

О ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТАХ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4

ABOUT ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS

**O. Kolesnikov
A. Kolesnikova
Iu. Tarabrina
A. Sineglazova**

Summary. Drugs from the group of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors have an anti-inflammatory effect. It was recorded on models of atherosclerosis, lung and kidney damage, in cell cultures stimulated by lipopolysaccharide. There were decreased levels of proinflammatory cytokines, formation of the M2 macrophage phenotype, a decrease in the number of cells in the tissues, a decrease in edema as well as a decrease in the content of reactive oxygen species and nitric oxide.

Keywords: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, inflammation, macrophage, proinflammatory cytokines, lung, atherosclerosis.

Колесников Олег Леонидович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Южно-Уральский
государственный медицинский университет
Минздрава России (г. Челябинск)
kaf-biol@mail.ru

Колесникова Алла Алексеевна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Южно-Уральский
государственный медицинский университет
Минздрава России (г. Челябинск)
olekol@mail.ru

Тарабрина Юлия Олеговна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Южно-Уральский
государственный медицинский университет
Минздрава России (г. Челябинск)
julikol@mail.ru

Синеглазова Альбина Владимировна

Д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Казанский
государственный медицинский университет
Минздрава России (г. Казань)
sineglazovaav@mail.ru

Аннотация. Препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 обладают противовоспалительным действием. Оно зафиксировано на моделях атеросклероза, повреждения легких и почек, в культурах клеток, стимулированных липополисахаридом. Отмечались снижение уровней провоспалительных цитокинов, формирование фенотипа макрофагов M2, снижение количества клеток в тканях, уменьшение отека, а также уменьшение содержания активных форм кислорода и оксида азота.

Ключевые слова: ингибитор дипептидилпептидазы 4, воспаление, макрофаг, провоспалительные цитокины, легкие, атеросклероз.

В 1966 году был описан кластер дифференцировки, получивший название CD26. Было установлено, что CD26 является ферментом с активностью дипептидилпептидазы 4 (ДПП4) [1]. CD26 представляет собой трансмембранный интегральный белок массой 110 кДа и имеет разнообразные биологические функции [2, 3]. ДПП4 расщепляет полипептиды, содержащие на NH₂ конце пролин или аланин. Субстратами для ДПП-4 являются разнообразные пептиды, в том числе ряд хемокинов, пептидные гормоны, нейропептиды [4, 5]. Также в жидкостях организма присутствует растворимая форма CD26, которая формируется из внеклеточного фрагмента и сохраняет активность ДПП4 [6, 7].

Экспрессия CD26 была обнаружена в легких, печени, головном мозге, эндотелии, сердце, тонком кишечнике,

костном мозге, почках, скелетных мышцах, плаценте, поджелудочной железе, лимфоцитах, стволовых и эпителиальных клетках [1, 8, 9, 10, 11]. Обращает на себя внимание тот факт, что экспрессия CD26 возрастает в активированных Т-клетках, В-клетках и натуральных киллерах [12]. В легких здоровых людей CD26 экспрессируется главным образом на альвеолярных клетках I и II типов, альвеолярных макрофагах, сосудистом эндотелии и плевральном мезотелии [13].

Ингибиторы ДПП4 (ИДПП4) снижают скорость расщепления инкретинов (глюкагоноподобный пептид-1 и желудочный ингибиторный полипептид), продлевают их биологическую активность, и, в результате, способствуют секреции инсулина и снижают секрецию глюкагона [14, 15, 16]. В настоящее время ИДПП4 широко

применяются в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) [17, 18, 19].

Настоящий обзор посвящен описанию влияния ИДПП4 на процесс воспаления.

В работе Újhelyi J. и соавторов (2014) использовали классические модели для оценки противовоспалительной активности исследуемых веществ: отек уха, вызванный горчичным маслом, и аккумуляция нейтрофилов. ИДПП4 ситаглиптин и вилдаглиптин проявили достоверные противовоспалительные эффекты: подавляли отек и уменьшали накопление нейтрофилов [20].

Ряд работ посвящен оценке воспаления в легких. В этих исследованиях повреждение легких вызывали интратрахеальным введением подопытным мышам липополисахарида (ЛПС). В исследовании Zhou J. и соавт. (2021) после применения ЛПС обнаружили повышенную активность миелопероксидазы, увеличенное количество лейкоцитов и нейтрофилов, возрастание выработки провоспалительных факторов, таких как фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и ИЛ-6. Также зафиксировали легочный интерстициальный отек и большое количество эритроцитов и лейкоцитов в альвеолах. Указанные сдвиги достоверно и значительно уменьшались при использовании ИДПП4 трелаглиптина [21]. В эксперименте других исследователей было обнаружено, что ЛПС достоверно увеличивал активность ДПП4 в сыворотке крови, а ситаглиптин дозозависимо подавлял активность этого фермента. После применения ЛПС в бронхоальвеолярном смыве возросли концентрация белков, общее количество клеток и уровень ИЛ-6. ИДПП4 ситаглиптин достоверно уменьшал перечисленные признаки поражения легких. Изучение срезов легких показало, что ЛПС вызывал инфильтрацию тканей клетками, утолщение стенок альвеол, отек и кровоизлияния. Лечение ситаглиптином снижало гистологические признаки повреждения легких [22]. Кроме того, на 28 день после введения ЛПС в ткани легких фиксировали типичные признаки воспаления и интерстициальный фиброз. При этом увеличивалось количество эндотелиальных клеток, экспрессирующих α -гладкомышечный актин. Все эти изменения достоверно уменьшались при использовании ИДПП4 вилдаглиптина [23]. Jungraithmayr W. и соавторы (2010) исследовали действие необратимого ингибитора ДПП-4 (бис(4-ацетамидофенил) 1-(s)-пролилпирролидин-2(r, s)-фосфонат) на модели пересадки легких. Лечение указанным веществом уменьшало инфильтрацию трансплантата нейтрофилами и увеличивало экспрессию вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в трансплантате. Авторы указали, что ВИП способен ингибировать нейтрофильную инфильтрацию тканей [24].

Рассмотрим работы, связанные с повреждением почек. Крысам вводили ОХ-7 (мышинные моноклональные IgG против Thy-1.1), которые вызывали развитие недиабетического гломерулонефрита. Алоглиптин и анаглиптин достоверно снижали содержание CD68-позитивных воспалительных макрофагов в почках [25].

У самцов крыс линии Long Evans хирургически производили односторонний стеноз почечной артерии. У крыс со стенозом почечной артерии отмечали признаки оксидативного стресса — в плазме повышались уровни малонового диальдегида, NO и продуктов окисления белков. Использование ситаглиптина приводило к нормализации этих показателей. Операция также индуцировала в почках и сердце увеличение активности миелопероксидазы, фиброз и клеточную инфильтрацию. Эти признаки воспаления достоверно ослаблились при лечении ИДПП4 ситаглиптином [26].

Препарат для химиотерапии доксорубицин обладает мультиорганной токсичностью. Крысы получали доксорубицин, часть животных одновременно получала саксаглиптин или вилдаглиптин. У животных после использования доксорубицина в почках обнаружили повышение маркеров воспаления (ФНО- α , ИЛ-1 β , инфламмосомы NLRP3, активности индуцибельной NO-синтетазы). При использовании ИДПП4 саксаглиптина и вилдаглиптина отмечали ослабление всех перечисленных выше воспалительных сдвигов [27].

Iwakura T. и соавторы (2019) использовали цисплатин — это алкилирующий агент для химиотерапии опухолей, который может вызывать острое повреждение почек. ИДПП4 тенелиглиптин ослаблял повреждение почек, вызванное цисплатином и ускорял восстановление почек, усиливая пролиферацию выживших эпителиальных клеток в проксимальных канальцах. В качестве противовоспалительного эффекта тенелиглиптина отмечали подавление экспрессии ФНО- α в почках и дифференцировку макрофагов (МФ) в направлении фенотипа M2 [28]. Здесь уместно упомянуть, что фенотип M1 формируется под влиянием интерферона- γ , ЛПС и ФНО. Среди главных задач этих МФ — стимуляция воспаления и уничтожение микроорганизмов. МФ с фенотипом M1 способны секретировать провоспалительные цитокины, вырабатывать свободные радикалы азота и кислорода, угнетать адаптивный иммунный ответ. Фенотип M2 возникает при стимуляции клеток интерлейкинами, иммунными комплексами и т.д. Эти клетки способны подавлять воспалительный процесс [29].

В настоящее время атеросклероз рассматривают как системное воспалительное заболевание [30, 31]. В ряде экспериментов использовали мышей, дефицит-

ных по аполипопротеину Е. Животные получали анаглиптин. Исследователи наблюдали достоверное снижение накопления моноцитов и макрофагов в сосудистой стенке и уменьшение содержания гладкомышечных клеток в области бляшки. *In vitro* в культуре гладкомышечных клеток ДПП4 усиливала пролиферацию, а анаглиптин подавлял размножение клеток [32].

В работе Terasaki M. и соавторов (2012) мышей содержали на атерогенной диете и применяли аналог вилдаглиптина (PKF275-055). ИДПП4 достоверно подавлял атеросклеротическое повреждение аорты, уменьшал количество атеросклеротических бляшек и на 30–40% уменьшал количество макрофагов в стенке аорты. Количество пенистых клеток среди перитонеальных макрофагов сокращалось в среднем на 40% [33]. Nishida S. и соавторы (2020) содержали животных на диете с высоким содержанием жира. В группе животных, получавших ИДПП4 линаглиптин, в аорте было выше количество макрофагов с фенотипом M2, а также увеличались уровни мРНК маркеров фенотипа M2. Линаглиптин также уменьшал размеры атеросклеротических повреждений в сосудах мышей. При изучении макрофагов, выделенных из костного мозга и стимулированных ЛПС и интерфероном- γ обнаружили снижение уровня мРНК маркеров фенотипа M2. Линаглиптин предотвращал указанные сдвиги [34].

Рассмотрим эксперименты, выполненные *in vitro*. В нескольких работах использована линия МФ RAW264.7. Ikeda T. и соавторы (2017) стимулировали клетки ЛПС и вносили в среду ИДПП4 анаглиптин, который достоверно уменьшал выработку ФНО- α , ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP1) [35]. В другом исследовании клетки RAW264.7 также стимулировали ЛПС. Наблюдалось увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтетазы, активацию пути, связанного с нуклеарным фактором κ B (NF- κ B) и возрастание выработки NO и провоспалительных цитокинов. Видаглиптин подавлял все сдвиги, вызванные ЛПС [36]. Shinjo T. и соавторы (2015) отмечали повышение экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов при обработке клеток ЛПС. Этот эффект подавлялся при инкубации клеток с ИДПП4 анаглиптином. Также снижалась активность промотора NF- κ B. [37]. Аналогичный эффект анаглиптина в отношении экспрессии генов провоспалительных цитокинов был отмечен при изучении линии адипоцитов 3T3-L1, стимулированных ЛПС [37].

Известно, что окисленные липопротеиды низкой плотности (ox-LDL), действуя *in vitro* на культуру клеток THP-1, вызывают появление биомаркеров, указывающих на оксидативный стресс и воспаление [38]. Линию моноцитов THP-1 обрабатывали форбол-мири-

стат-ацетатом для формирования пенистых клеток. Затем в культуру клеток добавляли ox-LDL в присутствии или отсутствии ИДПП4 линаглиптина. Обработка линаглиптином достоверно уменьшала продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-1 β) и активных форм кислорода (АФК), вызванных ox-LDL. Кроме того, линаглиптин ослаблял накопление липидов в клетках и экспрессию скавенджеров (CD36 и LOX-1). Авторы делают вывод, что ИДПП4 подавляет функции макрофагов [39].

Yamadera S. и соавторы (2018) изучали влияние линаглиптина на линию человеческих моноцитов U937. С помощью форбол-миристат ацетата вызывали дифференцировку клеток в макрофаги. Затем клетки 1 час содержали в среде с линаглиптином и вносили ЛПС или ИЛ-1 β . Стимуляция ЛПС значительно увеличивала выработку ИЛ-6 и ФНО- α . ИДПП4 подавлял указанный эффект. При этом ИЛ-1 β активизировал экспрессию только ИЛ-6. В этом случае влияния ИДПП4 не было зафиксировано [40].

Кардиомиоциты (клетки линии H9c2) стимулировали ЛПС. В результате увеличились уровни ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , возросла экспрессия циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтетазы и ядерная транслокация NF- κ B. Обработка ситаглиптином уменьшала уровни мРНК ИЛ-6, циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтетазы и NF- κ B в клетках H9c2. ИДПП4 также подавлял выработку ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β [41].

Клетки линии H9c2 обрабатывали доксорубицином. Отмечали сверхэкспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и MCP-1), активацию сигнального пути, связанного с нуклеарным фактором κ B и повышенную выработку АФК. ИДПП4 тенеглиптин защищал клетки от повреждающего действия доксорубицина путем подавления воспаления, о чем свидетельствовали снижение уровней цитокинов и супрессия активации NF- κ B [42].

Провоспалительные цитокины индуцируют прикрепление моноцитов к клеткам эндотелия, что является важным событием в развитии атеросклероза. Изучали культуру эндотелиальных клеток аорты человека, которую инкубировали в присутствии ИЛ-1 β . Трелаглиптин подавлял экспрессию воспалительных хемокинов (MCP-1 и CXCL-1) и ИЛ-6. Кроме того, ИДПП4 подавлял экспрессию молекул адгезии (VCAM-1 и ICAM-1). Авторы считают, что трелаглиптин блокирует активацию сигнального пути, связанного с NF- κ B [43].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о наличии противовоспалительного действия у препаратов из группы ИДПП4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ohnuma K. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function / K. Ohnuma, N. Takahashi, T. Yamochi [et al.] // *Front. Biosci.* — 2008. — Vol. 13. — P. 2299–2310. DOI: 10.2741/2844.
2. Ansorge S. Novel aspects of cellular action of dipeptidyl peptidase IV/CD26 / S. Ansorge, K. Nordhoff, U. Bank [et al.] // *Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 392, N3. — P. 153–168. DOI: 10.1515/BC.2011.008.
3. Aytac U. CD26/dipeptidyl peptidase IV: a regulator of immune function and a potential molecular target for therapy / U. Aytac, N.H. Dang // *Curr. Drug. Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* — 2004. — Vol. 4, N1. — P. 11–18. DOI: 10.2174/1568008043340035.
4. Lambeir A.M. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV / A.M. Lambeir, C. Durinx, S. Scharpé, I. De Meester // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 2003. — Vol. 40. — P. 209–294. DOI:10.1080/713609354.
5. De Meester I. CD26, let it cut or cut it down / I. De Meester, S. Korom, J. Van Damme, S. Scharpé // *Immunol. Today.* — 1999. — Vol. 20, N8. — P. 367–375. DOI: 10.1016/s0167-5699(99)01486-3.
6. Casrouge A. Lymphocytes are a major source of circulating soluble dipeptidyl peptidase 4 / A. Casrouge, A.V. Sauer, R. Barreira da Silva [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2018. — Vol. 194, N2. — P. 166–179. DOI: 10.1111/cei.13163.
7. Durinx C. Molecular characterization of dipeptidyl peptidase activity in serum: soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV is responsible for the release of X-Pro dipeptides / C. Durinx, A.M. Lambeir, E. Bosmans [et al.] // *Eur. J. Biochem.* — 2000. — Vol. 267, N17. — P. 5608–5613. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01634.x.
8. Abbott C.A. Genomic organization, exact localization, and tissue expression of the human CD26 (dipeptidyl peptidase IV) gene / C.A. Abbott, E. Baker, G.R. Sutherland, G.W. McCaughan // *Immunogenetics.* — 1994. — Vol. 40. P. 331–338.
9. Stange T. Immunoelectron microscopic demonstration of the membrane proteases aminopeptidase N/CD13 and dipeptidyl peptidase IV/CD26 in normal and neoplastic renal parenchymal tissues and cells / T. Stange, U. Kettmann, H.J. Holzhausen // *Eur. J. Histochem.* — 2000. — Vol. 44. — P. 157–164.
10. Thul P.J. A subcellular map of the human proteome / P.J. Thul, L. Åkesson, M. Wiking [et al.] // *Science.* — 2017. — Vol. 356 (6340). — Article ID: eaal3321. DOI: 10.1126/science.aal3321.
11. Waumans Y. The Dipeptidyl Peptidase Family, Prolyl Oligopeptidase, and Prolyl Carboxypeptidase in the Immune System and Inflammatory Disease, Including Atherosclerosis / Y. Waumans, L. Baerts, K. Kehoe [et al.] // *Front. Immunol.* — 2015. — Vol. 6. — Article ID:387. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00387.
12. Fan H. Dipeptidyl peptidase IV/CD26 in T cell activation, cytokine secretion and immunoglobulin production / H. Fan, S. Yan, S. Stehling [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2003. — Vol. 524. — P. 165–174. DOI: 10.1007/0-306-47920-6_20.
13. Meyerholz D.K. Dipeptidyl peptidase 4 distribution in the human respiratory tract: implications for the middle east respiratory syndrome / D.K. Meyerholz, A.M. Lambert, P.B. McCray // *Am. J. Pathol.* — 2016. — Vol. 186. — P. 78–86. DOI:10.1016/j.ajpath.2015.09.014.
14. Drucker D.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action / D.J. Drucker // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1335–1343. DOI:10.2337/dc07-0228.
15. Li N. Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus / N. Li, L.-J. Wang, B. Jiang [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2018. — Vol. 151. — P. 145–157. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.03.041.
16. Sesti G. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus / G. Sesti, A. Avogaro, S. Belcastro [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2019. — Vol. 56, N6. — P. 605–617. DOI: 10.1007/s00592-018-1271-3.
17. Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect / K. Makrilakis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2019. — Vol 16, N15. — Article ID: 2720. DOI: 10.3390/ijerph16152720.
18. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus / C.F. Deacon // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2020. — Vol. 16, N11. — P. 642–653. DOI: 10.1038/s41574-020-0399-8.
19. Subrahmanyam N.A. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors / N.A. Subrahmanyam, R.M. Koshy, K. Jacob, J.M. Pappachan // *Curr. Drug Saf.* — 2021. — Vol. 16, N2. — P. 154–164. DOI: 10.2174/1574886315999200819150544.
20. Újhelyi J. Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of sitagliptin and vildagliptin in mice / J. Újhelyi, Z. Újhelyi, A. Szalai [et al.] // *Regul. Pept.* — 2014. — Vol. 194–195. — P. 23–9. DOI: 10.1016/j.regpep.2014.09.006.
21. Zhou J. Trelagliptin Alleviates Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Acute Lung Injury Mice / J. Zhou, Z. Peng, J. Wang // *Inflammation.* — 2021. — Vol. 44, N4. — P. 1507–1517. DOI: 10.1007/s10753-021-01435-w.
22. Kawasaki T. DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice / T. Kawasaki, W. Chen, Y.M. Htwe [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2018. — Vol. 315, N5. — P. L834–L845. DOI: 10.1152/ajplung.00031.2018.
23. Suzuki T. Vildagliptin ameliorates pulmonary fibrosis in lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition / T. Suzuki, Y. Tada, S. Gladson [et al.] // *Respir. Res.* — 2017. — Vol. 18, N1. — Article ID: 177. DOI: 10.1186/s12931-017-0660-4.
24. Jungraithmayr W. Inhibition of CD26/DPP IV attenuates ischemia/reperfusion injury in orthotopic mouse lung transplants: the pivotal role of vasoactive intestinal peptide / W. Jungraithmayr, I. De Meester, V. Matheeußen [et al.] // *Peptides.* — 2010. — Vol. 31, N4. — P. 585–591. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.12.012.
25. Higashijima Y. Anti-inflammatory role of DPP-4 inhibitors in a nondiabetic model of glomerular injury / Y. Higashijima, T. Tanaka, J. Yamaguchi [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2015. — Vol. 308, N8. — P. F878–887. DOI: 10.1152/ajprenal.00590.2014.
26. Alam Md.A. DPP-4 inhibitor sitagliptin prevents inflammation and oxidative stress of heart and kidney in two kidney and one clip (2K1C) rats / Md.A. Alam, M.R.H. Chowdhury, P. Jain [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2015. — Vol. 7. — Article ID: 107. DOI: 10.1186/s13098-015-0095-3.

27. Mostafa R.E. Anti-inflammatory effects of saxagliptin and vildagliptin against doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: attenuation of NLRP3 inflammasome up-regulation and tubulo-interstitial injury / R.E. Mostafa, A.H. Morsi, G.F. Asaad // *Res. Pharm. Sci.* — 2021. — Vol. 16, N5. — P. 547–558. DOI: 10.4103/1735–5362.323920.
28. Iwakura T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin accelerates recovery from cisplatin-induced acute kidney injury by attenuating inflammation and promoting tubular regeneration / T. Iwakura, Z. Zhao, J.A. Marschner [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2019. — Vol. 34, N10. — P.: 1669–1680. DOI: 10.1093/ndt/gfy397.
29. Сарсенбаева Н.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н.Н. Сарсенбаева, ЮВ. Пономарева, М.Н. Милякова // *Гены и клетки.* — 2016. — Т. XI, № 1. — С. 9–17.
30. Шевченко О.Л. Атеросклероз как системное воспалительное заболевание с волнообразной и генерализованной активностью процесса / О.Л. Шевченко, О.Ф. Природова // *Вестник РГМУ.* — 2010. — № 1. — С. 28–33.
31. Руф Р.Р. Роль воспаления в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых событий / Р.Р. Руф // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2015. — № 6. — С. 23–29.
32. Ervinna N. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice / N. Ervinna, T. Mita, E. Yasunari [et al.] // *Endocrinology.* — 2013. — Vol. 154, N3. — P. 1260–1270. DOI: 10.1210/en.2012–1855.
33. Terasaki M. Effects of PKF275–055, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-null mice / M. Terasaki, M. Nagashima, T. Watanabe [et al.] // *Metabolism.* — 2012. — Vol. 61, N7. — P. 974–977. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.11.011.
34. Nishida S. Inhibition of inflammation-mediated DPP-4 expression by linagliptin increases M2 macrophages in atherosclerotic lesions / S. Nishida, T. Matsumura, T. Senokuchi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2020. — Vol. 524, N1. — P. 8–15. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.01.027.
35. Ikedo T. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Anagliptin Prevents Intracranial Aneurysm Growth by Suppressing Macrophage Infiltration and Activation / T. Ikedo, M. Minami, H. Kataoka [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2017. — Vol. 6, N6. — Article ID: e004777. DOI: 10.1161/JAHA.116.004777.
36. Lee D.-S. Soluble DPP-4 up-regulates toll-like receptors and augments inflammatory reactions, which are ameliorated by vildagliptin or mannose-6-phosphate / D.-S. Lee, E.-S. Lee, Md.M. Alam [et al.] // *Metabolism.* — 2016. — Vol. 65, N2. — P.: 89–101. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.002.
37. Shinjo T. DPP-IV inhibitor anagliptin exerts anti-inflammatory effects on macrophages, adipocytes, and mouse livers by suppressing NF- κ B activation / T. Shinjo, Y. Nakatsu, M. Iwashita [et al.] // *Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 309, N3. — P. E214–E223. DOI: 10.1152/ajpendo.00553.2014.
38. Lara-Guzmán O.J. Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages / O.J. Lara-Guzmán, Á. Gil-Izquierdo, S. Medina [et al.] // *Redox. Biol.* — 2018. — Vol. 15. — P. 1–11. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.017.
39. Wang H. DPP-4 Inhibitor Linagliptin Ameliorates Oxidized LDL-Induced THP-1 Macrophage Foam Cell Formation and Inflammation / H. Wang, Y. Li, X. Zhang [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2020. — Vol. 14. — P. 3929–3940. DOI: 10.2147/DDDT.S249846.
40. Yamadera S. Linagliptin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in human U937 monocytes / S. Yamadera, Y. Nakamura, M. Inagaki [et al.] // *Inflamm. Regen.* — 2018. — Vol. 38. — Article ID: 13. DOI: 10.1186/s41232–018–0071-z.
41. Lin C.-H. Sitagliptin attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated cardiomyocytes via nuclear factor- κ B pathway inhibition / C.-H. Lin, C.-C. Lin // *Exp. Ther. Med.* — 2016. — Vol. 11, N6. — P. 2609–2615. DOI: 10.3892/etm.2016.3255.
42. Peng W. Teneligliptin prevents doxorubicin-induced inflammation and apoptosis in H9c2 cells / W. Peng, D. Rao, M. Zhang [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2020. — Vol. 683. — Article ID: 108238. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108238.
43. Meng J. The dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor trelagliptin inhibits IL-1 β -induced endothelial inflammation and monocytes attachment / J. Meng, W. Zhang, C. Wang [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* — 2020. — Vol. 89, Pt. B. — Article ID: 106996. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106996.

© Колесников Олег Леонидович (kaf-biol@mail.ru), Колесникова Алла Алексеевна (olekol@mail.ru),
Тарабрина Юлия Олеговна (julikol@mail.ru), Синеглазова Альбина Владимировна (sineglazovaav@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»