



Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа: оптимальные стратегии и место в алгоритмах ведения

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Левицкая А.Н.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), г. Москва

Настоящий обзор посвящен анализу роли ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа и сфокусирован на их применении в комбинированной терапии и месте в клинических алгоритмах. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности иДПП-4 в сочетании с другими сахароснижающими препаратами с особым акцентом на их благоприятный профиль переносимости и низкий риск гипогликемии. Подчеркивается приоритетность использования иДПП-4 у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа с учетом коморбидности и необходимость поддержания качества жизни в этой группе пациентов. Проведен анализ последних исследований, посвященных потенциальному нейропротекторному действию иДПП-4, включая их влияние на когнитивные функции и риск развития деменции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, гозоглиптин, ситаглиптин, нейропротекция, инкретинотерапия, сахарный диабет у пожилых.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Левицкая А.Н. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа: оптимальные стратегии и место в алгоритмах ведения. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 26–35. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-04



Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination therapy of type 2 diabetes mellitus: Optimal strategies and place in management algorithms

Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Levitskaya A.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review analyzes the role of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the modern treatment strategy for type 2 diabetes mellitus, focusing on their use in combination therapy and their place in clinical algorithms. The issues of efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in combination with other sugar-lowering drugs are considered, with special emphasis on their favorable tolerance profile and low risk of hypoglycemia. The priority of using DPP-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus is emphasized, taking into account comorbidity and the need to maintain quality of life. The analysis of recent studies on the potential neuroprotective effects of DPP-4 inhibitors, including their effect on cognitive functions and the risk of dementia, is carried out.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sitagliptin, neuroprotection, incretin therapy, diabetes mellitus in the elderly.

For citation: Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Levitskaya A.N. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination therapy of type 2 diabetes mellitus: Optimal strategies and place in management algorithms. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 26–35. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-04

Введение

За последнее десятилетие парадигма терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) претерпела существенную трансформацию, эволюционировав от преимущественно глюкоцентрической стратегии к комплексному подходу, включающему контроль массы тела и органопротекцию. Современные стратегии лечения СД2 направлены не только на достижение целевых показателей гликемического контроля, но и на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улуч-

шение качества жизни пациентов. Прогрессирующее течение и сложный многофакторный патогенез СД2 определяет поиск оптимальных подходов к комбинированной терапии, учитывающих индивидуальные особенности пациента и спектр плейотропных эффектов различных классов сахароснижающих средств.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) представляют собой класс пероральных гипогликемических средств, широко применяемых в лечении СД2 на протяжении почти двух десятилетий. Несмотря

на благоприятный профиль безопасности, в частности, низкий риск гипогликемии, хорошую переносимость, нейтральное влияние на вес и удобство применения, им недостает выраженных кардиоренальных преимуществ и эффекта снижения массы тела, которыми обладают другие современные противодиабетические препараты. В то же время в реальной клинической практике иДПП-4 являются самыми часто назначаемыми препаратами среди всех инновационных групп сахароснижающих препаратов (ССП). Так, по данным Федерального регистра больных с сахарным диабетом, за период с 2010 по 2022 г. в терапии СД2 среди новых классов ССП наиболее заметно увеличилась доля именно иДПП-4 – до 13,3%, тогда как для ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) аналогичный показатель составил 8,7%, а для агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (апГПП-1) – 1,0%. При этом частота назначения таких традиционных ССП, как препараты сульфонилмочевины, снизилась на 25,8% (с 69,0 до 43,2%) [1]. В большинстве случаев иДПП-4 в указанный период назначались в рамках комбинированной терапии, чаще с метформином, и редко (лишь в 3,2% случаев) в рамках монотерапии [1]. Это подчеркивает сохраняющуюся важную роль иДПП-4 в современных стратегиях лечения СД2.

В данной статье мы проанализируем актуальные сведения об эффективности и безопасности иДПП-4, рассмотрим их роль в комбинированной терапии с другими ССП, а также обсудим место этих лекарственных средств в современном арсенале лечения СД2 с учетом последних данных об их гликемических и внегликемических эффектах.

Инкретиновый эффект в управлении сахарным диабетом 2 типа

В основу концепции инкретинового эффекта, характеризующегося значительно более выраженной секрецией инсулина при пероральном поступлении глюкозы по сравнению с парентеральным изогликемическим введением, легко предположение о существовании кишечных факторов, которые усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Гипотеза о наличии специфических агентов, продуцируемых слизистой оболочкой кишечника в ответ на прием пищи и способных стимулировать высвобождение инсулина из эндокринной части поджелудочной железы, вызывая снижение уровня глюкозы в крови, была впервые сформулирована в начале XX в. С развитием методов радиоиммунологического анализа такая взаимосвязь между кишечником и эндокринной частью поджелудочной железы получила подтверждение, продемонстрировав значительно большее повышение уровня инсулина в плазме при пероральном введении глюкозы по сравнению с внутривенным введением ее эквивалентного количества. По оценкам, инкретиновый эффект обу-

словливает приблизительно 50–70% от общего объема инсулина, секретируемого в ответ на пероральный прием глюкозы у здоровых лиц [2].

Первым идентифицированным инкретиновым гормоном стал желудочный ингибиторный полипептид (ГИП), выделенный из неочищенных экстрактов тонкого кишечника свиньи и первоначально названный так на основании его ингибирующего эффекта в отношении секреции желудочной кислоты у собак. Однако последующие исследования с использованием более очищенных препаратов ГИП продемонстрировали его способность стимулировать секрецию инсулина у животных и человека при введении в физиологических дозах, что послужило основанием для переименования гормона в «глюкозависимый инсулинопротонный полипептид» при сохранении той же аббревиатуры. ГИП представляет собой пептидный гормон, состоящий из 42 аминокислотных остатков, высвобождаемый из К-клеток тонкого кишечника, преимущественно в ответ на прием жиров (в меньшей степени глюкозы), и потенцирующий стимулированную глюкозой секрецию инсулина посредством специфического рецептора ГИП. Клетки, продуцирующие ГИП, в большинстве своем локализуются в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Биологически активный ГИП также был обнаружен в α -клетках поджелудочной железы, что свидетельствует о наличии внутриостровковой коммуникации между α - и β -клетками этого органа.

Второй инкретиновый гормон, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), был идентифицирован почти десятилетие спустя после секвенирования генов проглюкагона млекопитающих и комплементарных ДНК. Он является тканеспецифичным продуктом посттрансляционного протеолиза гена проглюкагона, который высвобождается из кишечных L-клеток в ответ на прием пищи и усиливает стимулированную глюкозой секрецию инсулина у человека. ГПП-1 синтезируется в кишечных эндокринных клетках в двух основных молекулярных формах – ГПП-1(7-36) амид и ГПП-1(7-37). В совокупности они обозначаются как интактный биоактивный ГПП-1. Большая часть циркулирующего биологически активного ГПП-1 представлена амидированной формой ГПП-1(7-36), меньшая – биоактивной формой ГПП-1(7-37). ГПП-1 постоянно секретируется из кишечника на низком базальном уровне в состоянии голодания и в промежутках между приемами пищи, а его циркулирующие концентрации увеличиваются примерно в 2–3 раза после еды. ГПП-1 играет множественную роль в метаболическом гомеостазе после всасывания питательных веществ, включая стимуляцию глюкозависимой секреции инсулина и биосинтеза инсулина, ингибирование секреции глюкагона, а также оказывает ряд дополнительных эффектов на желудочно-кишечный тракт и центральную нервную систему, приводя к замедлению опорожнения желудка и стимуляции чувства насыщения [3].

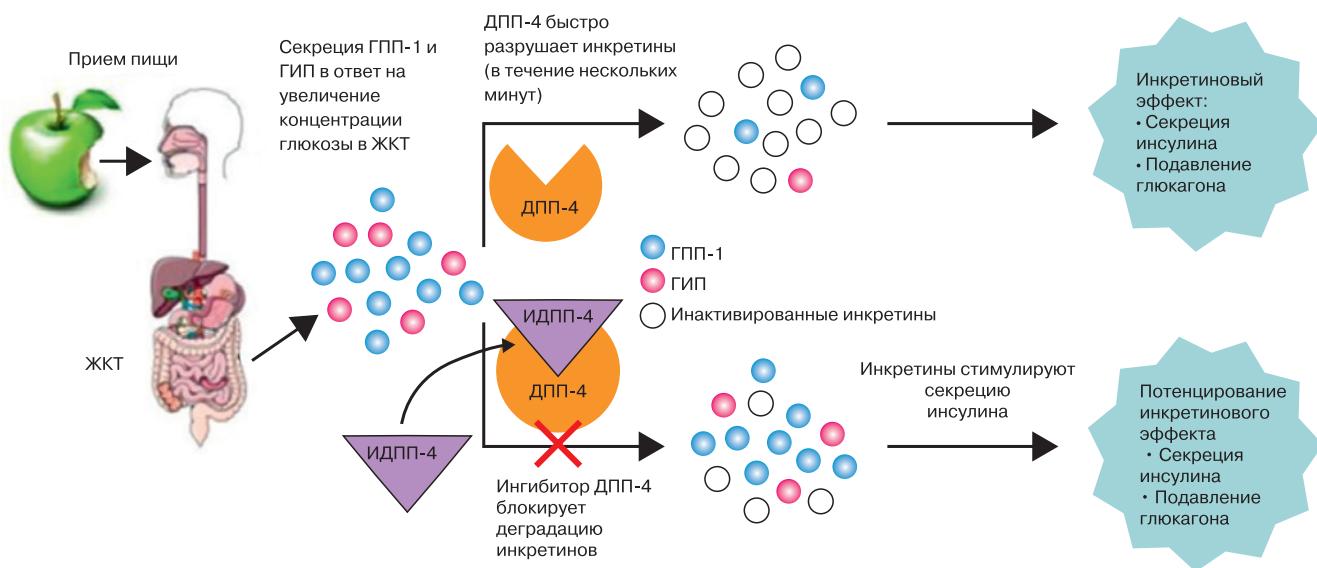


Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4. ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозависимый инсулинотропный полипептид; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

Фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, широко экспрессирующийся во многих тканях, в том числе в иммунных клетках, почках, печени, поджелудочной железе, жировых клетках. Механизм ее влияния на метаболизм глюкозы и инсулина опосредован расщеплением и инактивацией ГПП-1 и ГИП, что в итоге вызывает уменьшение постпрандиальной секреции инсулина. Наряду с относительной инсулиновой недостаточностью, разрушение инкретинов под действием ДПП-4 сопровождается повышением уровня глюкагона натощак и недостаточным его подавлением после приема углеводов, что также вносит свой вклад в развитие и поддержание гипергликемии. ИДПП-4 (глиптины) – пероральные антигипергликемические средства, которые продлевают период полувыведения инкретиновых гормонов путем подавления активности ДПП-4. Исходя из этого, препараты класса ИДПП-4 влияют на контроль уровня глюкозы посредством нескольких механизмов, включая усиление глюкозависимой секреции инсулина, повышение утилизации глюкозы периферическими клетками и снижение глюконеогенеза в печени (рис. 1).

В целом ИДПП-4 относятся к ССП с умеренной эффективностью и способностью снижать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,55–0,88% [4]. Несмотря на одинаковый механизм действия, глиптины имеют различия в своих фармакодинамических и фармакокинетических свойствах. Первым представителем этого класса, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СД2 17 октября 2006 г. (для при-

менения в качестве монотерапии или в комбинациях с метформином или тиазолидиноном), стал ситаглиптин, в последующем на фармацевтическом рынке появился целый ряд других ИДПП-4. В России в первые два десятилетия нового века последовательно были зарегистрированы оригинальные препараты следующих глиптинов – ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, алоглиптина, гозоглиптина, гемиглиптина, эвоглиптина.

Все представители этой группы ССП демонстрируют значительное ингибирование активности ДПП-4 в плазме в течение 5 мин. после приема. Учитывая отсутствие клинически значимого повышения активности в ответ на поступление еды, их можно принимать независимо от приема пищи. Биодоступность ИДПП-4 при приеме внутрь у человека, как правило, высокая (~87% для ситаглиптина, 85% для вилдаглиптина, ~67% для саксаглиптина, 99% для гозоглиптина, несколько ниже для линаглиптина – ~30%) [5]. Ввиду принадлежности ДПП-4 к семейству протеаз (FAP, DPP-8/DPP-9, DPP-6, DPP-10 и др.), ее ингибиторы, используемые в терапевтических целях, должны обладать высокой селективностью в отношении конкретного ферmenta для минимизации потенциальных побочных эффектов. Установлено, что ситаглиптин, гозоглиптин и алоглиптин характеризуются высокой селективностью, демонстрируя отсутствие ингибирующей активности в отношении других представителей семейства ДПП-4 при тестировании *in vitro*. Вилдаглиптин и саксаглиптины несколько менее избирательно ингибируют ДПП-8/9 *in vitro*, однако клиническая значимость этого факта остается неясной, поскольку ДПП-8/9 располагаются внутриклеточно. Линаглиптин, сохраняя селектив-

ность действия применительно к ДПП-8/9, в меньшей степени избирателен в отношении белка активации фибробластов- α (FAP α)/сепразы. Последний является внеклеточным ферментом, который, как правило, отсутствует в нормальных тканях взрослого организма, однако его экспрессия наблюдается в стромальных фибробластах, а активность возрастает в процессе ремоделирования тканей [5].

Таким образом, различия в селективности действия между отдельными иДПП-4 могут иметь значение для оценки потенциальных рисков и преимуществ при выборе конкретного препарата для каждого пациента.

ИДПП-4 в алгоритмах ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Российские и международные руководства по лечению СД2 предлагают придерживаться персонализированного подхода к лечению пациента, включающего научно обоснованные рекомендации по питанию и физической активности, а также выбор фармакотерапии с учетом коморбидных состояний [6, 7]. В течение многих лет в качестве препарата первой линии рассматривался метформин, а традиционная стратегия интенсификации терапии подразумевала последовательное добавление второго препарата для достижения оптимального гликемического контроля. Однако с учетом сложного многофакторного патогенеза развития СД2 все больше данных в последнее время говорят о необходимости ранней и даже стартовой комбинированной терапии у большинства пациентов с этим заболеванием.

Установлено, что дисфункция β -клеток у больных СД2, имеющая генетическую обусловленность, развивается задолго до его клинических проявлений. При СД2 отмечаются такие дефекты секреции инсулина, как нарушение координированной работы островков Лангерганса (отсутствие осцилляторных колебаний секреции), утрата ранней фазы инсулинового ответа, уменьшение базальной и стимулированной концентрации инсулина в плазме, повышенная секреция проинсулина и прогрессирующее снижение секреторной способности β -клеток. Патогенетически ориентированный подход к терапии СД2 предполагает комплекс мер, направленных на поддержание массы и функциональной активности β -клеток, снижение скорости глюконеогенеза, улучшение утилизации глюкозы периферическими тканями. В связи с этим ключевую роль в фармакотерапии СД2 играют лекарственные препараты, модулирующие секрецию инсулина.

Исследование VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For earlY treatment of type 2 diabetes) на примере вилдаглиптина продемонстрировало, что назначение комбинации иДПП-4 с метформином на ранних стадиях заболевания, по сравнению с инициацией терапии метформином и последующим

добавлением глиптина, обеспечивает преимущества в отношении долгосрочного поддержания гликемического контроля у пациентов с СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АСС3), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c [8]. Результаты этого исследования и последующих работ стали основанием для включения в клинические рекомендации по лечению СД2 у взрослых постулата о целесообразности ранней комбинированной терапии для достижения стабильных целевых показателей гликемии и получения дополнительных преимуществ у отдельных категорий пациентов [7].

Выбор препаратов второй линии при СД2 определяется рядом факторов, в том числе стоимостью терапии, ее влияния на массу тела, наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и риска развития гипогликемии. У пациентов с установленным высоким риском АСС3 или уже имеющимися АСС3, ХСН, ХБП рекомендуется включать в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2, подтвердившие свои преимущества при этих состояниях. ИДПП-4, в свою очередь, могут применяться как в режиме монотерапии (обычно при непереносимости или наличии противопоказаний к применению метформина) в дополнение к модификации образа жизни, так и в составе комбинированной двойной и тройной терапии. Стоит отметить, что, помимо сочетания с метформином, глиптины могут назначаться в составе двойной и тройной комбинации практически со всеми ССП, за исключением арГПП-1 и инсулина короткого и ультракороткого действия. К значимым преимуществам иДПП-4 относятся низкий риск развития гипогликемии и нейтральное влияние на массу тела.

Как известно, все препараты, предназначенные для лечения СД, проходят строгую оценку сердечно-сосудистой безопасности в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). На сегодняшний день завершены и опубликованы результаты РКИ сердечно-сосудистых исходов (CVOT), которые были инициированы FDA для ряда иДПП-4, применяемых в настоящее время. Результаты таких крупных работ, как EXAMINE, CARMELINA, CAROLINA, TECOS и ряда других, подтвердили общий благоприятный профиль безопасности иДПП-4 в отношении АСС3 (а также развития или прогрессирования заболеваний почек) у пациентов с СД2 [9–12]. Более того, в исследовании *in vivo* на животных моделях была установлена способность этого класса препаратов (на примере ситаглиптина) уменьшать зону инфаркта миокарда за счет ГПП-1-зависимого механизма. Во время ишемии миокарда происходит мобилизация стволовых клеток из костного мозга в зону ишемии. Ситаглиптин препятствовал угнетению фактора дифференцировки стволовых клеток (SDF-1), благодаря чему происходила дифференцировка ство-

ловых клеток в кардиомиоциты и уменьшение зоны некроза [13].

Как было отмечено ранее, иДПП-4 являются одними из наиболее часто назначаемых ССП во всем мире. Широкое применение глиптинов в клинической практике во многом определяется их благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. Использование некоторых лекарственных средств этой группы возможно на всех стадиях ХБП, включая терминалную, однако при этом для большинства препаратов требуется коррекция дозы.

Назначение иДПП-4 требует осторожности при тяжелой печеночной недостаточности (за исключением ситаглиптина, линаглиптина и эвоглиптина, назначение которых, согласно инструкциям по медицинскому применению, не противопоказано при тяжелом нарушении функции печени), а также для некоторых представителей при наличии ХСН. Противопоказания к применению различных иДПП-4 представлены в *таблице 1*.

Следует соблюдать осторожность при назначении иДПП-4 пациентам с панкреатитом в анамнезе. Несмотря на продолжающуюся дискуссию о возможном повышении риска панкреатита и рака поджелудочной железы на фоне инкретиновой терапии, на сегодняшний день причинно-следственная связь между применением этих препаратов и развитием панкреатита не подтверждена. Тем не менее при возникновении симптомов этого заболевания прием глиптинов следует прекратить [7].

ИДПП-4: оптимальный выбор сахароснижающей терапии в гериатрической практике

Распространенность СД2 среди пожилого населения растет во всем мире, достигая 20–30% в возрастной группе старше 65 лет и 30% – старше 75 лет, что

обусловлено как увеличением общей продолжительности жизни людей, так и повышением выявляемости различных заболеваний [14]. Исследования выявили U-образную зависимость между гликемическим контролем и частотой старческой астении у пожилых людей с СД2 [15].

Сложность ведения пациентов пожилого и старческого возраста обусловлена более высоким риском наличия у них полипрагмазии, функциональных нарушений и распространенных гериатрических синдромов, включая когнитивные расстройства. В соответствии с действующими в ряде стран рекомендациями по оптимизации помощи пожилым пациентам с диабетом, предпочтительным для них признан менее интенсивный гликемический контроль, направленный на профилактику гипогликемических состояний. При этом в большинстве случаев в качестве стартовых ССП для пациентов старшей возрастной группы традиционно выбираются стимуляторы секреции инсулина, такие как глиниды или производные сульфонилмочевины, поскольку основной причиной гипергликемии у этих больных чаще всего выступает дисфункция β -клеток, а не инсулинерезистентность. Несмотря на то что иНГЛТ-2 и арГПП-1 показали значимые преимущества при применении у пациентов с АССЗ, ХСН и ХБП, их назначение пожилым больным может быть сопряжено с риском развития осложнений или неудовлетворительной переносимостью. В связи с этим приоритетным классом лекарств в данной когорте пациентов на сегодняшний день являются иДПП-4, характеризующиеся рядом преимуществ, важных для лиц пожилого и старческого возраста, а именно низким риском развития гипогликемии, хорошей переносимостью и возможностью назначения при ХБП.

Большинство исследований последних лет, посвященных изучению эффективности и безопасности

Таблица 1. Противопоказания к применению различных ингибиторов дипептидилпептидазы-4

| Противопоказания | Гозоглиптин | Ситаглиптин | Вилдаглиптин | Алоглиптин | Саксаглиптин | Эвоглиптин | Линаглиптин |
|---|-------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| СД1 | Противопоказаны | | | | | | |
| Диабетический кетоацидоз, метаболический ацидоз | Противопоказаны | | | | | | |
| Возраст до 18 лет | Противопоказаны | | | | | | |
| Беременность и грудное вскармливание | Противопоказаны | | | | | | |
| Тяжелое нарушение функции печени | Противопоказан | Не противопоказан | Противопоказан | Противопоказан | Противопоказан | Не противопоказан | Не противопоказан |
| ХПН тяжелой степени | Противопоказан | Не противопоказан | Не противопоказан | Противопоказан | Противопоказан | Противопоказан | Не противопоказан |
| ХСН | Не противопоказан | Не противопоказан | Противопоказан (ХСН 4 ФК) | Противопоказан (ХСН 3–4 ФК) | Не противопоказан | Противопоказан (ХСН 2–4 ФК) | Не противопоказан |

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.

иДПП-4 в реальной клинической практике, проведено в Японии. В этой стране именно иДПП-4 среди всех ССП наиболее часто назначаются как в рамках первой линии терапии, так и при интенсификации лечения. В одном из крупных РКИ STREAM, целью которого служила оценка эффективности и безопасности иДПП-4 ситаглиптина у пожилых японских пациентов с СД2, было продемонстрировано устойчивое снижение уровня HbA1c как при использовании этого препарата в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином, пиоглитазоном, препаратами сульfonyлмочевины и инсулином [16].

В РКИ START-J Terauchi Y. et al сравнивали монотерапию ситаглиптином с монотерапией препаратами сульfonyлмочевины у пациентов с СД2 в возрасте 60 лет и старше, ранее не получавших медикаментозного лечения [17]. Результаты исследования показали, что монотерапия ситаглиптином не уступает по эффективности монотерапии препаратами сульfonyлмочевины в отношении гликемического контроля, но при этом обладает более благоприятным профилем безопасности (рис. 2).

Таким образом, иДПП-4 остаются важным и часто предпочтительным вариантом лечения СД2 у пожилых пациентов, нуждающихся в контроле гликемии с минимальным риском побочных эффектов. Учитывая сложную текущую политэкономическую ситуацию, для российских медицинского и пациентского сообществ стратегическое значение имеют препараты с полным технологическим циклом производства на территории нашей страны. Примером такого препарата в области эндокринологии служит российский оригинальный представитель класса ингибиторов ДПП-4 Сатерекс® (гозоглиптин). Все этапы его производства, включая производство активной фармацевтической субстанции, осуществляются в России на заводах группы компаний АО «Фармасинтез», что гарантирует бесперебойные поставки препарата и независимость от импорта.

Гозоглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4. Из организма это лекарственное средство экскретируется преимущественно почками. После приема около 77% дозы выводится почками, причем 48,5% в неизмененном виде, 10,5% – через кишечник, при этом значительная доля приходится на метаболиты гозоглиптина [18]. Длительный период полувыведения препарата (около 20 ч) обеспечивает стойкое ингибирование ДПП-4 при приеме 1 раз в сутки.

Гозоглиптин обладает обширной доказательной базой, подтверждающей его эффективность в терапии СД2. В клинических исследованиях (КИ) этого представителя иДПП-4 суммарно участвовали 8135 пациентов, из них 299 пациентов в КИ III фазы (сравнение с вилдаглиптином); 240 – в двух КИ IV фазы (по 120 пациентов в каждом, сравнение с ситаглиптином), 6972 – в двух неинтенционных наблюдатель-

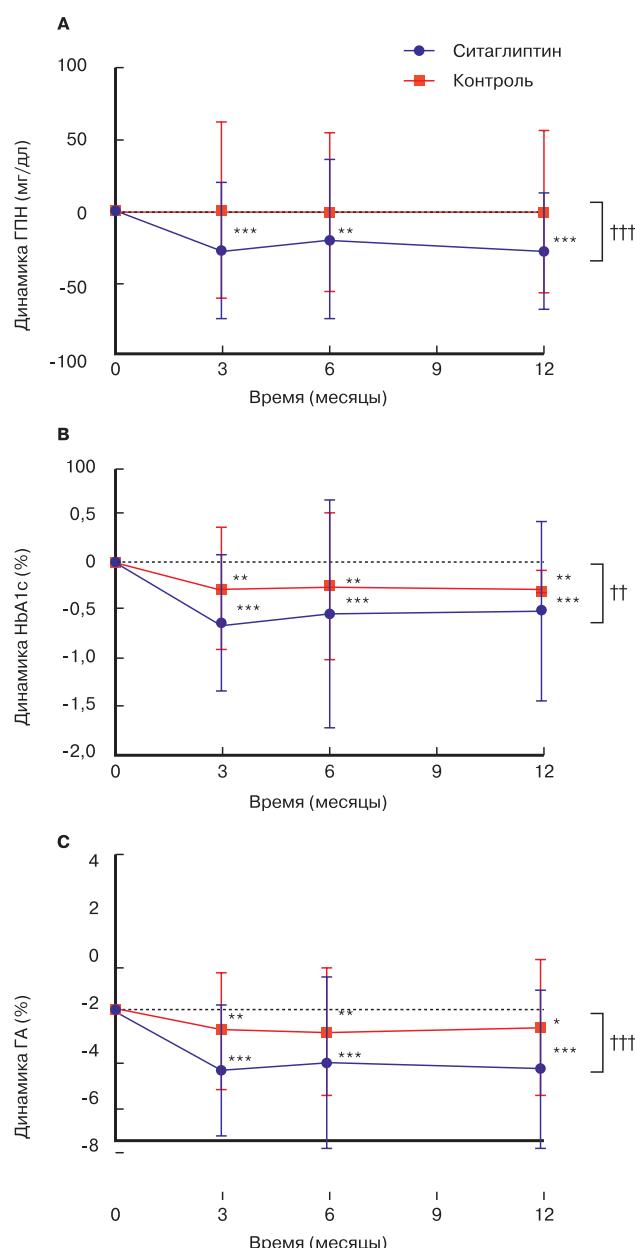


Рисунок 2. Динамика гликемических показателей на фоне терапии ситаглиптином в рандомизированном контролируемом исследовании START-J. На графиках представлены изменения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН, мг/дл) (А), гликированного гемоглобина (HbA1c, %) (В) и гликированного альбумина (ГА, %) (С) относительно исходного уровня в группе ситаглиптина и контрольной группе. Уровни статистической значимости изменений изучавшихся параметров относительно исходных показателей в каждой группе, оцененные с помощью парного t-теста: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Статистическая значимость различий между группами ситаглиптина и контрольной группой, оцененная с помощью анализа модели со смешанными эффектами: † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,001$ [17].

ных исследованиях, обобщивших опыт применения гозоглиптина в условиях реальной клинической практики («ОНИКС» [19] и «ПАЛИТРА» [20]). КИ III и IV фаз, а также неинтенционные наблюдательные исследования были проведены на территории России компанией АО «Фармасинтез». Сводные данные по КИ препарата Сатерекс® (гозоглиптин) приведены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические исследования препарата Сатерекс® (гозоглиптин)

| Клиническое исследование | Препарат сравнения | Число пациентов | Первичная конечная точка эффективности | Результаты | Итог |
|--|------------------------|-----------------|--|---|--|
| SRX-1374-02 Рандомизированное клиническое исследование III фазы: изучение эффективности и безопасности гозоглиптина (Сатерекс®) в качестве монотерапии и в комбинации с метформином по сравнению с вилдаглиптином (Галвус®) в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших лекарственное лечение [21] | Вилдаглиптин (Галвус®) | 299 | Изменение уровня HbA1c на 12-й и 36-й неделе терапии | <ul style="list-style-type: none"> Сатерекс® (гозоглиптин) не уступает препаратуре сравнения Галвус® (вилдаглиптин) как при приеме в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии с метформином. По частоте развития гипогликемий гозоглиптин показал более благоприятные результаты по сравнению с вилдаглиптином | Регистрация в России по двум показаниям (см. выше) |
| SATER-0719 Сравнительное многоцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование IV фазы в параллельных группах: изучение эффективности, безопасности и переносимости гозоглиптина (Сатерекс®) в сравнении с ситаглиптином (Янувия®) [22] | Ситаглиптин (Янувия®) | 120 | Относительное изменение уровня HbA1c через 24 нед. терапии | <ul style="list-style-type: none"> Эффективность препарата Сатерекс® (гозоглиптин) не уступает таковой у препарата Янувия® (ситаглиптина). Профиль безопасности обоих препаратов схожий | Внесение нового показания в инструкцию (см. выше) |
| SATER-0819 Сравнительное многоцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование IV фазы в параллельных группах: оценка эффективности, безопасности и переносимости гозоглиптина (Сатерекс®) 30 мг и ситаглиптина (Янувия®) 100 мг у пациентов с СД2 на фоне приема гликазида [23] | Ситаглиптин (Янувия®) | 120 | Относительное изменение уровня HbA1c спустя 24 нед. терапии | <ul style="list-style-type: none"> Эффективность препарата Сатерекс® (гозоглиптин) не уступает таковой препарата Янувия® (ситаглиптина). Профиль безопасности обоих препаратов схожий | Внесение нового показания в инструкцию (см. выше) |
| Неинтервационное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики (ОНИКС) [19] | - | 1231 | <ul style="list-style-type: none"> Относительное изменение уровня ГПН и ППГ через 6 мес. терапии. Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c | <ul style="list-style-type: none"> Подтверждение гипогликемической эффективности гозоглиптина. Повышение эффективности терапии метформином при добавлении гозоглиптина. Благоприятный профиль безопасности гозоглиптина как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином | Подтверждение эффективности гозоглиптина в условиях реальной клинической практики |
| Неинтервационное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики (ПАЛИТРА) [20] | - | 5741 | <ul style="list-style-type: none"> Динамика уровня HbA1c через 6 мес. терапии. Динамика уровней ГПН и ППГ через 6 мес. терапии. Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c через 6 мес. терапии | <ul style="list-style-type: none"> Подтверждение гипогликемической эффективности гозоглиптина у коморбидных пациентов (СД2 + различные сердечно-сосудистые заболевания). Повышение эффективности терапии метформином при добавлении гозоглиптина. Благоприятный профиль безопасности гозоглиптина как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином | Подтверждение эффективности гозоглиптина в условиях реальной клинической практики у широкого контингента пациентов |

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2 типа; HbA1c – гликированный гемоглобин; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постпрандиональная гликемия.

Результаты описанных выше клинических исследований свидетельствуют, что оригинальный российский препарат полного цикла производства Сатерекс® (гозоглиптин) – эффективный иДПП-4, не уступающий по своему гипогликемическому потенциалу оригинальным препаратам вилдаглиптина и ситаглиптина, а также обладающий сопоставимым с ними профилем безопасности. Он может быть рекомендован к применению пациентам с СД2 как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и инсулином (как в сочетании с метформином, так и без него).

Внегликемический потенциал иДПП-4: фокус на нейропротективные возможности препаратов

Фермент ДПП-4 – интегральный мембранный гликопротеин II типа, который экспрессируется клетками эндотелия сосудов, легких, почек, печени, тонкого кишечника и сердца, а также клетками иммунной системы. Результаты ряда экспериментальных исследований позволяют также рассматривать ДПП-4 как адипокин, продуцируемый дифференцированными адипоцитами и обладающий аутокринными и паракринными эффектами, которые способствуют развитию инсулинерезистентности. В частности, добавление ДПП-4 в культуру клеток жировой ткани, скелетных мышц и гладкомышечных клеток приводило к ослаблению передачи инсулинового сигнала [24]. Наряду с гипогликемическим эффектом, несколько исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что иДПП-4 обладают антиоксидантными, противораковыми и проапоптотическими свойствами, особенно в отношении линий клеток рака поджелудочной железы и толстой кишки (HT-29). Заметные противоопухолевые эффекты предполагают потенциальное применение этой группы препаратов в качестве цитотоксических агентов при различных опухолевых сценариях [25]. Экспериментальные данные указывают на наличие у иДПП-4 дополнительных плейотропных эффектов, которые в совокупности могут способствовать снижению риска развития ССЗ и ХБП. К числу таких эффектов можно также отнести адипопротекцию, нейропротекцию, васкулопротекцию и др. В частности, глиптины способствуют восстановлению эндотелия, предотвращая деградацию фактора, полученного из стромальных клеток-1α (SDF-1α), и тем самым усиливают миграцию эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга в участки эндотелиального повреждения.

Серьезную проблему общественного здравоохранения на фоне возрастания глобальной распространенности СД2 и старения населения представляет собой взаимосвязь между этим заболеванием и когнитивными нарушениями. Накапливающиеся данные говорят в пользу того, что СД2, по некоторым данным, почти в 60% случаев ассоциирован со снижением когнитив-

ных функций в различных доменах, которое может прогрессировать до деменции [20]. Такие нарушения являются результатом сложного взаимодействия между инсулинерезистентностью, хроническим воспалением, сосудистыми повреждениями, микроангиопатией и окислительным стрессом [26]. Прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с СД2 влечет за собой снижение качества жизни, что обусловливает высокий интерес медицинского сообщества к поиску эффективных терапевтических стратегий в этой области, в том числе основанных на плейотропных эффектах современных ССП. Одним из классов ССП, изучавшихся с точки зрения нейропротективных возможностей, стали иДПП-4. Основанием для этого могли послужить полученные сведения о связи повышенной активности фермента ДПП-4 с легкими когнитивными нарушениями у пожилых пациентов с СД2 [27]. При этом ГПП-1 в последнее время рассматривается как важный нейротрофический фактор, предотвращающий нейродегенерацию, по-видимому, за счет долгосрочной потенциации, усиления роста синапсов и стимуляции их образования, аналогично фактору роста нервов [28]. Соответственно иДПП-4, предотвращая деградацию ГПП-1 и ГИП, могут опосредованно способствовать продлению продолжительности жизни нейронов. На молекулярном уровне иДПП-4 оказывают свое благотворное влияние через путь AMPK/mTOR, усиливая нейрональную аутофагию и снижая фосфорилирование тау-белка, а также через подавление глюконеогенеза в печени, снижение инсулинерезистентности и подавление воспаления [29, 30].

Кроме того, в исследованиях было показано уменьшение отложений амилоида при когнитивных расстройствах, связанных с болезнью Альцгеймера, на фоне применения иДПП-4. Доказательная база нейропротективных возможностей препаратов этого класса включает недавний метаанализ 10 исследований с участием 5583 пациентов, который продемонстрировал, что иДПП-4 значимо снижают частоту развития когнитивных нарушений при СД2 (SMD 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,59–1,38) [31]. Выявлена линейная корреляция между когнитивными нарушениями при СД2 и содержанием глюкозы в крови натощак, 2-часовым постпрандиальным уровнем глюкозы и концентрацией HbA1c. Препараты класса иДПП-4 снижали содержание глюкозы в крови натощак (SMD 0,52; 95% ДИ: от -0,68 до -0,37), уровень глюкозы в крови (2hPPG) через 2 ч после еды (SMD 0,82; 95% ДИ: от -1,2 до -0,43) и HbA1c (SMD 0,34; 95% ДИ: от -0,48 до -0,21). Все полученные различия были статистически значимыми ($p < 0,0001$). Также был выполнен подгрупповой анализ влияния лечения различной продолжительности и в разных возрастных группах на когнитивные показатели, уровни глюкозы в крови натощак, HbA1c и глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи. Согласно его результатам, что

пациентов в возрасте от 60 до 70 лет эффективность лечения была выше в течение 0–180 дней [31].

КИ демонстрируют, что прием иДПП-4 вызывает улучшение результатов тестирования по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE) и Инструментальной шкале оценки повседневной активности (IADL), что свидетельствует о наличии у них измеримых когнитивных преимуществ [32]. В частности, у пожилых пациентов с легкими когнитивными нарушениями иДПП-4 способствуют стабилизации когнитивного функционирования за счет снижения гликемической вариабельности. Данные доклинических исследований подтверждают эти выводы, показывают, что такие иДПП-4, как ситаглиптин и вилдаглиптин, улучшают когнитивное поведение и восстанавливают функцию митохондрий нейронов головного мозга в моделях инсулинерезистентных крыс, оказывая защитное действие против снижения когнитивных способностей, связанного с диетой [31]. Наряду с этим установлено, что ситаглиптин способен снижать окислительный стресс и стимулировать нейрогенез в гиппокампе, что имеет важное значение для поддержания когнитивного здоровья. Эти эффекты подкреплены повышением экспрессии генов, участвующих в процессах нейропротекции и синаптической пластиности [33].

Таким образом, приведенные данные убедительно демонстрируют нейропротективный потенциал иДПП-4 при СД2, вследствие чего их применение можно рассматривать как перспективное направление в стратегии профилактики и лечения когнитивных нарушений. Механизмы действия глиптинов, включающие снижение окислительного стресса, стимуляцию нейрогенеза и улучшение митохондриальной функции, оказывают благоприятное воздействие на когнитивное здоровье. Клинические исследования подтверждают эти результаты, показывая улучшение когнитивных показателей и стабилизацию когнитивной функции у пожилых пациентов с легкими когнитивными нарушениями. Снижение гликемической вариабельности, достигаемое с помощью иДПП-4, также представляет важным фактором нейропротекции. Вместе с тем,

несмотря на многообещающие результаты, необходимы дальнейшие масштабные РКИ для более детального изучения долгосрочного влияния иДПП-4 на когнитивные функции и их способности предотвращать прогрессирование когнитивных расстройств до степени деменции.

Заключение

Препараты группы иДПП-4 занимают важное место в арсенале средств для лечения СД2, особенно в контексте комбинированной терапии. Несмотря на разнообразие плейотропных эффектов у других инновационных классов ССП, иДПП-4 сохраняют свою актуальность благодаря благоприятному профилю безопасности, удобству применения и доказанной эффективности в отношении гликемического контроля. Современные алгоритмы лечения СД2 подчеркивают необходимость индивидуализации подхода к выбору терапии, и в этом контексте иДПП-4 могут считаться ценным инструментом для достижения целевых показателей гликемии у широкого круга пациентов. Особенno важный аспект – применение иДПП-4 у пожилых пациентов, где приоритетом является минимизация риска гипогликемии и поддержание качества жизни.

Наряду с управлением гликемией, все больше внимания уделяется плейотропным эффектам иДПП-4, в частности, их потенциальной нейропротективной активности, что открывает новые перспективы для использования этих препаратов в профилактике когнитивных нарушений у пациентов с СД2. При этом необходимы дальнейшие исследования для подтверждения клинической значимости нейропротекции и определения оптимальных стратегий использования глиптинов с целью защиты когнитивных функций.

Таким образом, рациональное применение иДПП-4 в комбинированной терапии СД2 с учетом индивидуальных особенностей больного и последних научных данных позволяет оптимизировать контроль гликемии, снизить риск побочных эффектов и улучшить прогноз для пациентов.

Литература/References

1. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в 2017–2021 гг. В кн.: Сборник тезисов IX (XXVII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. М. 2022.
2. Holst J, Vilsbøll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1–2):127–36. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.012.
3. Drucker DJ. Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation: The 2014 Banting Lecture. *Diabetes.* 2015;64(2):317–26. doi: 10.2337/db14-1514.
4. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open.* 2015;5(2):e005892. doi: 10.1136/bmjjopen-2014-005892.
5. Makrilia K. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: When to select, what to expect. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2720. doi: 10.3390/ijerph16152720.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S158–S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
8. Matthews DR, Paldanis PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
9. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation.* 2019;139(3):351–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352.
10. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155–66. doi: 10.1001/jama.2019.13772. Erratum in: *JAMA.* 2019;322(21):2138. doi: 10.1001/jama.2019.19012.
11. Zannad F, Cannon CP, Cushman WCB et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus

- placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067–76. doi: 10.1016/S0140-6736 (14) 62225-X.
12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
 13. Ziff OJ, Bromage DL, Yellon DM, Davidson SM. Therapeutic strategies utilizing SDF-1 α in ischaemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2018;114(3):358–67. doi: 10.1093/cvr/cvx203.
 14. Саприна Т.В., Файзулина Н.М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы. Сахарный диабет. 2016;19(4):322–330. doi: 10.14341/DM7884.
 15. Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, Gray SL, Larson EB. Glucose levels and risk of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(9):1223–29. doi: 10.1093/gerona/glw024.
 16. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, Tanimura-Inagaki K, Harada T, Sakuma I, Oikawa S; STREAM Study Investigators. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: The STREAM study. *Sci Rep.* 2023;13(1):134. doi: 10.1038/s41598-022-27301-9.
 17. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, Ohsugi M, Kitaoka M, Satoh J et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged \geq 60 years (START-J trial). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(8):1188–92. doi: 10.1111/dom.12933.
 18. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс®. ЛП-№(00130)-RG-(RU). Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_V2.aspx?routingGuid=3a1e5987-d237-4250-887c-7755789f8494 (дата обращения – 24.10.2025).
 19. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гоголиптина. Результаты исследования ОНИКС. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021;10(1):62–69. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69.
 20. Шестакова М.В., Бирюкова Е.В. Практическое применение российского ингибитора ДПП-4 гоголиптина в масштабном наблюдательном исследовании «Палитра». Сахарный диабет. 2024;27(4):347–356. doi: 10.14341/DM13193.
 21. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трахтенберг Ю.А., Востокова Н.В., Караваева О.В., Часовская Т.Е. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гоголиптина в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2016;19 (1):89–96. doi: 10.14341/DM7233.
 22. GRLSBASE. Сравнительное многоцентровое проспективное открытое randomizedное контролируемое в параллельных группах исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости препарата Сатерекс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) в сравнении с препаратом Янувия®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне приема метформина и базального инсулина. Доступ: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/12406> (дата обращения – 24.10.2025).
 23. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011;60(7):1917–25. doi: 10.2337/db10-1707.
 24. Bayanati M, Ismail Mahboubi Rabbani M, Siroos Kabiri S, Mir B, Rezaee E, Tabatabaii SA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A systematic review of structure-activity relationship studies. *Iran J Pharm Res.* 2024;23(1):e151581. doi: 10.5812/ijpr-151581.
 25. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016;39(2):300–7. doi: 10.2337/dc15-1588.
 26. Alkasabera A, Onyali CB, Anim-Koranteng C, Shah HE, Ethirajulu A, Bhawnani N, Mostafa JA. The effect of type-2 diabetes on cognitive status and the role of anti-diabetes medications. *Cureus.* 2021;13(11):e19176. doi: 10.7759/cureus.19176.
 27. Zheng T, Qin L, Chen B, Hu X, Zhang X, Liu Y et al. Association of plasma DPP4 activity with mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes: Results from the GDMD study in China. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1594–601. doi: 10.2337/dc16-0316.
 28. Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: An emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol.* 2012;166(5):1586–99. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x.
 29. Ma N, Liang Y, Yue L, Liu P, Xu Y, Zhu C. The identities of insulin signaling pathway are affected by overexpression of Tau and its phosphorylation form. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:1057281. doi: 10.3389/fnagi.2022.1057281.
 30. Zheng J, Wang Y, Liu Y, Han S, Zhang Y, Luo Y et al. cPKC γ deficiency exacerbates autophagy impairment and hyperphosphorylated tau buildup through the AMPK/mTOR pathway in mice with type 1 diabetes mellitus. *Neurosci Bull.* 2022;38(10):1153–69. doi: 10.1007/s12264-022-00863-4.
 31. Yuan Y, Zhang Y, Lei M, Guo X, Yang X, Ouyang C et al. Effects of DPP4 inhibitors as neuroprotective drug on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *Int J Endocrinol.* 2024;2024:9294113. doi: 10.1155/2024/9294113.
 32. Meng J, Yan R, Zhang C, Bai X, Yang X, Yang Y et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors alleviate cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):219. doi: 10.1186/s12944-023-01985-y.
 33. Gault VA, Lennox R, Flatt PR. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):403–13. doi: 10.1111/dom.12432.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Ушанова Фатима Омариеvna – к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Демидова Татьяна Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Левицкая Анастасия Николаевна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-9430-0391; e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru

*Автор, ответственный за переписку: fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 09.09.2025. Рецензия получена 10.10.2025. Принята к публикации 24.10.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Fatima O. Ushanova – C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Anastasiya N. Levitskaya – assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9430-0391, e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 09.09.2025. Revision Received: 10.10.2025. Accepted: 24.10.2025.