами ДПП-4, показал, что *CYP1A2* rs762551 и *UGT2B7* rs7668258 ассоциирует с риском развития СД 2 типа. Исследования *CYP1A2* в основном связаны с потреблением кофе и развитием онкологических заболеваний [36-37]. Однако была найдена некоторая взаимосвязь между кофе и диабетом 2 типа. Было найдено, что активность фермента CYP1A2 выше у людей с СД 2 типа, и что это связано, возможно, с большим количеством потребляемого кофе [38]. В нашем же исследовании мы обнаружили, что у носителей аллеля А вероятность развития СД 2 типа больше.

UDP – глюкуронозилтрансферазы(UGTs) являются основнымиконьюгативными метаболическими ферментами фазы II. Печень является основным органом биотрансформации лекарственных средств, а реакция с UDPGA в качестве ко-субстрата приводит к образованию глюкуронидированных метаболитов, которые являются более растворимыми в воде, чем исходное соединение, и легко выводятся через желчные и почечные системы [39]. Нами было выявлено, что у носителей аллеля Т гена *UGT2B7* rs7668258 риск развития СД 2 типа выше.

Таким образом, были выявлены ассоциации как с развитием СД 2 типа, так и с эффективностью ингибиторов ДПП-4 в казахской популяции. Выявленные молекулярно-генетические маркеры чувствительности к ингибиторам дипептидилпептидазы-4 дают возможность оценить эффективность терапии данной группой препаратов еще до ее начала, тем самым помогая врачам в выборе оптимальной схемы лечения с учетом особенностей пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследований являются важными для развития персонализированной медицины в Казахстане, подтверждающие необходимость проведения генотипирования определенных SNP перед применением лекарственных препаратов. Ишемическая болезнь сердца является одним из наиболее вероятных последствий сахарного диабета 2 типа. Насколько быстро разовьется данное осложнение и каким будет его течение зависит от многих факторов, одними из которых являются адекватная и эффективная лекарственная терапия, а также генетическая предрасположенность. Проявляемый протективный эффект ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в некоторых популяциях говорит о необходимости выявления ассоциаций с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, для лучшего изучения и понимания данного механизма[27].

Выявленные молекулярно-генетические маркеры чувствительности к ингибиторам дипептидилпептидазы-4 дают возможность оценить эффективность терапии данной группой препаратов еще до ее начала, тем самым помогая врачам в выборе оптимальной схемы лечения с учетом особенностей пациента. Результаты исследования позволяют разрабатывать и внедрять в медицинскую практику Республики Казахстан современные тест-системы для подбора дозировки и/или определения чувствительности к различным лекарственным препаратам с учетом специфики распределения значимых аллелей в казахской популяции. Такой подход позволит снизить частоту нежелательных лекарственных реакций при назначении препаратов. Кроме того, выявленные ассоциации с риском развития сахарного диабета 2 типа позволяют использовать их как прогностические маркеры развития осложнений при сахарном диабете 2 типа.

Финансирование

Данная работа была выполнена в рамках грантового финансирования проекта 0898/ГФ4, подпрограммы 102 Министерства образования и науки РК.

ЛИТЕРАТУРА

1. New Data Show Investigational Compound Dapagliflozin Demonstrated Significant Reductions in Blood Sugar Levels When Added to Sitagliptin in Adults with Type 2 Diabetes at 24 Weeks, with Results Maintained Over 48 Weeks: press Release //Bristol–Myers Squibb Company, AstraZeneca. – Philadelphia, 2012.

2. ТрунинаЕ.Н., Петунина Н.А., Чорбинская С.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы–4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции // Сахарный диабет. – 2011. – №2. – С. 59-64.

3.Клинический протокол диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа протокол №10: клинический протокол / под общ. ред. А.А. Нурбекова, Ж.А. Аканова, Н.С. Ахмадьяра. – 2014.

4. Яблучанский Н.И., Мартимьянова Л.А., Бычкова О.Ю., Лысенко Н.В., Макиенко Н.В. Глюкагон–подобный пептид и контроль гликемии при сахарном диабете 2-го типа // Verte. – 2009. – №6. – С. 3-5.

5. de Valk H.W. DPP–4 Inhibitors and Combined Treatment in Type 2 Diabetes: Re–evaluation of Clinical Success and Safety // Rev Diabet Stud. – 2007. – Vol. 4, №3. – P. 126-133.

6.Schweizer A., Dejager S., Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24–week, double–blind, randomized trial // Diabetes ObesMetab. – 2009. – Vol. 11, №8. – P. 804-812.

7.DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J., Luiz Gross J., YuyanDuan R., Ravichandran S., Chen R.S. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone // Diabetes care. – 2009. – Vol. 32, №9. – P. 1649-1655.

8.Crickx E., Marroun I., Veyrie C., Le Beller C., Schoindre Y., Bouilloud F., Bletry O., Kahn J. E. DPP4 inhibitor–induced polyarthritis: a report of three cases // Rheumatol Int. – 2014. – Vol. 34, №2. – P. 291-292.

9. Saito T., Ohnuma K., Suzuki H., Dang N.H., Hatano R., Ninomiya H., Morimoto C. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors // Diabetes Res ClinPract. – 2013. – Vol. 102, №1. – P. e8-e12.

10.Mendonca F.M., Martin–Gutierrez F.J., Rios–Martin J.J., Camacho–Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase–4 Inhibitors – One due to Linagliptin // Dermatology. – 2016. – Vol. 232, №2. – P. 249-253.

11. James E.F., Vaishali B., Ryuzo K. Does the treatment of type 2 diabetes mellitus with the DPP –4 inhibitor vildagliptin reduce HbA1c to a greater extent in Japanese patients than in Caucasian patients? // Vascular Health and Risk Management. – 2016. – Vol. 12. – P. 9-12.

12. Kim Y.G., Hahn S., Oh T.J., Kwak S.H., Park K.S., Cho Y.M. Differences in the glucose–lowering efficacy of dipeptidyl peptidase–4 inhibitors between Asians and non–Asians: a systematic review and meta–analysis // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56. – P. 696-708.

13.Avogaro A., de Kreutzenberg S., Fadini G. Dipeptidyl–peptidase 4 inhibition: linking metabolic control to cardiovascular protection // Curr Pharm Des. – 2014. – Vol. 20, №14. – P. 2387-2394.

14.Zhong J., Maiseyeu A., Davis S.N., Rajagopalan S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition // Circ Res. – 2015. – Vol. 116, №8. – P. 1491-1504.

15.Халимов Ю.Ш. Взгляд оптимиста. Негликемические эффекты ингибиторов ДПП–4 // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №7. – С. 48-49.

16. Ishikawa S., Shimano M., Watarai M., Koyasu M., Uchikawa T., Ishii H., Inden Y., Takemoto K., Murohara T. Impact of sitagliptin on carotid intima–media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus // Am JCardiol. – 2014. – Vol. 114, №3. – P. 384-388.

17.Javorsky M., Gotthardova I., Klimcakova L., Kvapil M., Zidzik J., Schroner Z., Doubravova P., et al. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins // Diabetes ObesMetab. – 2016. – Vol. 18, №9. – P. 941-944.

18.Zimdahl H., Ittrich C., Graefe–Mody U., Boehm B.O., Mark M., Woerle H.J., Dugi K.A. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase–4 inhibitor linagliptin // Diabetologia. – 2014. – Vol. 57, №9. – P. 1869-1875.

19. t Hart L.M., Fritsche A., Nijpels G., van Leeuwen N., Donnelly L.A., Dekker J.M., Alssema M., et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway // Diabetes. – 2013. – Vol. 62, №9. – P. 3275-3281.

20. Morris A.P., Voight B.F., Teslovich T.M., Ferreira T., Segre A.V., Steinthorsdottir V., Strawbridge R.J., et al. Large–scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes // Nat Genet. – 2012. – Vol. 44, №9. – P. 981-990.

21.Osada U.N., Sunagawa H., Terauchi Y., Ueda S. A Common Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes Is Associated with Drug Response to a DPP–4 Inhibitor: Pharmacogenomic Cohort in Okinawa Japan // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, №5.

22. 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. – Vol. 17, №8. – P. 867-881.

23. Matsui, M., Takahashi Y., Takebe N., Takahashi K., Nagasawa K., Honma H., Oda T., et al. Response to the dipeptidyl peptidase–4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin–6 promoter region under a certain level of physical activity // J DiabetesInvestig. – 2015. – Vol. 6, №2. – P. 173-181.

24. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // Nucleic Acids Res. – 1988. – Vol. 16. – P. 1255.

25.Iskakova A.N., Romanova A.A., Aitkulova A.M., Sikhayeva N.S., Zholdybayeva E.V., Ramanculov E.M. Polymorphisms in genes involved in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs in the Kazakhs of Kazakhstan // BMC Genet. – 2016. – Vol. 17, №23. – P. 016-0329.

26.Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase–4 inhibitors (gliptins): focus on drug—drug interactions. // ClinPharmacokinet. – 2010. – Vol. 49. – P. 573-588.

27. Chu X.Y., Bleasby K., Yabut J., et al. Transport of the dipeptidyl peptidase–4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P–glycoprotein // J PharmacolExpTher. – 2007. – Vol. 321. – P. 673-683.

28.Искакова А.Н. Молекулярно-генетические маркеры чувствительности к ингибиторам дипептидилпептидазы-4: дис. … PhD: 6D070100. – Алматы, 2016. –С. 60-61.

29. Jones P.M., George A.M. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research // Cell Mol Life Sci. – 2004. – Vol. 61, №6. – P. 682-699.

30.Ambudkar S.V., Dey S., Hrycyna C. A., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman M. M. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter // Annu Rev PharmacolToxicol. – 1999. – Vol. 39. – P. 361-398.

31. Hodges L.M., Markova S.M., Chinn L.W., Gow J.M., Kroetz D.L., Klein T.E., Altman R.B. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P–glycoprotein) // Pharmacogenet Genomics. – 2011. – Vol. 21, №3. – P. 152-161.

32.Leschziner G.D., Andrew T., Pirmohamed M., Johnson M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research // Pharmacogenomics J. – 2007. – Vol. 7, №3. – P. 154-179.

33.Schaich M., Kestel L., Pfirrmann M., Robel K., Illmer T., Kramer M., Dill C., et al. A MDR1 (.ABCB1) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients // Ann Oncol. – 2009. – Vol. 20, №1. – P. 175-181.

34. Zhang Y.T., Yang L.P., Shao H., Li K.X., Sun C.H., Shi L.W. ABCB1 polymorphisms may have a minor effect on ciclosporin blood concentrations in myasthenia gravis patients // Br J ClinPharmacol. – 2008. – Vol. 66, №2. – P. 240-246.

35. Estrela Rde C., Ribeiro F.S., Barroso P.F., Tuyama M., Gregorio S.P., Dias–Neto E., Struchiner C.J., et al. ABCB1 polymorphisms and the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV–infected men under antiretroviral therapy // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10, №2. – P. 311-318.

36. Song Y.L., et al. CYP1A2–163C/A (rs762551) polymorphism and bladder cancer risk: a case–control study // Genet Mol Res. – 2016. – Vol. 15, №2. – P. 15026298.

37.Denden S., Bouden B., Haj KhelilA., Ben Chibani J., Hamdaoui M.H. Gender and ethnicity modify the association between the CYP1A2 rs762551 polymorphism and habitual coffee intake: evidence from a meta–analysis // Genet Mol Res. – 2016. – Vol. 15, №2. – P. 15027487.

38.Urry E., Jetter A., Landolt H.P. Assessment of CYP1A2 enzyme activity in relation to type–2 diabetes and habitual caffeine intake // NutrMetab. – 2016. – Vol. 13, №66.

39. Mackenzie P.I., Bock K.W., Burchell B., Guillemette C., Ikushiro S., Iyanagi T., Miners J.O., Owens I.S., Nebert D.W. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily // Pharmacogenet Genomics. – 2005. – Vol. 15, №10. – P. 677-685.

REFERENCES

1. New Data Show Investigational Compound Dapagliflozin Demonstrated Significant Reductions in Blood Sugar Levels When Added to Sitagliptin in Adults with Type 2 Diabetes at 24 Weeks, with Results Maintained Over 48 Weeks: press Release.Bristol–Myers Squibb Company,AstraZeneca. – Philadelphia, 2012.

2.Trunina E.N., Petunina N.A., Chorbinskaya S.A. Ingibitory dipeptidilpeptidazy-4 v lechenii saharnogo diabeta 2 tipa. Vozmozhnosti kardioprotekcii[Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Cardioprotection options]. *Saharnyi diabet - Diabetes mellitus*, 2011, no. 2, pp. 59-64.

3.*Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya saharnyi diabet 2 tipa protokol no.* 10 [Clinical protocol for diagnosis and treatment of type 2 diabetes protocol no. 10].Ed.A.A. Nurbekova, Zh.A. Akanov, N.S. Ahmad'yar, 2014.

4.Yabluchanskii N.I., Martim'yanova L.A., Bychkova O.Yu., Lysenko N.V., Makiyenko N.V. Glukagon-podobnyi peptid I kontrol' glikemii pri saharnom diabete 2-go tipa [Glucagon-like peptide and glycemic control in type 2 diabetes mellitus].*Verte*, 2009, no. 6, pp. 3-5.

5. de Valk H.W. DPP–4 Inhibitors and Combined Treatment in Type 2 Diabetes: Re–evaluation of Clinical Success and Safety. *Rev Diabet Stud*, 2007,Vol. 4, no. 3,pp. 126-133.18084670.

6.Schweizer A., Dejager S., Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24–week, double–blind, randomized trial.*Diabetes ObesMetab*, 2009, vol. 11, no. 8,pp. 804-812. PMC2174059.

7.DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J., Luiz Gross J., YuyanDuan R., Ravichandran S., Chen R.S. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone.*Diabetes care*, 2009,vol. 32, no. 9,pp. 1649-1655. PMC2732156.

8.Crickx E., Marroun I., Veyrie C., Le Beller C., Schoindre Y., Bouilloud F., Bletry O., Kahn J. E. DPP4 inhibitor–induced polyarthritis: a report of three cases.*RheumatolInt*, 2014,vol. 34, no. 2,pp. 291-292. 23462883.

9. Saito T., Ohnuma K., Suzuki H., Dang N.H., Hatano R., Ninomiya H., Morimoto C. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors.*Diabetes Res ClinPract*, 2013,vol. 102, no. 1,pp. e8-e12.23937822.

10.Mendonca F.M., Martin–Gutierrez F.J., Rios–Martin J.J., Camacho–Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase–4 Inhibitors – One due to Linagliptin.*Dermatology*, 2016,vol. 232, no. 2,pp. 249-253.26820308.

11.Foley J.E., BhosekarV., KawamoriR. Does the treatment of type 2 diabetes mellitus with the DPP –4 inhibitor vildagliptin reduce HbA1c to a greater extent in Japanese patients than in Caucasian patients?*Vascular Health and Risk Management*,2016,vol. 12,pp. 9-12.26855580.

12. Kim Y.G., Hahn S., Oh T.J., Kwak S.H., Park K.S., Cho Y.M. Differences in the glucose–lowering efficacy of dipeptidyl peptidase–4 inhibitors between Asians and non–Asians: a systematic review and meta–analysis.*Diabetologia*, 2013,vol. 56,pp. 696-708.23344728

13.Avogaro A., de Kreutzenberg S., Fadini G. Dipeptidyl–peptidase 4 inhibition: linking metabolic control to cardiovascular protection.*Curr Pharm Des*, 2014,vol. 20, no. 14,pp. 2387-2394.23844811.

14.Zhong J., Maiseyeu A., Davis S.N., Rajagopalan S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition.*Circ Res,* 2015,vol. 116, no. 8,pp. 1491-1504.25858071.

15.Khalimov Yu. Sh. Vzglyadoptimista.Neglikemicheskieeffektyingibitorov DPP-4 [The optimist's view. Non-glycemic effects of DPP-4 inhibitors]. *Effektivnayafarmakoterapiya– Effective pharmacotherapy*, 2015, no. 7, pp. 48-49.

16. Ishikawa S., Ishikawa S., Shimano M., Watarai M., Koyasu M., Uchikawa T., Ishii H., Inden Y., Takemoto K., Murohara T. Impact of sitagliptin on carotid intima–media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus.*Am J Cardiol,* 2014,vol. 114, no. 3,pp. 384-388.24929624.

17.Javorsky M., Gotthardova I., Klimcakova L., Kvapil M., Zidzik J., Schroner Z., Doubravova P., et al. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins.*Diabetes ObesMetab,* 2016, vol. 18, no. 9,pp. 941-944.27160388.

18.Zimdahl H., Ittrich C., Graefe–Mody U., Boehm B.O., Mark M., Woerle H.J., Dugi K.A. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase–4 inhibitor linagliptin.*Diabetologia,* 2014,vol. 57, no. 9,pp. 1869-1875.24906949.

19.tHart L.M., Fritsche A., Nijpels G., van Leeuwen N., Donnelly L.A., Dekker J.M., Alssema M., et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway.*Diabetes,* 2013,vol. 62, no. 9,pp. 3275-3281.23674605

20. Morris A.P., Voight B.F., Teslovich T.M., Ferreira T., Segre A.V., Steinthorsdottir V., Strawbridge R.J., 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,pp. 981-990.22885922.

21.Osada U.N., Sunagawa H., Terauchi Y., Ueda S. A Common Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes Is Associated with Drug Response to a DPP–4 Inhibitor: Pharmacogenomic Cohort in Okinawa Japan.*PLoS One,* 2016,vol. 11, no. 5.27139004.

22. 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,vol. 17, no. 8,pp. 867-881.27249660.

23. Matsui M., Takahashi Y., Takebe N., Takahashi K., Nagasawa K., Honma H., Oda T., et al. Response to the dipeptidyl peptidase–4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin–6 promoter region under a certain level of physical activity.*J Diabetes Investig,* 2015,vol. 6, no. 2, pp. 173-181. 25802725.

24. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells.*Nucleic Acids Res,* 1988,vol. 16,pp. 1255.3344216.

25.Iskakova A.N., Romanova A.A., Aitkulova A.M., Sikhayeva N.S., Zholdybayeva E.V., Ramanculov E.M. Polymorphisms in genes involved in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs in the Kazakhs of Kazakhstan.*BMC Genet,* 2016,vol. 17, no. 23,pp. 016-0329.26785747.

26 Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase–4 inhibitors (gliptins): focus on drug—drug interactions.*ClinPharmacokinet,* 2010,vol. 49,pp. 573-588.20690781

27. Chu X.Y., Bleasby K., Yabut J., et al. Transport of the dipeptidyl peptidase–4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P–glycoprotein.*J PharmacolExpTher*,2007,vol. 321, pp. 673-683.17314201.

28.Iskakova A.N. Molekulyarno-geneticheskiemarkerycuvstvitelnosti k ingibitoram dipeptidilpeptidazy-4[Molecular-genetic markers of sensitivity to dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. PhD. Diss.] Almaty, 2016, pp.60-61.

29. Jones P.M., George A.M. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research.*Cell Mol Life Sci,* 2004,vol. 61, no. 6,pp. 682-699.15052411.

30.Ambudkar S.V., Dey S., Hrycyna C.A., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman M. M. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter.*Annu Rev PharmacolToxicol*,1999,vol. 39,pp. 361-398.10331089.

31. Hodges L.M., Markova S.M., Chinn L.W., Gow J.M., Kroetz D.L., Klein T.E., Altman R.B. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P–glycoprotein).*Pharmacogenet Genomics,* 2011,vol. 21, no. 3,pp. 152-161. 20216335.

32.Leschziner G.D., Andrew T., Pirmohamed M., Johnson M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research.*Pharmacogenomics J,* 2007,vol. 7, no. 3, pp. 154-179.16969364.

33. Schaich M., Kestel L., Pfirrmann M., Robel K., Illmer T., Kramer M., Dill C., et al. A MDR1 (ABCB1) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients.*Ann Oncol,* 2009,vol. 20, no. 1,pp. 175-181.18687982.

34. Zhang Y.T., Yang L.P., Shao H., Li K.X., Sun C.H., Shi L.W. ABCB1 polymorphisms may have a minor effect on ciclosporin blood concentrations in myasthenia gravis patients.*Br J ClinPharmacol*,2008,vol. 66, no. 2,pp. 240-246.18717915.

35. Estrela Rde C., Ribeiro F.S., Barroso P.F., Tuyama M., Gregorio S.P., Dias–Neto E., Struchiner C.J., et al. ABCB1 polymorphisms and the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV–infected men under antiretroviral therapy.*Pharmacogenomics,* 2009,vol. 10, no. 2,pp. 311-318.19207033.

36. Song Y.L., et al. CYP1A2–163C/A (rs762551) polymorphism and bladder cancer risk: a case–control study.*Genet Mol Res,* 2016,vol. 15, no. 2,pp. 15026298.27173252.

37.Denden S., Bouden B., Haj KhelilA., Ben Chibani J., Hamdaoui M.H. Gender and ethnicity modify the association between the CYP1A2 rs762551 polymorphism and habitual coffee intake: evidence from a meta–analysis.*Genet Mol Res,*2016,vol. 15, no. 2,pp. 15027487.27173183.

38.Urry E., Jetter A., Landolt H.P. Assessment of CYP1A2 enzyme activity in relation to type–2 diabetes and habitual caffeine intake.*NutrMetab,* 2016,vol. 13, no. 66.27713762

39. Mackenzie P.I., Bock K.W., Burchell B., Guillemette C., Ikushiro S., Iyanagi T., Miners J.O., Owens I.S., Nebert D.W. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily.*Pharmacogenet Genomics,* 2005,vol. 15, no. 10,pp. 677-685.16141793.

ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗА-4 ИНГИБИТОРЛАРЫ: СЕЗІМТАЛДЫҚ МАРКЕРЛЕРІ

Искакова А.Н.[1], Айткулова А.М.[1], Сихаева Н.С.[1,2], Романова А.А.[1], Маратқызы Л.[3], Аканов Ж.А.[3], Жолдыбаева Е.В.[1]

[1] Ұлттық биотехнология орталығы
Қорғалжын тасжолы, 13/5, Астана, 010000, Қазақстан
[2]Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университеті,
Мұңайтпасов к., 5, Астана, 010000, Қазақстан
[3]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ҰлттықМедицина Университеті,
Диабет орталығы,
Толе би к., 94, Алматы, 050000, Қазақстан
Aishaisk1@gmail.com

ТҮЙІН

2 типті қант диабеті Қазақстан аумағымен қатар бүкіл әлемде кең таралған ауру болып табылады. Қандағы глюкоза мөлшерін төмендету үшін өмір сүру салтын түзетумен қатар әр түрлі класты дәрілер қолданылады. Сондай дәрілердің бірі дипептидилпептидаза-4 ингибиторлары болып табылады. Бұл класстағы дәрілердің механизмі ДПП-4 ферментін блоктау арқылы инкретиндік гормондар белсенділігін ұлғайтуға негізделген. Жалпыға мәлім, көптеген дәрілік препараттар жанама реакция немесе тиімсіз терапия түрінде жағымсыз дәрілік реакцияларға әкеледі. Қабылданған дәрілік препараттардың жекеше түрленгіштігінің жауабы фармакогеномика сияқты жаңа зерттеу бағытының дамуына негіз болды. Бұл геномика саласы дәрілік препараттың нақты ағзаға генетикалық компоненттің тиімділігін және улылық үлесін зерттейді. Зерттеу мақсаты дипептидилпептидаза-4 ингибиторлар терапиясының тиімділігіне әсер ететін маңызды молекулалы-генетикалық маркерлерді анықтау болып табылады. Анықталған 2 типті қант диабеті мен CYP1A2 rs762551, UGT2B7 rs7668258 ассоциациялар оларды жағымсыз әсерлердің дамуының прогностикалық маркері ретінде қолдануға мүмкіндік береді, ал дипептидилпептидаза-4 ингибиторларына сезімталдық маркерлері ABCB1 rs1128503 және NAT2 rs1041983 терапия тиімділігін қолдануға болады. NAT2 rs1041983 генің аллельді нұсқалары терапия тиімділігіне қарамастан, ДПП4 ингибиторларының кардио қорғаныштық әсеріне жауап береді.

Кілт сөздер: ДПП4 ингибиторлар, SNP, қант диабеті, инкретиндер