

А.А. Спасов, В.И. Петров, Н.И. Чепляева, К.В. Ленская

Волгоградский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа

В обзоре проанализированы литературные данные о поиске новых препаратов для лечения сахарного диабета, направленных на коррекцию трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии: дисфункции β-клеток, периферической инсулинорезистентности, избыточной продукции глюкозы печенью.

Ключевые слова: сахарный диабет, антидиабетические препараты.

Введение

Несмотря на достижение значительных успехов в области диабетологии, сахарный диабет (СД) остается одной из значимых медико-социальных проблем в мире, что обусловлено его высокой распространенностью, тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией и смертностью больных. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, смертность от СД составляет 6,7 случаев, а инвалидизация по причине СД наступает в 2,1 случаев на 100 тыс. населения [1].

Принимая во внимание гетерогенность СД 2-го типа, необходимо отметить, что развитие патологии имеет фазный характер. Многие исследователи полагают, что резистентность периферических тканей к инсулину является первичным дефектом в патогенезе СД 2-го типа, который вызывает компенсаторное усиление секреции инсулина клетками островков Лангерганса [2]. В норме β-клетки быстро адаптируются к снижению чувствительности к инсулину на уровне печени или периферических тканей, повышая секрецию инсулина и предотвращая развитие гипергликемии натощак [3]. В случаях недостаточности синтеза и секреции β-клетками инсулина, необходимого для преодоления инсулинорезистентности, сначала развивается нарушение толерантности к глюкозе (преддиабет), а затем, при нарастании дефекта, манифестирует и диабет. Чаще всего СД диагностируют при сохранении

инсулиносекреторной функции менее чем на 20%. Одними из важных факторов в прогрессировании дисфункции β-клеток являются глюкозо- и липотоксичность, которые приводят как к количественным, так и к качественным дефектам, что выражается в снижении или полном отсутствии первой фазы секреции инсулина, нарушении пульсирующей секреции инсулина и конверсии проинсулина в инсулин [3, 4].

Следует отметить, что за последние 20 лет формулировка целей лечения СД претерпела значительные изменения. Если до недавнего времени целью терапии было лишь устранение симптомов гипергликемии, то в настоящее время адекватная рациональная фармакологическая коррекция данной патологии направлена на протекцию β-клеток поджелудочной железы от истощения, поддержание оптимального баланса глюкозы, предотвращение развития макро- и микрососудистых осложнений [1, 5]. Препараты для лечения СД 2-го типа представлены следующими группами: секретогены инсулина — производные сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид); постприандиальные регуляторы секреции инсулина (репаглинид и натеглинид), бигуаниды (метформин); сенситайзеры инсулина (росиглитазон, пиоглитазон); инкретиномиметики (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин) [6]. Следует отметить, что монотерапия одним из антидиабетических препаратов эффективна лишь непродолжительное время, в дальнейшем возникает необходимость

43

A.A. Spasov, V.I. Petrov, N.I. Chepljaeva, K.V. Lenskaja

Volgograd State Medical University, Russian Federation

Fundamental Bases of Search of Medicines for Therapy of a Diabetes Mellitus Type 2

In the presented review the data on searching for new drugs for diabetes mellitus treatment are analyzed. These drugs are used for metabolic disorder correction leading to hyperglycemia: β-cells dysfunction, peripheral insulin resistance, increased hepatic glucose output.

Key words: diabetes mellitus, antidiabetic agents.

назначения 2 или более препаратов. Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия на ранних и последующих этапах заболевания позволяет достичь и сохранить адекватный уровень глюкозы и предупреждает развитие острых и поздних осложнений заболевания. Комбинированные схемы лечения увеличивают эффективность терапии, а также уменьшают дозу каждого из препаратов и тем самым снижают до минимума выраженность побочных эффектов [7].

Современный уровень научных исследований этиологии и патогенеза СД позволяет находить новые мишени для антидиабетических соединений и создавать новые классы препаратов для пероральной сахароснижающей терапии. Следует отметить разнонаправленность поиска лекарственных средств и условно выделить 4 основных направления: нормализацию биологического действия инсулина и устранение инсулинорезистентности, восстановление физиологической секреции инсулина, снижение продукции глюкозы печенью и раннюю профилактику осложнений СД.

Нормализация механизмов биологического действия инсулина и снижение инсулиновой резистентности

44

С учетом того, что инсулинорезистентность является одним из ведущих, а по мнению большинства исследователей, и первичным дефектом при СД, активно ведется поиск высокоэффективных препаратов для коррекции данного фактора в патогенезе СД 2-го типа [8]. Снижение инсулинорезистентности периферических тканей возможно посредством модуляции активности рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR), одного из регуляторов метаболизма углеводов, жиров и белков [9]. Первым препаратом данной группы, допущенным к применению в качестве антидиабетического средства, был синтезированный в 1983 г. троглитазон, однако в 2000 г. его использование было запрещено из-за высокой гепатотоксичности метаболита. После проведения дополнительных исследований специфической токсичности препаратов была подтверждена безопасность применения всей группы [8]. Кроме того, по данным ретроспективного исследования установлено, что применение росиглитазона увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности. На основании этого FDA ограничило, а ЕМА временно запретило применение данного препарата до выяснения, у каких групп пациентов польза от препарата перевешивает потенциальный вред [10]. III фазу клинических испытаний проходят частичный агонист PPAR- γ балаглитазон и полный агонист ривоглитазон [11]. Соединения, мишенями которых являются α - и γ -PPAR, имеют комбинированную активность препаратов группы тиазолидиндионов и фибратов, поэтому представляют интерес для поиска новых антидиабетических средств с гиполипидемическими свойствами [12]. Среди данной новой группы веществ выделяют производные тиазолидиндионов (DRF-2189, KRP-297) и вещества, не являющиеся по химической структуре тиазолидиндионами: ITT-501, BSM-298585 (мураглитазар), AZ-242 (тесаглитазар), NNC 61-0029 или (-)DRF2725 (рагаглитазар), GI262570 (фарглитазар), LY519818 (навелгитазар) [11].

Физиологическая регуляция действия инсулина контролируется посредством баланса между фосфорилированием и дефосфорилированием инсулинового рецептора. Протеинтирозинфосфатаза 1В (PTP1B) — первый фермент из группы протеинтирозинфосфатаз, у кото-

рого была обнаружена способность дефосфорилировать инсулиновый рецептор и свойства регулятора инсулинового сигнального пути по принципу отрицательной обратной связи [12]. У нокаутных по PTP1B мышей фиксируется усиление фосфорилирования рецептора и повышение чувствительности скелетных мышц и печени к гормону [13].

Блокирование данного фермента является оптимальной мишенью для поиска препаратов для лечения СД 2-го типа и ожирения. Учитывая результаты многочисленных исследований, среди ингибиторов данного белка выделяют 4 основных группы низкомолекулярных соединений: диформителенфосфонаты, производные 2-карбометоксibenзойной кислоты, 2-оксалиламинобензойной кислоты, липофильные соединения [14, 15]. Однако на данном этапе ведутся исследования только по молекулярному конструированию и докингу высокоселективных ингибиторов PTP1B, и не решена проблема, касающаяся создания соединений, доступных для перорального введения [16, 17].

В качестве мишени для действия препаратов рассматривается и β_3 -адренорецептор, селективная стимуляция которого приводит к усилению липолиза, а следовательно, к усилению потребления энергии в скелетных мышцах и жировой ткани [18]. В качестве модуляторов β_3 -рецептора исследуют соединения под шифрами «SR-58611» и «ТАК-677» [18, 19]. Соединение «ТАК-677» в настоящее время проходит клинические испытания [20].

В ходе многочисленных исследований установлено, что ряд неорганических соединений, а именно соли ванадия, селена, хрома, марганца, молибдена и вольфрама, имитируют эффекты инсулина [21, 22]. Однако особый интерес у исследователей вызывает применение антидиабетических препаратов на основе неорганических и органических солей ванадия. Инсулиноподобный эффект соединений ванадия связан с ингибированием протеинтирозинфосфатаз — ферментов, дефосфорилирующих остатки фосфотирозина в белках и пептидах и играющих ключевую роль в передаче инсулинового сигнала [21]. Следует отметить, что неорганические соли ванадия плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, поэтому с целью улучшения абсорбции, терапевтической безопасности и эффективности были синтезированы различные органические соединения ванадия. Так, комплексы на основе мальтола и этилмальтола, бис-(мальтолато)-оксованадий и бис-(этилмальтолато)-оксованадий, имеют требуемую промежуточную стабильность для пролекарства. Бис-(этилмальтолато)-оксованадий (АКР-020) прошел I и II фазы клинических испытаний [22].

Восстановление физиологических механизмов секреции инсулина

Следует отметить, что не менее важную роль в патогенезе СД играет снижение секреции инсулина, связанное с прогрессирующим снижением функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, сопутствующее развитию инсулинорезистентности. Длительность сохранения секреторной функции островков Лангерганса определяет начало инсулинотерапии при СД 2-го типа. Снижение эффекта инкретинов — один из важных дефектов, приводящий к снижению глюкозозависимой секреции инсулина [8]. В последнее десятилетие благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям в данной области развилось новое и перспективное направление в лечении СД 2-го типа, базирующееся

на использовании инкретинового эффекта. Выделяют 2 основных группы соединений, регулирующих энтеринсулярную ось: агонисты GLP-1 рецепторов (GLP-1 миметики, инкретиномиметики) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP4) (инкретинэнхансеры) [23]. Препараты данных групп либо восполняют дефицит инкретивов, либо тормозят процессы деградации и таким образом стимулируют секрецию инсулина и ингибируют секрецию глюкагона, тормозят процессы апоптоза β -клеток поджелудочной железы и усиливают их регенерацию, что позволяет достичь пролонгированного эффекта и воздействовать на одно из звеньев патогенеза заболевания [24].

Эксенатид является первым представителем лекарственного класса агонистов GLP-1-рецепторов, синтетической формой эксендина-4, первоначально выделенного из слюны ядовитой южно-американской ящерицы [25]. Еще один препарат, аналог человеческого GLP-1, на 97% представляющий собой структуру, гомологичную нативному человеческому GLP-1 — лираглутид [26]. Наличие данных препаратов только в инъекционных формах несколько ограничивает их применение. Учитывая данную проблему, ведется направленный поиск непептидных молекул, которые связываются и стимулируют GLP-1-рецептор. Из библиотеки в 48 168 соединений были найдены соединения среди замещенных хиноксалина и производных циклобутана S4P и Вос 5, которые оказывают эффекты, подобные аналогам GLP-1 [27].

Еще один класс препаратов — ингибиторы DPP4, представителями которого являются вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин. Эти средства воздействуют на тот же биохимический процесс, что и агонисты GLP-1, но другим способом: они не пополняют естественный запас GLP-1, а ингибируют фермент, ответственный за его расщепление. Ингибирование DPP4 позволяет преодолеть некоторые проблемы, связанные с клиническим применением GLP-1 и его аналогов: отсутствие пероральных форм и быструю деградацию GLP-1 [25, 28]. Однако, помимо GLP и GIP, субстратами для фермента являются нейропептид Y, пептид YY, 9 хемокинов, что обуславливает наличие иммунотропной и психотропной активности у данной группы средств [29]. DPP-4 входит в состав семейства, которое включает 4 фермента DPP-4, протеин-активатор фибробластов (FAP), дипептидилпептидазу-8, дипептидилпептидазу-9 и 2 белка без ферментативной активности — DPP-4-подобный протеин-6 (DPP-6) и дипептидилпептидазу-10 [28]. Аминокислотная последовательность в каталитическом домене данных ферментов аналогична, однако ингибирование DPP-8/9 приводит к появлению таких побочных эффектов, как алоpecia, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, поэтому ведется поиск новых высокоселективных ингибиторов только в отношении DPP4 [29].

Сконструированы гибридные полипептидные молекулы на основе GLP-1 и глюкагона, т.н. dual-acting peptide for diabetes (DAPD), которые проходят доклинические исследования. Для устранения у данных соединений побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота) были получены пегилированные DAPD [30].

G-сопряженные рецепторы являются одними из важных модуляторов секреции GLP-1. GPR119 — это G-сопряженный рецептор, который селективно экспрессируется на β -клетках поджелудочной железы и эндокринных клетках кишечника. GPR119 выполняет функцию глюкозозависимого инсулинотропного рецептора и подобно рецепторам к GLP-1 и другим пептидам регули-

рует усиление глюкозозависимого высвобождения инсулина. Агонисты GPR119 стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина *in vitro* и снижают повышенный уровень глюкозы в крови *in vivo*. Дополнительно продемонстрировано, что данные соединения стимулируют высвобождение инкретивов GLP-1 и GIP. В качестве агонистов GPR119 испытывали различные соединения APD-668 и APD-597 (исследования прекращены), SAR-260093/MBX-2982 (II фаза испытаний), GSK-1292263 (II фаза испытаний), PSN-821 (II фаза испытаний) [31]. Возможно, данный механизм действия — основа противодиабетического действия экстракта гимнемы лесной и его препаратов [32]. Согласно данным исследований, экстракт из листьев гимнемы лесной повышает высвобождение GIP и GLP-1 под влиянием глюкозы [32, 33].

Однако возможно и создание препаратов, стимулирующих секрецию инсулина посредством усиления активности гексокиназы β -клеток. Активно ведется поиск лекарственных средств в данном направлении, но все исследования находятся на доклиническом этапе, и лишь некоторые соединения проходят клинические испытания. Данный класс препаратов является весьма перспективным, поскольку гексокиназа не только контролирует переход глюкозы в гликоген, но и является глюкозным сенсором инсулинопродуцирующих клеток поджелудочной железы, что позволяет препарату воздействовать на 2 основных звена патогенеза СД: продукцию глюкозы печенью и дисфункцию β -клеток. Среди соединений, способных активировать гексокиназу в зависимости от фармакофора, располагающегося в центре молекулы, выделяют 4 основных класса: с углеродом в центре (RO0281675, RO4389620, LY2121260, PsN-GK1), с ароматическим кольцом (GKA-50), с аминокислотой и с другими структурами [34, 35].

Также перспективен поиск постпрандиальных регуляторов уровня глюкозы среди циклических гуанидинов. Так, экспериментально продемонстрирована противодиабетическая активность соединения PV-254, которая связана как с панкреотропными, так и с экстрапанкреатическими эффектами вещества. Кроме того, соединение корректирует реологические параметры крови, что способствует профилактике микроциркуляторных нарушений при СД 2-го типа [36].

Необходимо учитывать, что хроническая гипергликемия при СД приводит к нарушениям функции инсулинпродуцирующих клеток, которые со временем становятся необратимыми. Токсическое действие высоких концентраций глюкозы связано с десенситизацией β -клеток, усилением свободнорадикальных процессов, снижением высвобождения, а затем синтеза и депонирования инсулина и в конечном итоге — с активацией процессов апоптоза β -клеток [37, 38]. Перспективным направлением в данном случае является создание группы лекарственных препаратов, ограничивающих процессы апоптоза и стимулирующих регенерацию β -клеток [38].

Первым из средств, испытанных для профилактики повреждения островков Лангерганса, является никотинамид. Никотинамид способствует угнетению активности поли-(АДФ-рибозо)-полимеразы (ПАРП) и (моно-) АДФ-рибозилтрансферазы, что предотвращает снижение уровня NAD⁺ в β -клетках, необходимого для синтеза инсулина и контроля аутоиммунных процессов, в частности экспрессии генов HLA II класса [39]. *In vivo* никотинамид повышает репликацию β -клеток в трансплантурируемых островках, стимулирует регенерацию у животных с частичной панкреатэктомией, предотвращает повреждение поджелудочной железы при стрептозотоцино-

вом диабете, улучшает инсулиносекреторную функцию у пациентов с высоким риском развития СД 1-го типа [39–43]. Предполагалось применять никотинамид как средство для профилактики СД у ближайших родственников пациентов с СД 1-го типа, однако в ходе клинических испытаний не было получено данных об эффективности вещества [39]. По данным ряда авторов, терапия никотинамидом приводит к существенному увеличению частоты клинической ремиссии заболевания со снижением потребности в экзогенном инсулине [44, 45]. Однако передозировка никотинамидом (более 2 мг/кг) может приводить к повышению концентрации его метаболита, *N*₁-метилникотинамида — потенциального триггера окислительного стресса и инсулинорезистентности при СД 2-го типа [46]. Клинические исследования профилактического действия данного препарата противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

Осуществляют поиск новых высокоселективных ингибиторов ПАРП-1 среди различных классов веществ. Ингибиторы ПАРП разделяют на 2 основные группы: производные нуклеиновых кислот и нуклеозидов и ингибиторы, созданные с учетом строения каталитического центра фермента (PJ-34 и INO-1001) [47]. Некоторые из этих соединений проходят I и II фазу клинических испытаний [48].

46

INGAP (islet neogenesis associated protein — островковый неогенез-ассоциированный белок) — один из первых кандидатов для создания препаратов, индуцирующих неогенез островков, выделенный из протоков поджелудочной железы хомячков [49]. Результаты исследований *in vitro* на животных подтвердили активность пептида, INGAP повышает содержание С-пептида у пациентов с СД 1-го типа и улучшает контроль концентрации глюкозы у пациентов с СД 2-го типа [50].

Проводятся исследования по применению в качестве протектора от свободнорадикальных повреждений и апоптоза поджелудочной железы миметика СОД АЕОЛ10150 [51].

Соединения, снижающие продукцию глюкозы печенью

Глюконеогенез — естественный метаболический процесс, поддерживающий оптимальный уровень глюкозы в период между приемами пищи, однако при СД, как вследствие снижения концентрации инсулина, так и из-за резистентности тканей к инсулиновому сигналу, активируется процесс синтеза глюкозы в печени из неуглеводных источников. Таким образом, повышение продукции глюкозы печенью является одним из основных и ведущих факторов в патогенезе СД и требует дополнительной фармакологической коррекции. Следует отметить, что повышение интенсивности глюконеогенеза в печени в 3 раза и более, наблюдающееся при умеренной недостаточности инсулина, связано с тем, что для угнетения глюконеогенеза требуется сравнительно больше количества инсулина, чем для угнетения гликогенолиза [52].

Регуляция ключевых ферментов углеводного обмена в печени, активация ферментов гликолиза и синтеза гликогена (гликогенсинтазы, гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы) и ингибирование ферментов глюконеогенеза и гликогенолиза (гликогенфосфориллазы, фруктозобифосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы, фосфоенолпируваткарбоксилазы) [53] служат точкой приложения действия соединений и одним из перспективных

направлений поиска и создания нового класса препаратов для лечения СД 2-го типа.

Метформин является единственным препаратом, ингибирующим глюконеогенез в печени, однако данный эффект связан со снижением печеночной инсулинорезистентности [54]. Согласно данным Y.C. Long [55], метформин стимулирует АМФ-активируемую протеинкиназу и внутриклеточный сигнал истощения запасов энергии, что приводит к повышению захвата глюкозы скелетными мышцами и торможению глюконеогенеза.

В качестве эффективных антидиабетических препаратов могут применяться селективные ингибиторы киназы гликогенсинтазы-3. Так, у солей лития были обнаружены инсулиноподобные свойства, которые, возможно, связаны с блокированием киназы гликогенсинтазы-3, однако следует помнить, что ионы лития селективны не только к данному ферменту, но также ингибируют инозитолмонофосфатазу [56]. Низкомолекулярные ингибиторы киназы гликогенсинтазы-3 активно разрабатывались исследовательской группой компании GlaxoSmithKline, и ими были получены производные малеимидов SB-216763 и SB-415286, которые стимулировали синтез гликогена изолированными гепатоцитами человека. Кроме того, ингибирующая активность была обнаружена у производных аминопиримидина, СТ98014 и СТ98023, которые увеличивали синтез гликогена, а также повышали инсулинопосредованный захват глюкозы периферическими тканями при экспериментальном СД [57].

Активно исследуются соединения из группы ингибиторов фруктозо-1,6-бифосфатазы. Так, CS-917 (MB 06322) угнетал глюконеогенез на различных генетических моделях СД (ZDF и GK-крысы) и снижал содержание глюкозы в плазме крови у пациентов с СД. Ведется поиск ингибиторов гликогенфосфориллазы А. Установлен ряд соединений с данным видом активности: производные дигидропиридина (BAYR3401 и др.) [58]; CP 91149 [59], которые эффективны в условиях *in vitro* и на экспериментальных моделях СД; S-3483 — производное хлорогеновой кислоты, ингибитор глюкозо-6-фосфатазы, на модели перфузии изолированной печени крыс, дозозависимо подавляющий глюконеогенез и гликогенолиз [60].

Таким образом, поиск препаратов, снижающих продукцию глюкозы печенью, является одним из приоритетных направлений в диабетологии.

Препараты на основе моноклональных антител в терапии сахарного диабета

Перспективным направлением в терапии СД является создание лекарственных препаратов на основе моноклональных антител. Если первоначально исследования в данной области были направлены на ограничение аутоиммунных процессов при СД 1-го типа, то на сегодняшний момент рассматривают применение моноклональных антител для коррекции СД 2-го типа. Одним из первых препаратов на основе моноклональных антител к CD3 стал отеликсизумаб, который связывается с CD3/TCR-комплексом и блокирует активацию Т-клеток, пролиферацию и высвобождение цитокинов. Эффективность и безопасность данного вещества оценивалась в исследованиях DEFEND-1 и DEFEND-2 (2010) у пациентов с вновь диагностированным СД. III фазу клинических испытаний проходит препарат теплизумаб — человеческие Fc-сконструированные моноклональные антитела [61].

Проводятся экспериментальные исследования высокоаффинных моноклональных антител к рецепто-

ру инсулина (ХМетА) в качестве средств для лечения СД 2-го типа. Данные антитела выполняют функцию специфических парциальных агонистов инсулинового рецептора, усиливая аутофосфорилирование, фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора-1, что приводит к повышению интенсивности утилизации глюкозы [62]. Создан препарат на основе антител к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина, оказывающий модулирующее действие на активность рецептора инсулина, а именно на активность С-концевого фрагмента β-субъединицы рецептора, являющегося сайтом прикрепления Shc [63].

Кроме того, активно изучают высокоаффинные моноклональные антитела, антагонисты глюкагонового рецептора, например mAb В и mAb Ас. Они эффективно корректируют уровень глюкозы, не вызывая гипогликемии. Кроме того, следует отметить, что моноклональные антитела-антагонисты глюкагонового рецептора компенсаторно увеличивают концентрацию активного GLP-1, что вносит значительный вклад в сахароснижающее действие [64].

Препараты с различными механизмами действия

В последние несколько лет большое внимание уделяется новой группе средств, которая может применяться в терапии СД 2-го типа — ингибиторам Na⁺/глюкозного котранспортера 2-го типа [65]. Первым агентом, который стал применяться в качестве ингибитора Na⁺/глюкозного котранспортера (SGLT), был флоризин. Однако он является неселективным по отношению к транспортерам и супрессирует SGLT1 в желудочно-кишечном тракте, кроме того, блокирует ГЛЮТ-1 и приводит к развитию такого побочного эффекта, как диарея. Помимо этого, данное веще-

ство быстро разрушается кишечными α-глюкозидазами. Для оптимизации биодоступности и селективности были синтезированы селективные к SGLT2 серглифозин и ремоглифозин, однако наличие в молекуле О-гликозида способствует быстрой деградации соединений в кишечнике и, как следствие, значительному снижению эффективности при пероральном приеме. Устойчивости к действию ферментов кишечника удалось достичь присоединением С-арилгликозидного фрагмента [66, 67]. Дапаглифлозин, первый высокоселективный ингибитор Na⁺/глюкозного котранспортера 2-го типа, — препарат нового класса, проходящий III фазу клинических испытаний. Канаглифлозин и BI 10773 — еще 2 соединения данной группы, избирательно блокирующие SGLT2. Активно исследуются в качестве ингибиторов Na⁺/глюкозного котранспортера вещества TS-071, BI-44847, CSG-452, LX-4211, ASP-1941, DSP-3235 [67].

Кроме того, ведется поиск соединений, оказывающих влияние на гормональную регуляцию среди агонистов D₂-рецепторов (Bromocriptine); ингибиторов амилоида А (Eprodinate/NC-503); ингибиторов синтеза кортизола (DIO-902/2S,4R-ketoconazole); ингибиторов 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы (INCB 13739); аналог гастрин (TT-223) [11].

Заключение

Описанные в работе направления поиска пероральных сахароснижающих препаратов являются наиболее перспективными в области фармакотерапии СД. Однако следует отметить, что поиск антидиабетических средств в будущем значительно расширится с получением новых данных о генетической основе и молекулярных механизмах патогенеза СД.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I. i dr. Pharmacoeconomic simulation of delayed results of the treatment of type 2 diabetes mellitus with modern insulin analogs in comparison with oral hypoglycemic agents. *Sakharnyi diabet — Diabetes mellitus*. 2010; 46 (1): 102–112.
2. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Lechenie sakharnogo diabeta i ego oslozhenii* [Treatment of diabetes mellitus and its complications]. Moscow; 2005.
3. Ametov A.S. *Sakharnyi diabet — Diabetes mellitus*. 2008; 41 (4): 6–12.
4. Stolar M.W., Hoogwerf B.J., Gorshov S.M. et al. Managing Type 2 Diabetes: Going Beyond Glycemic Control. *J. Manag. Care Pharm.* 2008; 14 (5): 2–19.
5. Lerario A.C., Chacra A.R., Pimazoni-Netto A. et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010; 35 (2).
6. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom* [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus.]. Moscow; 2007.
7. Spasov A.A., Chepurnova M.V. Scientific approaches to a combination therapy of type 2 diabetes mellitus. *Vestn. VolgGMU — Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2011; 1: 8–12.
8. *Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Pod red.I.I. Dedova, M.V. Shestakovoii [I.I. Dedov, M.V. Shestakova (editors)]. Moscow; MIA. 2011. 808 p.
9. O'Moore-Sullivan T.M., Prins J.B. Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for an old disease. *MJA*. 2002; 116: 381–386.
10. Graham D.J., Ouellet-Hellstrom R., MaCurdy T.E. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010; 304 (4): 411–418.
11. Levien T.L., Baker DE. New drugs in development for the treatment of diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2009; 22: 92–106.
12. Sharma R. Novel dual-acting peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma agonists. *J. Clin. Diagn. Res.* 2008; 2: 659–667.
13. Ukkola O., Santaniemi M. Protein tyrosine phosphatase 1B: a new target for the treatment of obesity and associated co-morbidities. *J. Intern. Med.* 2002; 251: 467–475.
14. Johnson T.O., Ermolieff J., Jirousek M.R. Protein tyrosine phosphatase 1b inhibitors for diabetes. *Drug discovery*. 2002; 1: 696–709.
15. Kumar Vats R., Kumar V., Kothari A. et al. Emerging targets for diabetes. *Curr. sci.* 2005; 88 (2): 241–249.
16. Black E., Breed J., Breeze A. L. et al. Structure-based design of protein tyrosine phosphatase-1B inhibitors. *Bioorg. & Medicinal Chem.* 2005; 15: 2503–2507.
17. Wilson D.P., Wan Z.-K., Xu W.-X. et al. Structure-based optimization of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors: from the active site to the second phosphotyrosine binding site. *J. Med. Chem.* 2007; 50: 4681–4698.
18. Coman O.A., Paunescu H., Ghita I. et al. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Romanian J. Morphol. Embryol.* 2009; 50 (2): 169–179.

19. Schaeffer P., Bernat A., Arnone M. et al. Effect of SR58611A, a potent beta-3 adrenoceptor agonist, on cutaneous wound healing in diabetic and obese mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 529 (1–3): 172–178.
20. Francke S. TAK-677 (Dainippon/Takeda). *Curr. Opin. Investig. Drug.* 2002; 11 (3): 1624–1628.
21. Sakurai H.A New concept: the use of vanadium complexes in the treatment of diabetes mellitus. *Chem. Rec.* 2002; 2: 237–248.
22. Thompson K.H., Lichter J., Le Be C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. *J. Inorganic Biochem.* 2009; 103: 554–558.
23. Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1207–1217.
24. Ranganath L.R. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46 (1): 43–56.
25. Ross A.S. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can. Fam. Physician.* 2010; 56: 639–648.
26. Dharmalingam M., Sriram U., Baruah M.P. Liraglutide: A review of its therapeutic use as a once daily GLP-1 analog for the management of type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15 (1): 9–17.
27. Chena D., Liao J., Lia N. et al. A nonpeptidic agonist of glucagon-like peptide 1 receptors with efficacy in diabetic db/db mice. *PNAS.* 2007; 104 (3): 943–948.
28. Gorrell M.D. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin. Sci.* 2005; 108: 277–292.
29. Gupta R., Walunj S.S., Tokala R.K. Emerging drug candidates of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor class for the treatment of type 2 diabetes. *Curr. Drug Targets.* 2009; 10: 71–87.
30. Green B.D., Flatt P.R. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 4 (21): 497–516.
31. Overton H.A., Fyfe M.C.T., Reynet C. GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Brit. J. Pharmacol.* 2008; 153: 76–81.
32. Spasov A.A., Bulanov A.E., Samokhina M.P. Antidiabetic properties of gymnema sylvestre (a review). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal — Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2008; 42 (11): 10–14.
33. Fushiki T., Kojima A., Imoto T. An extract of *Gymnema sylvestre* leaves and purified gymnemic acid inhibits glucose-stimulated gastric inhibitory peptide secretion in rats. *J. Nutr.* 1992; 122: 2367–2373.
34. Matschinsky F.M. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009; 8: 399–416.
35. Matschinsky F.M., Porte D. Glucokinase activators (GKAs) promise a new pharmacotherapy for diabetics. *F1000. Med. Reports.* 2010; 43 (2): 1776–1783.
36. Spasov A.A., Petrov V.I., Anisimova V.A. i dr. *Mat-ly IV Vseross. diabetol. kongr.*[Proceedings of the 4th All-Russian Congress of Diabetology]. Moscow; 2008. 336 p.
37. Fujimoto K., Polonsky K. S. Pdx1 and other factors that regulate pancreatic β -cell survival. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (Suppl. 4.) 30–37.
38. Robertson R.P., Harmon J.S. Pancreatic islet β -cell and oxidative stress: the importance of glutathione peroxidase. *FEBS Lett.* 2007; 581 (19): 3743–3748.
39. Poltorak V.V., Gorbenko N.I., Sakalo E.A. *Ukrainskii meditsinskii chasopis — Ukrainian Medical Journal.* 2001; 22 (2): 83–91.
40. Yonemura Y., Takashima T., Miwa K. et al. Amelioration of diabetes mellitus in partially depancreatized rats by poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors: evidence of islet B-cell regeneration. *Diabetes.* 1984; 33: 401–404.
41. Sandler S., Andersson A. Stimulation of cell replication in transplanted pancreatic islets by nicotinamide treatment. *Transplantation.* 1988; 46: 30–31.
42. Manna R., Migliore A., Martin L.S. et al. Nicotinamide treatment in subjects at high risk of developing IDDM improves insulin secretion. *Brit. J. Clin. Pract.* 1992; 46: 177–179.
43. Hu Y., Wang Y., Wang L. et al. Effects of nicotinamide on prevention and treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Chin. Med. J. (Engl.).* 1996; 109 (11): 819–822.
44. Pozzilli P., Visalli N., Cavallo M.G. Vitamin E and nicotinamide have similar effects in maintaining residual beta cell function in recent onset insulin-dependent diabetes (the IMDIAB IV study). *Eur. J. Endocrinol.* 1997; 137: 234–239.
45. Crino A., Schiaffini R., Manfrini S. A randomized trial of nicotinamide and vitamin E in children with recent onset type 1 diabetes (IMDIAB IX). *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 719–724.
46. Zhou S.-S., Li D., Sun W.-P. Nicotinamide overload may play a role in the development of type 2 diabetes. *World J. Gastroenterol.* 2009; 43 (15): 5674–5684.
47. Jagtap P. G., Baloglu E., Southan G. J. et al. Discovery of potent poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitors from the modification of indeno[1,2-c]isoquinolinone. *J. Med. Chem.* 2005; 48: 5100–5103.
48. Szabo C., Biser A., Benko R. et al. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors ameliorate nephropathy of type 2 diabetic Leprdb/db mice. *Diabetes.* 2006; 55 (11): 3004–3012.
49. Pittenger G.L., Taylor-Fishwick D., Vinik A.I. The role of islet neogenesis-associated protein (INGAP) in pancreatic islet neogenesis. *Curr. Protein Pept Sci.* 2009; 10 (1): 37–45.
50. Dungan K.M., Buse J.B., Ratner R.E. Effects of therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus with a peptide derived from islet neogenesis associated protein (INGAP). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009; 25 (6): 558–565.
51. Bottino R., Balamurugan A.N., Tse H. Response of human islets to isolation stress and the effect of antioxidant treatment. *Diabetes.* 2004; 53: 2559–2568.
52. Felig P., Wahren J. Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (8): 1702–1711.
53. Wu C., Okar D. A., Kang J. et al. Reduction of hepatic glucose production as a therapeutic target in the treatment of diabetes. *Curr. Drug Targets Immune, Endocrine & Metab. Dis.* 2005; 5: 51–59.
54. Alice Y.Y., Cheng I., Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ.* 2005; 172 (2): 213–226.
55. Long Y.C., Zierath J.R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1776–1783.
56. Meijer L., Flajolet M., Greengard P. Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *Trends in Pharmacol. Sci.* 2004; 25 (9): 471–480.
57. Woodgett J.R. Physiological roles of glycogen synthase kinase-3: potential as a therapeutic target for diabetes and other disorders. *Curr. Drug Targets Immune, Endocrine & Metab. Dis.* 2003; 3: 275–284.
58. Bergans N., Stalmans W., Goldmann S. et al. Molecular mode of inhibition of glycogenolysis in rat liver by the dihydropyridine derivative, BAY R3401: inhibition and inactivation of glycogen phosphorylase by an activated metabolite. *Diabetes.* 2000; 49 (9): 1419–1426.
59. Martin W.H., Hoover D.J., Armento S.J. et al. Discovery of a human liver glycogen phosphorylase inhibitor that lowers blood glucose in vivo. *PNAS.* 1998; 95 (4): 1776–1781.
60. Herling A.W., Burger H.-J., Schwab D. Pharmacodynamic profile of a novel inhibitor of the hepatic glucose-6-phosphatase system. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: 1087–1093.

61. Gallagher M.P., Goland R.S., Greenbaum C.J. Making progress: preserving beta cells in type 1 diabetes. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2011; 1243: 119–134.
62. Bhaskar V., Goldfine I.D., Bedinger D.H. et al. A fully human, allosteric monoclonal antibody that activates the insulin receptor and improves glycemic control. *Diabetes.* 2012; 61 (5): 1263–1271.
63. Petrov V.I., Rogova N.V., Ryazanova A.Yu. i dr. Byull. VNTs RAMN — *Bulletin of the East-Siberian Scientific Center RAMS.* 2009; 3: 19–22.
64. Gu W., Yan H., Winters K. A. et al. Long-term inhibition of the glucagon receptor with a monoclonal antibody in mice causes sustained improvement in glycemic control, with reversible β -cell hyperplasia and hyperglucagonemia. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics.* 2009; 331 (3): 871–881.
65. Jabbour S.A. The importance of reducing hyperglycemia while preserving insulin secretion — the rationale for sodium-coupled glucose co-transporter 2 inhibition in diabete. *US Endocrinol.* 2009; 5: 75–78.
66. Norton L., De Fronzo R.A., Abdul-Ghani M.A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition — a novel strategy for glucose control in type 2 diabetes. *US Endocrinol.* 2010; 6: 42–47.
67. Chao E.C., Henry R.R. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9 (7): 551–559.

FOR CORRESPONDENCE

Spasov Aleksandr Alekseevich, PhD, Professor, RAMS academician, Honored Worker of Science of Russian Federation, Head of Department for Pharmacology, Volgograd State Medical University.

Address: 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; **tel.:** (8442) 94-24-23; **e-mail:** aspasov@mail.ru

Petrov Vladimir Ivanovich, PhD, Professor, RAMS academician, Honored Worker of Science of Russian Federation, Honored Doctor of Russian Federation, Chancellor of Volgograd State Medical University

Address: 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; **tel.:** (8442) 55-17-70; **e-mail:** post@volgmed.ru

Cheplyaeva Natal'ya Ivanovna, Junior Research Worker, Laboratory of Antioxidants Pharmacology, Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University

Address: 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; **tel.:** (8442) 97-15-34; **e-mail:** natalja-chepljaeva@rambler.ru

Lenskaya Karina Vladimirovna, PhD, Doctoral Student of Pharmacology Department, Volgograd State Medical University

Address: 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; **tel.:** (8442) 97-15-34; **e-mail:** kina81@mail.ru