

# Лептин и полиморфизм гена его рецептора как мишень для фармакотерапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких

Ю.А. Сорокина<sup>1</sup>, О.В. Занозина<sup>1,2✉</sup>, zwx2@mail.ru, Е.В. Макарова<sup>1</sup>, С.Г. Сальцев<sup>1</sup>, Г.Н. Варварина<sup>1</sup>, Л.В. Ловцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

<sup>2</sup> Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

## Резюме

Сочетанная патология представляет трудноразрешимую проблему для рациональной фармакотерапии ввиду полиорганности повреждений. Необходимость воздействия одновременно на несколько звеньев целого ряда патогенетических процессов приводит к полипрагмазии, которая со временем становится менее эффективной, токсичной и неприемлемой на том или ином этапе течения болезней. Для коморбидных пациентов с длительно текущим сахарным диабетом 2-го типа вопросы межлекарственных взаимодействий так же актуальны, как и подбор оптимальной сахароснижающей терапии. Настоящий обзор ставит перед собой цель определить возможности оптимизировать лекарственную терапию при коморбидной патологии для увеличения эффективности фармакотерапии, улучшения прогнозов и исходов сопутствующих заболеваний, а также замедлить прогрессирование одного или сочетанных заболеваний. Одним из способов индивидуализации фармакотерапии видится определение полиморфных генов, которые будут ответственны не только за предрасположенность к заболеванию, но и за формирование фармакологического ответа на назначенную фармакотерапию, определяя, таким образом, эффективность медикаментозной терапии. Представляет интерес в качестве объединяющей патологии, вносящей вклад как в развитие заболеваний (ХОБЛ и СД 2-го типа), так и потенциально формирующей фармакологический ответ на назначенную медикаментозную терапию, такой пептидный гормон, как лептин и рецепторы к нему в различных тканях. Полиморфизм генов определяет развитие таких патологий, как резистентность к лептину и инсулину, которые, в свою очередь, являются мишенью многих сахароснижающих препаратов. В обзоре предложены потенциальные ассоциации и направления для исследований в области фармакогенетики лекарственных препаратов, применяемых для лечения коморбидных пациентов. Своевременное выявление мутации генов, вовлеченных в общий патогенез СД 2-го типа и ХОБЛ будет способствовать формированию наиболее индивидуализированного фармакотерапевтического контроля как одного, так и другого заболевания.

**Ключевые слова:** лептин, сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ, полиморфизм генов, фармакотерапия, эффективность, персонализированная медицина

**Для цитирования:** Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Макарова Е.В., Сальцев С.Г., Варварина Г.Н., Ловцова Л.В. Лептин и полиморфизм гена его рецептора как мишень для фармакотерапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет.* 2021;(7):88–94. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-88-94.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Leptin and its receptor gene polymorphism as a target for pharmacotherapy in T2DM and COPD

Yulia A. Sorokina<sup>1</sup>, Olga V. Zanozina<sup>1,2✉</sup>, zwx2@mail.ru, Ekaterina V. Makarova<sup>1</sup>, Sergey G. Salcev<sup>1</sup>, Galina N. Varvarina<sup>1</sup>, Lyubov V. Lovtsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

## Abstract

Combined pathology is a real problem for rational pharmacotherapy due to multiple organ damage. The need to affect simultaneously several pathogenesis processes leads to polypharmacy that can appear to be less effective, toxic and unacceptable in some time. For comorbid patients with long-term ongoing type 2 diabetes mellitus (T2DM), the problem of drug interactions is as relevant as the selection of optimal hypoglycemic therapy. This review aims to identify opportunities to optimize drug therapy in comorbid pathology to increase the effectiveness of pharmacotherapy, improve the prognosis and outcomes of concomitant diseases, and slow the progression of one or a combination of diseases. One of the ways to individualize pharmacotherapy is to identify polymorphic genes that can account not only to the predisposition to the disease, but also to the formation of a pharmacological response, thus determining the effectiveness of drug therapy. A peptide hormone leptin along with its receptors in various tissues could be the milestone of unifying pathology that contributes both to the development of diseases – chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and T2DM. This modality potentially forms the pharmacological response to prescribed

drug therapy of such. Gene polymorphism determines the development of pathologies such as leptin and insulin resistance. These deteriorations are in turn likely to be the targets of many oral antidiabetic drugs. The review suggests potential associations and directions for research in the field of pharmacogenetics of drugs used for the treatment of comorbid patients. The duly identified mutations involved in the general pathogenesis of type 2 diabetes and COPD will account to the approach toward tailored medicine and contribute to proper control of both diseases.

**Keywords:** leptin, T2DM, COPD, gene polymorphism, pharmacotherapy, effectiveness, personalized medicine

**For citation:** Sorokina Y.A., Zanozina O.V., Makarova E.V., Salcev S.G., Varvarina G.N., Lovtsova L.V. Leptin and its receptor gene polymorphism as a target for pharmacotherapy in T2DM and COPD. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):88–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-88-94.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Коморбидная патология зачастую представляет трудноразрешимую проблему для рациональной фармакотерапии ввиду полиорганности повреждений. Необходимость воздействия одновременно на несколько звеньев целого ряда патогенетических процессов приводит к полипрагмазии, которая со временем становится менее эффективной, токсичной и неприемлемой на том или ином этапе течения болезней. Для коморбидных пациентов с длительно текущим сахарным диабетом (СД) 2-го типа вопросы межлекарственных взаимодействий так же актуальны, как и подбор оптимальной сахароснижающей терапии. Исследования показали, что наиболее высоким потенциалом межлекарственного взаимодействия как на фармакокинетическом, так и на фармакодинамическом уровнях обладают нестероидные противовоспалительные средства, противосудорожные, антиинфекционные средства, и, что самое главное, препараты для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы [1].

Сахарный диабет приобрел статус неинфекционной эпидемии: каждый пятый человек населения Земли старше 65 лет страдает от СД 2-го типа<sup>1</sup>. ХОБЛ чаще встречается среди пожилых людей (в возрасте 65 лет и старше). Инициатива по изучению бремени обструктивной болезни легких (The Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Initiative) оценила распространенность ХОБЛ второй степени и выше в мировой популяции на уровне  $10,1 \pm 4,8\%$ <sup>2</sup>. Сопутствующие заболевания имеются у части пациентов с ХОБЛ, причем более 80% пациентов с ХОБЛ имеют, по крайней мере, одно сопутствующее хроническое заболевание [2, 3].

У больных с сочетанной патологией (ХОБЛ и СД 2-го типа) отмечаются более выраженные клинические проявления дыхательных нарушений: у таких пациентов более выражена одышка, быстрее прогрессирует гипоксемия, требуется в акте дыхания участие вспомогательной мускулатуры. Лицам, страдающим одновременно ХОБЛ и СД 2-го типа, рекомендуют уделять особое внимание фармакотерапии ввиду возможных плейотропных эффектов лекарственных препаратов [4]. Так, например,

в одном из исследований выявлено, что смертность от заболеваний респираторного тракта больных с сахарным диабетом 2-го типа ниже среди пациентов, принимающих метформин. Исследователи связывают данный феномен с противовоспалительным и антиоксидантным эффектом препарата [5].

Появилась необходимость выявить общие компоненты двух патологий – ХОБЛ и СД 2-го типа для определения потенциальных мишеней лекарственных препаратов, которые могли бы одновременно воздействовать на общие патогенетические звенья коморбидной патологии. Клинически схожие фенотипы пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа и ХОБЛ, создали предпосылки к определению генетически детерминированных мутаций, которые формируют тот или иной фенотип течения заболеваний.

Наличие мутаций способствует более быстрому прогрессированию заболеваний, тяжелым исходам и осложнениям [6]. Своевременное выявление мутаций генов, вовлеченных в общий патогенез СД 2-го типа и ХОБЛ, будет способствовать формированию наиболее индивидуализированного фармакотерапевтического контроля как одного, так и другого заболевания. Определение совокупности мутаций, ассоциированных с тяжелым течением и быстрым прогрессированием коморбидной патологии, среди населения позволит выявить группы риска пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и/или бронхообструктивным заболеванием. Это позволит персонализировать и при необходимости интенсифицировать лекарственную терапию.

В настоящее время проводится множество исследований, посвященных поиску ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов с риском развития того или иного заболевания. Благодаря быстрому внедрению инновационных технологий и совершенствованию метода ПЦР (полимеразной цепной реакции) в реальном времени подобные исследования стали общедоступны и внедряются в общеклиническую практику. Отдельный интерес представляют фармакогенетические исследования, посвященные выявлению генов, ответственных за формирование фармакологического ответа на проводимую терапию, дезинтоксикационную функцию организма и индивидуальную переносимость лекарственного препарата. В большинстве случаев исследования направлены на изучение мутации гена лекарственной мишени или, например, цитохрома, участвующего в лекарствен-

<sup>1</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium; 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

<sup>2</sup> 2020 GLOBAL strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf).

ных превращениях. Данный подход небезосновательно эффективен и имеет высокую клиническую ценность при строго дифференцированном заболевании или состоянии, генетически детерминированном немногочисленными мутациями. Так, ярким примером фармакогенетического типирования для персонализации фармакотерапии является определение ОНП гена для индивидуального дозирования варфарина [7], статинов [8], противоопухолевых препаратов [9, 10].

Однако у большинства хронических заболеваний не определена строго генетически детерминированная природа, и течение таких болезней объясняется полигенностью патогенетических процессов, которые, в свою очередь, могут формировать клинический тип патологических проявлений. Значительный вклад вносят индивидуальные особенности организма пациента, особенно при сочетанной патологии [6, 11]. Более того, сочетания мутаций генов извращают фармакологические эффекты от назначенной лекарственной терапии либо приводят к абсолютной ее неэффективности. Тем не менее не так много генетических вариантов, обнаруженных на данный момент, которые бы могли быть рекомендованы к рутинному определению с целью персонализации фармакотерапии [12], т. к. вклад одного ОНП, особенно при коморбидной патологии, достаточно трудно оценить.

Известно, что так называемая усредненная «неэффективность» назначенной фармакотерапии при многих социально значимых хронических неинфекционных заболеваниях может достигать 75%. Например, от 10 до 30% пациентов имеют вариабельность фармакологического ответа на антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы), до 50% пациентов по-разному отвечают на прием антидепрессантов. Неадекватная эффективность препаратов, применяемых при бронхо-обструктивных патологиях и сахарном диабете 2-го типа достигает 40% [13–15]. А при сочетании этих двух патологий эффекты от назначенной фармакотерапии могут быть непредсказуемы.

Поэтому появляется необходимость комплексной оценки вклада мутаций генов-мишеней для лекарственного воздействия, которые могут быть вовлечены в патогенетический процесс ХОБЛ и СД 2-го типа.

## ЛЕПТИН И ЕГО СВЯЗУЮЩАЯ РОЛЬ МЕЖДУ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Лептин – это гормон жировой ткани, обеспечивающий регуляцию энергетических, нейроэндокринных и метаболических процессов организма. Он служит клинико-лабораторным маркером риска СД 2-го типа [16, 17] и ишемической болезни сердца [18]. Однако у подавляющего большинства пациентов с ожирением имеется переизбыток лептина на фоне невосприимчивости к его действию – лептинорезистентность. Лептинорезистентность, в т. ч. и за счет мутации рецептора к лептину, и повышение уровня лептина могут вносить вклад как зависимый от СД 2-го типа, так и независимый в функционирование

дыхательной системы. Лептинорезистентность как таковая приводит к дисбалансу в системе нейтрофильной эластазы и альфа-1-антитрипсина, что приводит к прогрессированию ХОБЛ [18]. Так, было показано, что уровень лептина обратно пропорционален ОФВ1 (объему форсированного выдоха за 1 сек) при ХОБЛ [19].

Возрастает интерес к функционированию рецепторов к лептину именно в легочной ткани. Лептин осуществляет свою биологическую функцию путем связывания с рецептором лептина, присутствующим во многих тканях, в т. ч. и в легочном эпителии. Лептин главным образом секретируется адипоцитами, но также экспрессируется в альвеолярных макрофагах и эпителии легочной ткани [20, 21]. В то время как лептин первоначально был идентифицирован как сигнальная молекула насыщения, регулирующая потребление пищи и расход энергии [22, 23], сегодня он рассматривается как плюрипотентный белок, который участвует в широком спектре функций организма, включая воспалительную реакцию и ангиогенез. Например, было показано, что лептин индуцирует цитокиновую продукцию моноцитов/макрофагов и увеличивает цитотоксичность естественных киллеров. Лептин может играть роль в системном воспалении при ХОБЛ. При обострении воспаления уровень лептина в сыворотке крови повышен, что аналогично изменениям провоспалительных цитокинов. Установлено, что бронхиальная экспрессия лептина увеличивается при ХОБЛ, а легочный эпителий и содержит активный рецептор лептина. В свете последних событий эпидемии SARS-nCov-2019 была выдвинута теория о том, что уровень лептина у пациентов с ковидной пневмонией и ожирением является прогностическим фактором. Лептин может быть связующим звеном между ожирением и его высокой распространенностью как сопутствующей патологией инфекции SARS-nCoV-2019 [24]. Тем более, что одной из самой распространенной сопутствующей патологией при ковидной пневмонии были ХОБЛ и СД [25].

У лиц с ХОБЛ и ожирением, которое зачастую ассоциировано с СД 2-го типа, повышен уровень лептина и С-реактивного белка. С-реактивный белок способен блокировать рецепторы лептина, формируя «порочный круг». Поэтому целесообразно снижать уровень лептина как провоспалительного цитокина, влияя на лептинорезистентность с целью ограничения системного воспаления [26].

Системное воспаление определяет клиническую картину у больных, страдающих ХОБЛ и СД 2-го типа. ХОБЛ на фоне СД 2-го типа протекает тяжелее: признаки дыхательной недостаточности более выражены, чаще наблюдаются обострения, значительно падает качество жизни [27].

У коморбидных пациентов изменения в балансе между лептином и противовоспалительными цитокинами носят более стойкий и выраженный характер. Диабетическая микроангиопатия, как осложнение СД 2-го типа, у больных ХОБЛ затрагивает и легочные сосуды мелкого калибра, что играет роль в прогрессиру-

вании ХОБЛ. СД 2-го типа также ассоциируется с редукцией функции легких, что приводит к прогрессированию ХОБЛ.

Как недостаток, так и избыток лептина на фоне неправильно функционирующего рецептора к гомону могут повлиять на течение заболеваний и эффективность фармакотерапии. Так, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) гена рецептора к лептину *LEPR* Arg223Gln (rs1137101) ассоциированы с измененной чувствительностью к лептину как на фоне недостатка, так и избытка гормона. ОНП в гене рецептора лептина (*LEPR*) связаны со снижением объема форсированного выдоха за 1 сек (ФОВ1) у больных ХОБЛ, что указывает на то, что полиморфизмы гена рецептора лептина могут быть связаны с недостаточным контролем бронхообструктивных заболеваний [28].

Основная идея проведенных исследований – выявить мутацию гена – предиктора развития заболевания. Однако имеющийся полиморфизм, и тем более в сочетании с мутациями других генов-рецепторов или ферментов, может формировать не только фенотип течения болезни, но и фенотип фармакологического ответа на проводимую фармакотерапию [29].

Низкая чувствительность к лептину на фоне инсулинорезистентности (ИР) может служить также мишенью для фармакокоррекции при ХОБЛ. Так, например, при исследовании ИР у пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ отмечена наиболее высокая адипокиновая (повышение концентрации лептина и резистина на фоне снижения уровня адипонектина и мутации лептин-связывающего рецептора) и цитокиновая (повышение концентрации медиаторов воспаления) активность жировой ткани, что свидетельствует о лептинорезистентности и ее, вероятно, ключевой роли во взаимовлиянии уже трех коморбидных состояний. Коморбидный вариант гипертензии и ХОБЛ характеризуется повышением уровня свободного лептина, резистина и снижения содержания адипонектина, дисфункции лептин-связывающего рецептора, а также высоким уровнем медиаторов воспаления (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-18) [30].

Определение генного полиморфизма, влияющего на чувствительность к терапии у больных ХОБЛ, будет способствовать развитию персонализированной медицины. Так, определение генного полиморфизма адренокортикотропного гормона было использовано для диагностики тяжелой формы дефицита адренокортикотропного гормона, что позволило успешно провести интенсивную терапию, отличающуюся от лечения других пациентов с ХОБЛ. Также было обнаружено, что генные полиморфизмы способствуют формированию индивидуальных различий в реакции на сигаретный дым, что могло бы привести к более целенаправленным действиям против курения. Весьма перспективно изучение и использование генных полиморфизмов: может быть использовано с целью прогнозирования исходов заболевания и формирования осложнений. Более того, чрезвычайно важно идентифицировать и оценить роль полиморфизма генов – конкретных биомаркеров для отслеживания

и определения биологических эффектов генетических факторов [31].

На этом данные об исследованиях ассоциаций эффективности лекарственной терапии ХОБЛ заканчиваются.

## БИОМАРКЕРЫ – ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

При исследовании вклада полиморфных генов при оценке эффективности сахароснижающей терапии в основном сделан акцент на мутации генов, участие которых в патогенезе СД 2-го типа доказано с большой долей вероятности. Так, например, полиморфизм гена *PPARG* Prol2Ala ответственен за высокую эффективность влияния росиглитазона на гликемический контроль. Существует предположение, что *GLP-1R* ген T149M, который отвечает за эффект естественного ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида-1 – основного из инкретинов), вносит вклад в ответ на применение экзогенных агонистов ГПП-1 [32], а консорциум по фармакогенетике метформина (Metformin Genetics (MetGen)) сообщило о влиянии мутации гена *SLC2A2* (ответственный за облегченный транспорт глюкозы) на фармакологический ответ при применении метформина [33].

В настоящий момент начинают проводить исследования для создания определенного паттерна течения заболевания с помощью ОНП-генов [34, 35]. Так, в одном из исследований было выявлено, что при наличии Т-аллеля у полиморфизма гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* (C3435T) отличаются профили глюкозы натощак и результаты оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Также было обнаружено, что уровень лептина значимо выше у пациентов с сочетанной патологией, но независимо от генотипа [36].

Результаты трансляционных исследований также подтверждают наличие общих патогенетических путей у ХОБЛ и СД 2-го типа и, как следствие, существование биомаркеров, которые могут быть использованы в оценке эффективности и персонализации фармакотерапии при коморбидной патологии [37–39].

Существует необходимость в обнаружении специфичных, но в то же время интегральных маркеров – показателей прогрессирования патологии, глубины повреждений с целью прогнозирования исходов как одного, так и сопутствующих заболеваний, а также оценки эффективности и персонализации фармакотерапии. Так, например, исследователи предложили использовать молекулу галектина-3 (относится к семейству  $\beta$ -галактозидсвязывающих протеинов) [40] для обширнейшего спектра заболеваний. Однако такой профиль данного биомаркера затрудняет оценку воздействия медицинского вмешательства (фармакотерапии) и определенной патологии. Исследования, изучающие влияние, например, метформина на уровень лептина и экспрессию гена рецепторов к нему, ограничены экспериментальными данными, которые тем не менее свидетельствуют о положительном влиянии препарата [41] даже при легочной гипертензии [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, формирование «фенотипа провала» и «фенотипа ответа» на фармакотерапию при коморбидной патологии является способом индивидуализации лекарственных назначений [43], снижения токсичности полипрагмазии при коморбидных патологиях (ХОБЛ и СД 2-го типа).

Проводимые исследования в области изучения генетически детерминированных факторов риска и предрасположенности к СД 2-го типа и бронхообструктивным заболеваниям имеют значительные ограничения, и совсем небольшое количество исследований посвящено влиянию полиморфных генов на эффективность назначенной фармакотерапии. Тем не менее формирование «фенотипов ответа» и «фенотипов провала» пациен-

тов с коморбидной патологией является крайне перспективным и оправданным. Такой подход позволит спрогнозировать эффективность медикаментозной терапии у данного больного и избежать последствий терапевтической стратегии «лечения до неудачи», когда недостаточный контроль заболеваний приводит к ухудшению состояния пациента, и это регистрируется уже *post factum*. Это, в свою очередь, может привести к необходимости интенсификации терапии, что иногда бывает невозможным ввиду плохой переносимости лекарственных препаратов, возрастных особенностей и глубоких структурно-функциональных изменений, наступивших вследствие прогрессирования заболеваний.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2021

Принята в печать / Accepted 21.02.2021

## Список литературы

1. Демидова Т.Ю. Лечение больных сахарным диабетом 2 типа и коморбидными заболеваниями. Что необходимо знать практикующему врачу? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;10(11): 123–126. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/1d2/123-126.pdf>.
2. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):575–591. doi: 10.1055/s-0035-1556063.
3. Recio Iglesias J., Díez-Manglano J., López García F., Díaz Peromingo J.A., Almagro P., Varela Aguilar J.M. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1015–1037. doi: 10.2147/COPD.S242009.
4. Rogliani P., Ora J., Di Daniele N., Lauro D. Pleiotropic Effects of Hypoglycemic Agents: Implications in Asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:34–38. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.002.
5. Mendy A., Gopal R., Alcorn J.F., Forno E. Reduced Mortality from Lower Respiratory Tract Disease in Adult Diabetic Patients Treated with Metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646–651. doi: 10.1111/resp.13486.
6. Hasanzad M., Sarhangi N., Aghaei Meybodi H.R., Nikfar S., Khatami F., Larijani B. Precision Medicine in Non Communicable Diseases. *Int J Mol Cell Med*. 2019;8(1 Suppl.):1–18. doi: 10.22088/IJMCMBUMS.8.2.1.
7. Kaye J.B., Schultz L.E., Steiner H.E., Kittles R.A., Cavallari L.H., Karnes J.H. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1150–1163. doi: 10.1002/phar.1982.
8. Božina N., Vrkić Kirhmajer M., Šimičević L., Ganoci L., Mirošević Skvrce N., Klarica Domjanović I., Mercep I. Use of Pharmacogenomics in Elderly Patients Treated for Cardiovascular Diseases. *Croat Med J*. 2020;61(2):147–158. doi: 10.3325/cmj.2020.61.147.
9. Hertz D.L., Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs. *Annu Rev Med*. 2015;66:65–81. doi: 10.1146/annurev-med-053013-053944.
10. Bertholée D., Maring J.G., van Kuilenburg A.B. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):317–337. doi: 10.1007/s40262-016-0450-z.
11. Aghaei Meybodi H.R., Hasanzad M., Larijani B. Path to Personalized Medicine for Type 2 Diabetes Mellitus: Reality and Hope. *Acta Med Iran*. 2017;55(3):166–174. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6214>.
12. Singh D.B. The Impact of Pharmacogenomics in Personalized Medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2020;171:369–394. doi: 10.1007/10\_2019\_110.
13. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical Application of Pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001;7(5):201–204. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01986-4.
14. Mirsadeghi S., Larijani B. Personalized Medicine: Pharmacogenomics and Drug Development. *Acta Med Iran*. 2017;55(3):150–165. Available at: <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6211>.
15. Zhang G., Nebert D.W. Personalized Medicine: Genetic Risk Prediction of Drug Response. *Pharmacol Ther*. 2017;175:75–90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.036.
16. Salazar J., Chávez-Castillo M., Rojas J., Ortega A., Nava M., Pérez J. et al. Is "Leptin Resistance" Another Key Resistance to Manage Type 2 Diabetes? *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(7):733–749. doi: 10.2174/1573399816666191230111838.
17. Qadir M.I., Ahmed Z. Lep Expression and Its Role in Obesity and Type-2 Diabetes. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(1):47–51. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019386.
18. Vavruč C., Länne T., Fredrikson M., Lindström T., Östgren C.J., Nystrom F.H. Serum Leptin Levels Are Independently Related to the Incidence of Ischemic Heart Disease in a Prospective Study of Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:62. doi: 10.1186/s12933-015-0208-1.
19. Oh Y.M., Jeong B.H., Woo S.Y., Kim S.Y., Kim H., Lee J.H. et al. Association of Plasma Adipokines with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity And progression. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1005–1012. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-005OC.
20. Jutant E.M., Tu L., Humbert M., Guignabert C., Huertas A. The Thousand Faces of Leptin in the Lung. *Chest*. 2021;159(1):239–248. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.075.
21. Ubags N.D., Stapleton R.D., Vernooy J.H., Burg E., Bement J., Hayes C.M. et al. Hyperleptinemia Is Associated with Impaired Pulmonary Host Defense. *JCI Insight*. 2016;1(8):e82101. doi: 10.1172/jci.insight.82101.
22. Rehman K., Akash M.S.H., Alina Z. Leptin: A New Therapeutic Target for Treatment of Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(7):5016–5027. doi: 10.1002/jcb.26580.
23. Friedman J. The Long Road to Leptin. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4727–4734. doi: 10.1172/JCI91578.
24. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the Most Common Comorbidity in SARS-CoV-2: Is Leptin the Link? *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(9):1810–1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5.
25. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
26. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:381–397. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_16.
27. Ho T.W., Huang C.T., Ruan S.Y., Tsai Y.J., Lai F., Yu C.J. Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease – The Impact on Mortality. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175794. doi: 10.1371/journal.pone.0175794.
28. Van den Borst B., Souren N.Y., Loos R.J., Paulussen A.D., Derom C., Schols A.M. et al. Genetics of Maximally Attained Lung Function: A Role for Leptin? *Respir Med*. 2012;106(2):235–242. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.001.
29. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты пероральной сахароснижающей терапии. Фенотипы «ответа» и «провала». *Медицинский совет*. 2015;(8):82–85. doi: 10.21518/2079-701X-2015-8-82-85.
30. Герасименко О.Н., Сухатерина Н.А., Шлагин И.С. Роль адипоциткинов в комплексной оценке пищевого статуса при сочетании артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Вопросы питания*. 2017;86(4):29–36. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00057.
31. Wu X., Yuan B., López E., Bai C., Wang X. Gene Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cell Mol Med*. 2014;18(1):15–26. doi: 10.2147/COPD.S134161.
32. Florez J.C. Pharmacogenetics in Type 2 Diabetes: Precision Medicine or Discovery Tool? *Diabetologia*. 2017;60(5):800–807. doi: 10.1007/s00125-017-4227-1.
33. Zhou K., Yee S.W., Seiser E.L., van Leeuwen N., Tavendale R., Bennett A.J. et al. Variation in the Glucose Transporter Gene SLC2A2 Is Associated with Glycemic Response to Metformin. *Nat Genet*. 2016;48(9):1055–1059. doi: 10.1038/ng.3632.

34. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, Reeve N.F., Guyatt A.L., Jackson V.E. et al. Genetic Landscape of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identifies Heterogeneous Cell-Type and Phenotype Associations. *Nat Genet.* 2019;51(3):494–505. doi: 10.1038/s41588-018-0342-2.
35. Martin R.J., Bel E.H., Pavord I.D., Price D., Reddel H.K. Defining Severe Obstructive Lung Disease in the Biologic Era: An Endotype-Based Approach. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1900108. doi: 10.1183/13993003.00108-2019.
36. Chernetska N.V., Stupnytska H.Y., Fediv O.I. The Role of MDR1 (C3435T) Gene Polymorphism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Life.* 2020;13(3):349–355. doi: 10.25122/jml-2020-0139.
37. Prokić I., Lahousse L., de Vries M., Liu J., Kalooja M., Vonk J.M. et al. A Cross-Omics Integrative Study of Metabolic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):193. doi: 10.1186/s12890-020-01222-7.
38. Kolahian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic Lung Disease: Fact or Fiction? *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(3):303–319. doi: 10.1007/s11154-019-09516-w.
39. Franssen F.M., Alter P., Bar N., Benedikter B.J., Iurato S., Maier D. et al. Personalized Medicine for Patients with COPD: Where Are We? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1465–1484. doi: 10.2147/COPD.S175706.
40. Sciacchitano S., Lavra L., Morgante A., Olivieri A., Magi F., De Francesco G.P. et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379.
41. Derkach K., Zakharova I., Zorina I., Bakhtyukov A., Romanova I., Bayunova L. et al. The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0213779. doi: 10.1371/journal.pone.0213779.
42. Wang L., Halliday G., Huot J.R., Satoh T., Baust J.J., Fisher A. et al. Treatment with Treprostinil and Metformin Normalizes Hyperglycemia and Improves Cardiac Function in Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(6):1543–1558. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313883.
43. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001.
1. Demidova T.Yu. Patient Management with Type 2 Diabetes Mellitus and Comorbid Diseases. Tips the Practitioner Should Know. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review.* 2019;10(11):123–126. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/1d2/123-126.pdf>.
2. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(4):575–591. doi: 10.1055/s-0035-1556063.
3. Recio Iglesias J., Díez-Manglano J., López García F., Díaz Peromingo J.A., Almagro P., Varela Aguilar J.M. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1015–1037. doi: 10.2147/COPD.S242009.
4. Rogliani P., Ora J., Di Daniele N., Lauro D. Pleiotropic Effects of Hypoglycemic Agents: Implications in Asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:34–38. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.002.
5. Mendy A., Gopal R., Alcorn J.F., Forno E. Reduced Mortality from Lower Respiratory Tract Disease in Adult Diabetic Patients Treated with Metformin. *Respirology.* 2019;24(7):646–651. doi: 10.1111/resp.13486.
6. Hasanazad M., Sarhangi N., Aghaei Meybodi H.R., Nikfar S., Khatami F., Larijani B. Precision Medicine in Non Communicable Diseases. *Int J Mol Cell Med.* 2019;8(1 Suppl):1–18. doi: 10.22088/IJMCMBUMS.8.2.1.
7. Kaye J.B., Schultz L.E., Steiner H.E., Kittles R.A., Cavallari L.H., Karnes J.H. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1150–1163. doi: 10.1002/phar.1982.
8. Božina N., Vrkić Kirhmajer M., Šimičević L., Ganoci L., Mirošević Skvrce N., Klarica Domjanović I., Mercep I. Use of Pharmacogenomics in Elderly Patients Treated for Cardiovascular Diseases. *Croat Med J.* 2020;61(2):147–158. doi: 10.3325/cmj.2020.61.147.
9. Hertz D.L., Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs. *Annu Rev Med.* 2015;66:65–81. doi: 10.1146/annurev-med-053013-053944.
10. Bertholee D., Maring J.G., van Kuilenburg A.B. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(4):317–337. doi: 10.1007/s40262-016-0450-z.
11. Aghaei Meybodi H.R., Hasanazad M., Larijani B. Path to Personalized Medicine for Type 2 Diabetes Mellitus: Reality and Hope. *Acta Med Iran.* 2017;55(3):166–174. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6214>.
12. Singh D.B. The Impact of Pharmacogenomics in Personalized Medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2020;171:369–394. doi: 10.1007/10\_2019\_110.
13. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical Application of Pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201–204. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01986-4.
14. Mirsadeghi S., Larijani B. Personalized Medicine: Pharmacogenomics and Drug Development. *Acta Med Iran.* 2017;55(3):150–165. Available at: <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6211>.
15. Zhang G., Nebert D.W. Personalized Medicine: Genetic Risk Prediction of Drug Response. *Pharmacol Ther.* 2017;175:75–90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.036.
16. Salazar J., Chávez-Castillo M., Rojas J., Ortega A., Nava M., Pérez J. et al. Is "Leptin Resistance" Another Key Resistance to Manage Type 2 Diabetes? *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(7):733–749. doi: 10.2174/1573399816666191230111838.
17. Qadir M.I., Ahmed Z. Lep Expression and Its Role in Obesity and Type-2 Diabetes. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017;27(1):47–51. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019386.
18. Vavrch C., Länne T., Fredrikson M., Lindström T., Östgren C.J., Nystrom F.H. Serum Leptin Levels Are Independently Related to the Incidence of Ischemic Heart Disease in a Prospective Study of Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:62. doi: 10.1186/s12933-015-0208-1.
19. Oh Y.M., Jeong B.H., Woo S.Y., Kim S.Y., Kim H., Lee J.H. et al. Association of Plasma Adipokines with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity And progression. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(7):1005–1012. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-005OC.
20. Jutant E.M., Tu L., Humbert M., Guignabert C., Huertas A. The Thousand Faces of Leptin in the Lung. *Chest.* 2021;159(1):239–248. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.075.
21. Ubags N.D., Stapleton R.D., Vernooij J.H., Burg E., Bement J., Hayes C.M. et al. Hyperleptinemia Is Associated with Impaired Pulmonary Host Defense. *JCI Insight.* 2016;1(8):e82101. doi: 10.1172/jci.insight.82101.
22. Rehman K., Akash M.S.H., Alina Z. Leptin: A New Therapeutic Target for Treatment of Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):5016–5027. doi: 10.1002/jcb.26580.
23. Friedman J. The Long Road to Leptin. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4727–4734. doi: 10.1172/JCI91578.
24. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the Most Common Comorbidity in SARS-CoV-2: Is Leptin the Link? *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1810–1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5.
25. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
26. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:381–397. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_16.
27. Ho T.W., Huang C.T., Ruan S.Y., Tsai Y.J., Lai F., Yu C.J. Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease – The Impact on Mortality. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175794. doi: 10.1371/journal.pone.0175794.
28. Van den Borst B., Souren N.Y., Loos R.J., Paulussen A.D., Derom C., Schols A.M. et al. Genetics of Maximally Attained Lung Function: A Role for Leptin? *Respir Med.* 2012;106(2):235–242. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.001.
29. Sorokina Y.A. Pharmacogenetic Aspects of Oral Hypoglycemic Therapy. Response and Failure Phenotypes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(8):82–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-8-82-85.
30. Gerasimenko O.N., Sukhaterina N.A., Shpagin I.S. Role of Adipocytokines in the Integrated Assessment of Nutritional Status of Patients with a Combination of Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2017;86(4):29–36. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2017-00057.
31. Wu X., Yuan B., López E., Bai C., Wang X. Gene Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cell Mol Med.* 2014;18(1):15–26. doi: 10.2147/COPD.S134161.
32. Florez J.C. Pharmacogenetics in Type 2 Diabetes: Precision Medicine or Discovery Tool? *Diabetologia.* 2017;60(5):800–807. doi: 10.1007/s00125-017-4227-1.
33. Zhou K., Yee S.W., Seiser E.L., van Leeuwen N., Tavendale R., Bennett A.J. et al. Variation in the Glucose Transporter Gene SLC2A2 Is Associated with Glycemic Response to Metformin. *Nat Genet.* 2016;48(9):1055–1059. doi: 10.1038/ng.3632.

## References

34. Sakornsakolpat P., Prokopenko D., Lamontagne M., Reeve N.F., Guyatt A.L., Jackson V.E. et al. Genetic Landscape of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identifies Heterogeneous Cell-Type and Phenotype Associations. *Nat Genet.* 2019;51(3):494–505. doi: 10.1038/s41588-018-0342-2.
35. Martin R.J., Bel E.H., Pavord I.D., Price D., Reddel H.K. Defining Severe Obstructive Lung Disease in the Biologic Era: An Endotype-Based Approach. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1900108. doi: 10.1183/13993003.00108-2019.
36. Chernetska N.V., Stupnytska H.Y., Fediv O.I. The Role of MDR1 (C3435T) Gene Polymorphism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Life.* 2020;13(3):349–355. doi: 10.25122/jml-2020-0139.
37. Prokić I., Lahousse L., de Vries M., Liu J., Kalaoja M., Vonk J.M. et al. A Cross-Omics Integrative Study of Metabolic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):193. doi: 10.1186/s12890-020-01222-7.
38. Kolahian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic Lung Disease: Fact or Fiction? *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(3):303–319. doi: 10.1007/s11154-019-09516-w.
39. Franssen F.M., Alter P., Bar N., Benedikter B.J., Iurato S., Maier D. et al. Personalized Medicine for Patients with COPD: Where Are We? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1465–1484. doi: 10.2147/COPD.S175706.
40. Sciacchitano S., Lavra L., Morgante A., Olivieri A., Magi F., De Francesco G.P. et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379.
41. Derkach K., Zakharova I., Zorina I., Bakhtyukov A., Romanova I., Bayunova L. et al. The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0213779. doi: 10.1371/journal.pone.0213779.
42. Wang L., Halliday G., Huot J.R., Satoh T., Baust J.J., Fisher A. et al. Treatment with Treprostinil and Metformin Normalizes Hyperglycemia and Improves Cardiac Function in Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(6):1543–1558. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313883.
43. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001.

### Вклад авторов

Концепция статьи – Занозина О.В.

Написание текста – Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В.

Обзор литературы – Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Варварина Г.Н.

Анализ материала – Сальцев С.Г., Макарова Е.В.

### Contribution of authors

Concept of the article – Olga V. Zanozina

Text development – Yulia A. Sorokina, Lyubov V. Lovtsova

Literature review – Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina, Galina N. Varvarina

Material analysis – Sergey G. Salcev, Ekaterina V. Makarova

### Информация об авторах:

**Сорокина Юлия Андреевна**, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0001-8430-237X; zwx@inbox.ru

**Занозина Ольга Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением эндокринологии, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; профессор кафедры госпитальной терапии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-1830-3600; zwx2@mail.ru

**Макарова Екатерина Вадимовна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-4394-0687

**Сальцев Сергей Григорьевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, ORCID: 0000-0001-8616-1662

**Варварина Галина Николаевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-4572-8671

**Ловцова Любовь Валерьевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1; ORCID: 0000-0003-1480-183X

### Information about the authors:

**Yulia A. Sorokina**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0001-8430-237X; zwx@inbox.ru

**Olga V. Zanozina**, Dr. Sci. (Med.), Head of Endocrinology Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; Professor of Department of Hospital Therapy, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0003-1830-3600; zwx2@mail.ru

**Ekaterina V. Makarova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0003-4394-0687

**Sergey G. Salcev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0001-8616-1662

**Galina N. Varvarina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0003-4572-8671

**Lyubov V. Lovtsova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0003-1480-183X