

Перспективные фармакологические мишени для лечения заболеваний, сопряженных с дефектом сигнального пути рецептора инсулина

Е.А. ГОРБУНОВ¹, А.А. БРИГАДИРОВА^{2,3}, к.б.н. Е.В. КАЧАЕВА¹, к.м.н. М.А. ПУТИЛОВСКИЙ¹, к.м.н. С.А. ТАРАСОВ¹

¹ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; ³ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград, Россия

Сахарный диабет (СД) занимает одно из первых мест в мире среди наиболее распространенных хронических заболеваний. При СД 2-го типа (СД2) наблюдается стойкая инсулинорезистентность, обусловленная нарушением способности гормона стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями и снижать уровень глюкозы в крови. В основе этого лежит, вероятнее всего, нарушение передачи сигнала от рецептора инсулина (ИР) к внутриклеточным инсулинзависимым сигнальным каскадам. Оптимизация существующих и разработка ранее не задействованных подходов к терапии СД позволяет считать актуальной задачей поиск новых мишеней для создания инновационных антидиабетических соединений. Среди множества возможных мишеней особое место занимает ИР и ассоциированные с ним сигнальные пути. В обзоре уделяется внимание строению ИР и функционированию сопряженных с ним сигнальных путей. Представлены данные о новых лигандах-миметиках и сенситайзерах ИР, а также о других молекулах, способных влиять на различные компоненты сопряженных с ИР сигнальных путей, тем самым проявляющих конкретный антидиабетический эффект. Действие данных соединений направлено на коррекцию основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии, и условно сводится к следующим эффектам: активации и потенцированию инсулиновой сигнализации, улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину; восстановлению физиологических механизмов секреции инсулина; снижению повышенной продукции глюкозы печенью.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулиновый рецептор, антидиабетические препараты.

Promising pharmacological targets for the treatment of the diseases associated with the impaired insulin receptor signaling pathway

E.A. GORBUNOV¹, A.A. BRIGADIROVA^{2,3}, E.V. KACHAEVA¹, M.A. PUTILOVSKIY¹, S.A. TARASOV¹

¹ООО «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING», Moscow, Russia; ²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ³Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Diabetes mellitus (DM) is one of the most widespread chronic diseases in the world. In DM type 2, peripheral tissues demonstrate strong resistance to endogenous insulin (insulin resistance) which is caused by impaired ability of the hormone to stimulate glucose uptake in target cells (muscle, adipose or brain tissue, liver, etc.) and to reduce blood glucose level. Research data suggest that all mentioned reasons are most likely to be based on a disruption of signal transduction from insulin receptor (IR) into insulin-dependent intracellular signaling cascades. Contemporary DM treatment strategy is aimed at the maintenance of optimal blood glucose level by improving insulin production and increasing insulin sensitivity of tissue as well as prevention of macro- and microvascular complications and decrease of their intensity. At the same time, the search for new targets for creation of innovative anti-diabetic compounds can be considered a promising task due to the optimization of existing approaches and development of the novel ones taking into account results of the latest research into DM etiology and pathogenesis. A special position among possible targets is occupied by insulin receptor (IR) and IR-associated signaling pathways. Belonging to tyrosine kinase receptor family, IR has been actively studied during the last decades. This review considers in particular the IR structure and functioning of receptor-associated signaling pathways. The paper contains data on novel ligand-mimetics and IR sensitizers as well as other molecules, which affect different components of IR-associated signaling pathways, thus exerting significant antidiabetic effect. Action of these compounds is aimed at improvement of basic metabolic disorders resulting in hyperglycemia and is mainly carried out due to the following effects: activation and potentiation of insulin signaling, increase of insulin sensitivity of peripheral tissues; recovery of insulin secretion physiological mechanisms; reduction of glucose production in liver.

Keywords: diabetes mellitus, insulin receptor, antidiabetic medicines.

doi: 10.14341/probl201561644-54

Сахарный диабет (СД) занимает одно из первых мест в мире среди наиболее распространенных хронических заболеваний. В ряд социально значимых заболеваний СД ставят такие его особенности, как большая частота встречаемости, высокий риск инвалидизации и смертности больных. В 2013 г., по данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире составила 386 млн человек. Учитывая темпы распространения заболевания, согласно прогнозам экспертов ВОЗ, число пациентов с диагнозом СД достигнет к 2035 г. 592

млн человек в основном за счет больных СД 2-го типа (СД2) [1]. По данным Минздрава России, уровень инвалидизации по причине СД составляет 2,1 случая на 100 тыс. населения [2].

СД представляет собой гетерогенную группу метаболических расстройств, которые характеризуются общим симптомом — хронической гипергликемией, а также абсолютным или относительным дефицитом продукции инсулина, либо его действия [3]. СД 1-го типа возникает из-за недостаточной продукции инсулина вследствие потери функцио-

нально активных β -клеток поджелудочной железы [4]. При СД2 наблюдается стойкая резистентность периферических тканей к эндогенному инсулину, за которой часто следует компенсаторное усиление продукции инсулина β -клетками, что приводит в дальнейшем к истощению их секреторного потенциала [2]. К наиболее опасным последствиям СД относятся такие сосудистые осложнения, как диабетическая нефропатия и ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, нижних конечностей, что является главной причиной инвалидизации и смертности больных СД [5].

Современная стратегия терапии СД направлена на поддержание оптимального уровня глюкозы в крови с помощью улучшения продукции инсулина и повышения чувствительности тканей к нему, а также на профилактику и уменьшение выраженности макро- и микрососудистых осложнений [6, 7].

В настоящее время спектр препаратов для лечения СД составляют следующие группы: препараты инсулина, препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, гликлазид, глимепирид), стимуляторы постпрандиальной секреции инсулина (репаглинид, натеглинид), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (эксенатид, лираглутид), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин), бигуаниды (метформин), агонисты γ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR γ) (росиглитазон, пиоглитазон), ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза, миглитол), ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин) [2, 4, 6, 8].

Основные побочные эффекты всех групп антидиабетических препаратов включают риск развития гипогликемии, увеличение массы тела и неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, кишечные колики, метеоризм) [9, 10].

У многих больных СД терапия одним из антидиабетических препаратов (монотерапия) эффективна лишь непродолжительное время и в дальнейшем не способна поддерживать стабильный уровень глюкозы, что обуславливает необходимость комбинированной пероральной сахароснижающей терапии уже на ранних этапах заболевания. Комбинированные схемы терапии увеличивают эффективность лечения, так как рациональная комбинация препаратов задействует разные патогенетические механизмы заболевания, что позволяет одновременно регулировать секрецию инсулина и повышать чувствительность периферических тканей к нему. Использование данной тактики позволяет адекватно контролировать гликемию и предупреждать разви-

тие ранних и поздних осложнений заболевания [9, 11].

В то же время, оптимизация уже существующих и разработка ранее не задействованных терапевтических подходов (с учетом данных современных исследований в области этиологии и патогенеза СД) позволяет считать актуальной задачей поиск новых мишеней для создания инновационных антидиабетических соединений. Среди множества возможных мишеней особое место занимает рецептор инсулина (ИР) и ассоциированные с ним сигнальные пути. Данный обзор посвящен разработке экспериментальных препаратов, механизм которых опосредован влиянием на указанные мишени.

Строение инсулинового рецептора

Инсулин реализует свои физиологические эффекты, связываясь со своим рецептором, который относится к семейству рецепторов с тирозинкиназной активностью. В человеческом геноме ген ИР локализован на коротком плече 19-й хромосомы [12].

Исследования 1980—1981 гг. показали, что ИР представляет собой тетрамер, образованный двумя α - и двумя β -субъединицами, соединенными дисульфидными мостиками (см. рисунок) [13]. ИР относится к трансмембранным гликопротеинам, α -субъединицы которого находятся во внеклеточной области и отвечают за связывание инсулина, а β -субъединицы образуют внутриклеточный домен, цитоплазматическая область которого содержит тирозинкиназный домен, с помощью которого фосфорилируются внутриклеточные белки-субстраты инсулинового сигнального пути по специфическим аминокислотным остаткам тирозина [14].

Связывание инсулина с α -субъединицами рецептора приводит к конформационным изменениям β -субъединиц, что в свою очередь стимулирует их тирозинкиназную активность, которая опосредованно запускает аутофосфорилирование β -субъеди-

Сведения об авторах:

Горбунов Евгений Александрович — ст.н.с., научно-аналитический отдел, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Россия, Москва,

e-mail: gorbunovea@materiamedica.ru;

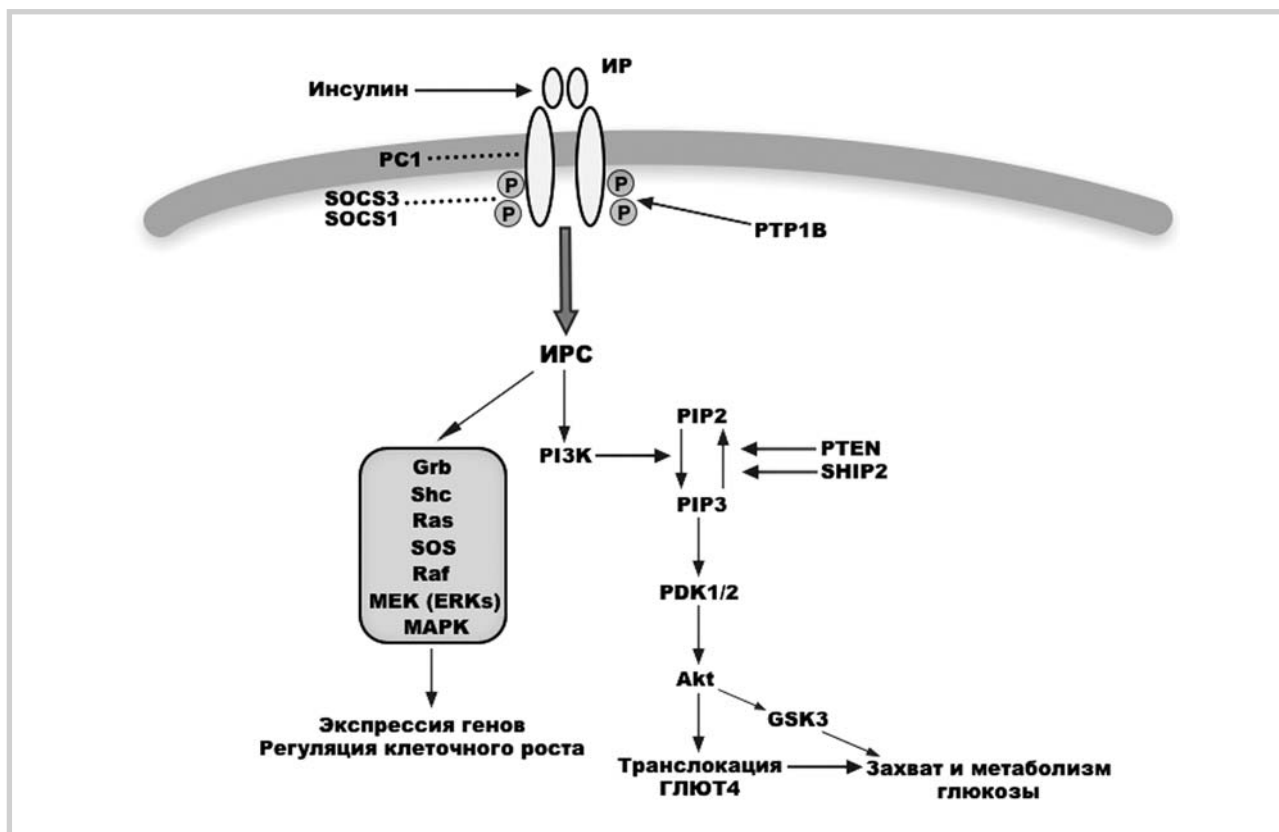
Бригадирова Анастасия Андреевна — асс. каф. фармакологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград,

Россия; мл.н.с. лаб. экспериментальной фармакологии, ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия;

Качаева Евгения Владимировна — к.б.н., нач. отд. международной медицинской документации, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия;

Путиловский Михаил Александрович — к.м.н., зам. ген. дир., нач. отд. клинических исследований, отдел клинических исследований, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия;

Тарасов Сергей Александрович — к.м.н., нач. научно-аналитического отд., ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия



Сигнальный каскад рецептора инсулина.

ГЛЮТ4 — инсулинзависимый транспортер глюкозы 4; ИР — инсулиновый рецептор; ИРС — субстрат рецептора инсулина; Akt — протеинкиназа B; ERK-киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; Grb — белок, связывающий гормон роста; GSK3 — киназа 3 гликогенсинтазы; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MEK — MAPK/ERK киназа; P — фосфат; PC1 — гликопротеин 1 плазматической мембраны; PDK1/2 — фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PIP2 — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат; PIP3 — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат; PTEN — фосфатаза и гомолог тензина; PTP1B — протеинтирозинфосфатаза 1B; Raf — серин-треониновая протеинкиназа; Ras — малая ГТФаза; Shc — SH2-содержащий белок, связанный с коллагеном; SHIP2 — содержащая SH2-домен инозитол-5-фосфатаза 2; SOCS1, SOCS3 — супрессоры 1 и 3 сигнальных путей, активируемых цитокинами; SOS — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов для малой ГТФазы Ras [21].

ниц по нескольким тирозиновым остаткам [14]. Аутофосфорилирование влечет за собой дополнительные конформационные изменения, ведущие к активации протеинтирозинкиназной активности рецептора. Полностью фосфорилированная по ключевым остаткам тирозина активационная петля рецептора стабилизируется в такой позиции, которая позволяет молекулам АТФ и субстрату поступать к их сайтам связывания, и способствует полной реализации ферментативной активности ИР [14].

В отличие от большинства рецепторных тирозинкиназ для функционирования ИР требуются дополнительные молекулы, так называемые субстраты рецептора инсулина (ИРС). ИРС-1 и ИРС-2 широко экспрессируются в тканях млекопитающих и являются посредниками метаболических эффектов инсулина, тогда как ИРС-3 и ИРС-4 ограничено распределены в организме, а их функции еще мало изучены [15, 16].

Центральная роль в сигнальном каскаде ИР отводится действию серин-треониновых протеинкиназ B (Akt/PKB) и киназы митоген-активируемой

протеинкиназы (MEK), активация которых зависит от фосфорилирования ИРС-1 и ИРС-2, а также SH2-содержащего белка, связанного с коллагеном (Shc) [17].

Основные метаболические эффекты инсулина, в том числе его стимулирующее влияние на поглощение глюкозы клетками-мишенями, реализуются при помощи фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)—Akt/PKB сигнального пути. Под действием PI3K из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) образуется вторичный мессенджер — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), ответственный за последующую активацию Akt/PKB пути. Таким образом, влияние инсулина на захват глюкозы периферическими тканями через активацию Akt/PKB пути осуществляется путем транслокации глюкозного транспортера ГЛЮТ-4 из цитозоля в плазматическую мембрану и дальнейшего трансмембранного переноса глюкозы в клетку [18].

Опосредованное инсулином увеличение белкового синтеза и снижение белковой деградации происходит благодаря активации белка-мишени рапа-

мицина млекопитающих (mTOR) [19]. Клеточный рост и дифференцировка преимущественно ассоциируются с Ras/MAPK (малая ГТФаза/митоген-активируемая протеинкиназа) путями, которые активируются преимущественно благодаря фосфорилированию адаптерных белков Shc и участвуют в регуляции экспрессии отдельных генов (**см. рисунок**) [14, 20].

Регуляция инсулинового сигнального пути осуществляется по нескольким механизмам, зависящим от уровня экспрессии ИР. В основном эти процессы включают либо изменение содержания ИР в клетке (в зависимости от уровня транскрипции и белковой деградации), либо модификацию ферментативной активности отдельных рецепторов. Содержание ИР в клетке влияет на проведение сигнала от рецептора и развитие биологического ответа на связывание инсулина [14].

Существует несколько механизмов негативной регуляции активности ИР [20]. Действие инсулина может ингибироваться рядом протеинтирозинфосфатаз (РТР), которые катализируют быстрое дефосфорилирование рецептора и его субстратов по остаткам фосфотирозина. Первостепенную роль в этом процессе играет цитоплазматическая фосфатаза РТР1В. У нокаутных по РТР1В мышей наблюдалось ускорение процессов фосфорилирования по тирозиновым остаткам ИР и ИРС в скелетной мускулатуре и повышенная чувствительность к инсулину [19].

Другие белки, такие как супрессоры сигнальных путей, активируемых цитокинами (SOCS-1 и SOCS-3), белок, связывающий гормон роста 10 (Grb10), гликопротеин-1 плазматической мембраны (PC1), снижают активность ИР, блокируя его взаимодействие с субстратами или модифицируя его тирозинкиназную активность, что ведет к подавлению синтеза новых молекул рецептора («down-регуляция»). Инсулин также может стимулировать снижение количества внутриклеточных ИР, увеличивая их интернализацию и деградацию белков, что является ключевым процессом развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [20].

Локализация и функции

ИР в небольшом количестве присутствуют в большинстве тканей организма человека; высокая их экспрессия отмечается в таких классических мишенях инсулина, как скелетные мышцы, печень и жировая ткань [22].

Инсулин является прямым регулятором уровня гликемии за счет влияния на захват глюкозы клетками мышечной и жировой ткани и на синтез глюкозы в печени [19]. На долю мышечной ткани приходится 80–85% всего инсулинзависимого периферического захвата глюкозы [23], тогда как на долю жировой ткани — только 4–5% [24]. Инсулин увеличивает

захват глюкозы клетками-мишенями, регулируя экзоцитоз везикул с GLUT-4 [25]. Также он стимулирует клеточный рост и дифференцировку, способствует накоплению субстратов в жировой ткани, печени и мышцах, усиливая липогенез, синтез гликогена и белков и ингибируя липолиз, глюконеогенез, гликогенолиз и распад белка [19].

Среди современных направлений поиска антидиабетических препаратов условно можно выделить следующие: улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и нормализация его физиологического действия, восстановление физиологических механизмов секреции инсулина, уменьшение продукции глюкозы в печени [2].

Новые мишени для антидиабетических соединений

Современный уровень знаний об этиологии и патогенезе СД позволяет проводить активный поиск потенциальных мишеней для новых антидиабетических соединений.

В 2002 г. P. De Meyts и J. Whittaker [26] сформулировали основные мишени сигнального пути ИР, которые могут представлять интерес с точки зрения разработки лекарственных средств. К наиболее важным точкам приложения действия потенциальных антидиабетических молекул относятся внеклеточный домен ИР, тирозинкиназный домен β -субъединиц ИР, а также различные компоненты начальных звеньев сигнального пути ИР, например РТР1В.

Активация и потенцирование инсулиновой сигнализации, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину

Начиная с 1999 г. появляются работы, посвященные поиску молекул, обладающих инсулиномиметической активностью, которые, минуя этап рецепторного связывания, могут прямо активировать киназу ИР [26]. Были получены низкомолекулярные непептидные соединения, названные активаторами ИР, способные восстанавливать аутофосфорилирование ИР в резистентных к инсулину клетках. Наиболее выраженным инсулиномиметическим эффектом обладало вещество CG7 (урсоловая кислота), которое также способствовало повышению экспрессии ИР в клетках СНО/ИР (клетки яичников китайского хомячка, экспрессирующие человеческий ИР) [27]. В эксперименте урсоловая кислота стимулирует захват глюкозы адипоцитами линии 3T3-L1; данный антидиабетический эффект реализуется через PI3K-путь. Кроме того, она усиливает транслокацию из цитозоля на поверхность клеток и экспрессию GLUT-4 [28]. Еще одним непептидным инсулиномиметиком является вещество 4548-G05, которое селективно активирует ИР, но не рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) или другие рецепторные тирозинкиназы.

Активация ИР за счет связывания 4548-G05 с его внеклеточным доменом запускает сигнальные пути Akt и ERK и тем самым стимулирует захват глюкозы клетками. При пероральном введении 4548-G05 интактным мышам и мышам с экспериментальными СД1 и СД2 наблюдается сильный гипогликемический эффект [29]. Производные инозитола также обладают инсулиноподобными эффектами и усиливают проведение сигнала от ИР [30]. Так, 3-*O*-метилхироинозитол (пинитол), полученный из растения *Bougainvillea spectabilis*, снижает уровень глюкозы в крови и улучшает инсулиновую сигнализацию на различных моделях СД [31]. Помимо антидиабетических свойств, у пинитола обнаружен и антигиперлипидемический эффект. При пероральном введении этого соединения крысам со стрептозотоциновым СД наблюдалось снижение уровня глюкозы и общего холестерина (ОХ) в крови, триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот (ЖК) и фосфолипидов (ФЛ) в сыворотке, печени, почках, сердце и мозге [32].

Ряд неорганических солей ванадия, хрома, селена, молибдена, марганца и вольфрама также проявляют инсулиномиметический эффект [2]. На экспериментальных моделях СД1 и СД2 производные ванадия продемонстрировали выраженное инсулиномиметическое и антидиабетическое действие [33], механизм которых связывают с ингибированием протеинтирозинфосфатаз, в том числе РТР1В — фермента, участвующего в дефосфорилировании ИР и провоцирующего развитие инсулинорезистентности [34]. У животных с экспериментальными СД1 и СД2 терапия производными ванадия активирует глюкозоиндуцированную секрецию инсулина, увеличивает поглощение глюкозы тканями и их чувствительность к инсулину, а также уменьшает продукцию глюкозы печенью [35]. Однако большинство неорганических солей ванадия плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта, что требует введения больших их доз, вызывающих нежелательные побочные эффекты. С целью улучшения всасывания и снижения токсичности были синтезированы органические комплексы ванадия [33]. Комплекс бис-(этилмальтолато)-оксованадия (IV) (BEOV) успешно прошел I и II фазы клинических испытаний [36], а на стадии доклинических исследований сильный инсулиномиметический эффект на моделях *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали соли нового класса арилалкиламинов ванадия [35].

TLK16998 [37] и TLK19780 [38] являются первыми представителями класса непептидных низкомолекулярных соединений с антидиабетической активностью, которые специфически повышают чувствительность клеток к инсулину. Так, производное полисульфоновой кислоты, TLK16998, связывается с β -субъединицей ИР, что приводит к усилению его тирозинкиназной активности, потенцированию ин-

сулиновой сигнализации и в результате — к увеличению захвата глюкозы клетками. У мышей со стрептозотоциновым СД, находящихся на высокожировой диете, и у мышей линии db/db (генетическая модель СД) TLK16998 значительно снижал уровень глюкозы в крови [30]. Антидиабетическое действие TLK19780 также связано с активацией тирозинкиназы β -субъединицы ИР; на клеточной линии адипоцитов 3T3-L1 TLK19780 усиливает инсулинзависимый транспорт глюкозы в клетки, увеличивая как их чувствительность, так и максимальный ответ на инсулин [38]. На базе TLK16998 был синтезирован целый ряд новых производных карбамидов [7-амино(2-нафтил)сульфонил]фениламина. Среди них соединение 30 оказалось наиболее сильным селективным активатором тирозинкиназы ИР в тестах *in vitro*.

Проводятся исследования молекулы 6-хлоро-6-дезоксидеокси-1,2,3,4-тетра-*O*-галлоил- α -D-глюкопиранозы (6Cl-TGQ), способной активировать инсулиновую сигнализацию в культурах клеток и у мышей *in vivo* путем индукции фосфорилирования ИР и активации Akt/PKB пути. 6Cl-TGQ является производным природного соединения α -пента-галлоил-глюкозы (α -PGG). При пероральном введении 6Cl-TGQ не только индуцирует быстрый и продолжительный захват глюкозы адипоцитами, сравнимый с действием инсулина, но и уменьшает высокий уровень гликемии до нормальных значений, значительно снижает уровень инсулина в плазме и улучшает толерантность к глюкозе у мышей с СД, индуцированным высокожировой диетой [39].

L-783,281 (диметиластеррихинон, DMAQ-B1 [40], 2,5-дигидрокси-6-(1-метилиндолил-3-ил)-3-фенил-1,4-бензохинон [41]) и его аналог — соединение 2 относятся к грибковым метаболитам природного происхождения, которые являются прямыми агонистами ИР и способны активировать его как *in vitro*, так и *in vivo* [42]. L-783,281 селективно взаимодействует с β -субъединицей ИР, не вытесняя из рецептора инсулин, и усиливает активность рецепторной тирозинкиназы. Однако наличие гидроксигруппы в структуре молекулы обуславливает ее высокую цитотоксичность, так как при контакте с высокоэнергетическими электронами организма значительно повышается продукция свободных радикалов. Новое производное L-783,281 — D-410639, не содержащее хиноновой подструктуры, в 128 раз менее токсично, чем исходная молекула, и по способности активировать ИР аналогично соединению 2 [30, 42].

Еще одним препаратом, прямо действующим на начальные звенья сигнального пути ИР, является субетта — комплекс антител к β -субъединице ИР и к эндотелиальной синтазе оксида азота в релиз-активной форме. В основе механизма действия субетты лежит способность релиз-активных форм анти-

тел модифицировать конформацию своих мишеней [43]. Меняя конформацию β -субъединиц ИР, препарат активирует рецептор. Субетта повышает отношение активированных форм β -субъединиц ИР к их общим формам как в отсутствие, так и в присутствии инсулина *in vitro* [44]. Другими словами, препарат способен активировать инсулиновую сигнализацию как в отсутствие инсулина, так и усиливать ее в присутствии гормона, повышая тем самым эффективность его взаимодействия со своим рецептором. Субетта в отсутствие инсулина влияет на биосинтез адипонектина, повышая его продукцию зрелыми адипоцитами человека *in vitro* [45]. Кроме того, препарат увеличивает чувствительность тканей к действию инсулина, стимулируя инсулин-индуцированный захват глюкозы мышечными клетками человека *in vitro* [46]. На моделях СД1 и СД2 препарат продемонстрировал антигипергликемическую активность: значительно снижал повышенное содержание глюкозы в плазме, не вызывая гипогликемии, а также восстанавливал нарушенную толерантность тканей к глюкозе [47, 48]. Первые клинические данные у пациентов с СД2, получающих либо метформин, либо базальный инсулин в сочетании с метформином, показали, что включение субетты в терапию приводит к значимому снижению уровня глюкозы в плазме натощак и гликированного гемоглобина, оказывает нормализующее действие на суточный профиль гликемии, а также существенно снижает уровень общего холестерина в плазме [49].

Поскольку важнейшим ключевым фактором патогенеза СД2 является инсулинорезистентность, активно проводится поиск новых лекарственных препаратов, действие которых направлено на коррекцию данного дефекта [30].

В основе инсулинорезистентности лежит нарушение проведения сигнала от ИР из-за увеличения фосфорилирования по серину ИРС-1 в клетках органов-мишеней (скелетная мускулатура, печень, жировая ткань) [50]. При этом в разобщении инсулиновой сигнализации может играть роль увеличение концентрации эктопических липидов и их метаболитов, циркулирующих ЖК, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, оксидативный клеточный стресс (повышенная продукция свободных радикалов) [51, 52].

При активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), которая относится к серин-треониновым киназам и весьма чувствительна к энергетическому запасу клетки, также имеют место инсулин-сенситизирующие эффекты, что делает ее потенциальной мишенью для терапии СД2. Благодаря активации АМРК стимулируется захват глюкозы клетками скелетных мышц, окисление ЖК в жировой ткани и уменьшается продукция глюкозы в печени. В то же время нарушение работы данного фер-

мента выявляется при метаболическом синдроме и СД2. К естественным соединениям — активаторам АМРК относятся гормоны лептин и адипонектин, к натуральным активаторам — ресвератрол, берберин, α -липоевая кислота, а к фармакологическим активаторам — 5-аминоимидазол-4-карбоксамида рибозид (AICAR), бигуаниды, тиазолидиндионы, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4, салицилаты и соединение А-769662 [53].

Перспективной мишенью для создания новых антидиабетических препаратов является содержащая SH2-домен инозитол-5'-фосфатаза 2 (SHIP2), которая представляет собой негативный эндогенный регулятор инсулиновой сигнализации. Гидролиз Р1Р3 до Р1Р2, SHIP2 замедляет инсулин-индуцированную активацию Akt/PKB пути. Повышенная экспрессия SHIP2 в жировой ткани, скелетной мускулатуре и мозге наблюдается у мышей линии db/db с СД, тогда как у нокаутных по SHIP2 мышей выявляется резистентность к развитию ожирения, индуцированному высококалорийной диетой, а также улучшение чувствительности тканей к инсулину и увеличение концентрации ГЛЮТ-4. Хотя известно несколько соединений-ингибиторов SHIP2 (AS1949490, NGD-61338, CPDA), способных улучшать метаболизм глюкозы у животных с СД, на данном этапе исследования преимущественно посвящены молекулярному конструированию и докингу выселективных ингибиторов SHIP2 [54].

Как уже было сказано, главную роль из всех протеинфосфатаз в процессе дефосфорилирования ИР и соответственно в модуляции инсулиновой сигнализации играет РТР1В [55]. Способность ингибирования цитоплазматической фосфатазы РТР1В является основанием и перспективным направлением поиска новых лекарственных средств для лечения СД2. Однако большинство исследований в данном направлении ведется на уровне молекулярного конструирования и синтеза высокоселективных, доступных для перорального приема ингибиторов, и анализа зависимости между химической структурой, физико-химическими свойствами и функциональной активностью полученных соединений [56].

Среди потенциальных ингибиторов РТР1В выделяют соединение JTT-551, которое находится на стадии доклинического изучения его антидиабетических свойств. При пероральном введении JTT-551 у мышей линии ob/ob с генетически обусловленным ожирением и линии db/db с СД улучшался метаболизм глюкозы, предположительно благодаря усилению инсулиновой сигнализации [57]. При хроническом введении JTT-551 у мышей с ожирением, индуцированным высококалорийной диетой, снижался вес и нормализовался метаболизм липидов и глюкозы [58]. В опытах *in vitro* показано, что флавоноид морин является неконкурентным ингибитором РТР1В, стимулирует фосфорилирование ИР и акти-

Обзор новых фармакологических агентов, позиционирующихся как препараты для лечения СД

Вещество	Условная группа по механизму действия	Показанный эффект	Ссылки
CG7	Прямые агонисты рецептора инсулина	Стимулирование поглощения глюкозы клетками	[27, 28]
4548-G05		Стимулирование поглощения глюкозы клетками, снижение уровня глюкозы в крови	[29]
3-О-метил-хироинозитол (пинитол)		Снижение уровня глюкозы, ОХ, ТГ, свободных ЖК и ФЛ в сыворотке, печени, почках, сердце и мозге	[31, 32]
Соли ванадия		Стимулирование глюкозо-индуцированной секреции инсулина β-клетками, увеличение поглощения глюкозы клетками и их чувствительности к инсулину, снижение продукции глюкозы печенью	[35]
TLK16998		Повышение чувствительности тканей к инсулину, увеличение захвата глюкозы клетками, снижение уровня глюкозы в крови	[30]
TLK19780		Усиление инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетки, увеличение чувствительности клеток к инсулину и максимального ответа на инсулин	[38]
6CI-TGQ		Быстрый и продолжительный захват глюкозы клетками, снижение уровня глюкозы и инсулина в крови, улучшение нарушенной толерантности к глюкозе	[39]
L-783,281 (диметиластеррихинон, DMAQ-B1)		Снижение уровня глюкозы в крови, уменьшение гиперинсулинемии	[40, 41]
Субетта		Повышение активированных форм ИР, активация инсулинового сигнального пути	[44—48]
		Повышение чувствительности тканей к инсулину, увеличение захвата глюкозы клетками, снижение уровня глюкозы в крови, восстановление нарушенной толерантности тканей к глюкозе	
Ресвератрол, берберин, 5-аминоимидазол-4-карбоксамида рибозид (AICAR), A-769662	Сенситайзеры ИР	Стимулирование поглощения глюкозы клетками скелетной мускулатуры и окисления ЖК в печени, уменьшение продукции глюкозы в печени	[53]
AS1949490, NGD-61338, CPDA		Повышение чувствительности тканей к инсулину, улучшение метаболизма глюкозы	[54]
JTT-551	Ингибиторы PTP1B	Улучшение метаболизма глюкозы и липидов, снижение массы тела	[57, 58]
Флавоноид морин		Ингибирование глюконеогенеза в печени, повышение синтеза гликогена в печени	[59]
Экстракт <i>Selaginella tamariscina</i>		Стимулирование поглощения глюкозы клетками	[60]
Экстракт <i>Lamellodysidea herbacea</i>		Стимулирование поглощения глюкозы клетками	[61]
Сафранал		Стимулирование инсулинзависимого захвата глюкозы клетками, улучшение нарушенной толерантности к глюкозе, гипогликемический, антиоксидантный и антигиперлипидемический эффекты	[63, 65, 66]
Рутамарин (Rut)		Стимулирование инсулинзависимого захвата глюкозы клетками, повышение чувствительности клеток к инсулину, улучшение метаболизма глюкозы	[62]
Экстракт <i>Annona squamosa</i>		Снижение уровня глюкозы и липидов в крови, повышение активности инсулина, снижение массы тела, антиоксидантный эффект	[68—70]
ISIS-PTP1B _{Rx}		Улучшение гомеостаза глюкозы, снижение уровня липопротеинов низкой плотности	[74]

Примечание. ЖК — жирные кислоты; ИР — инсулиновый рецептор; ИРС — субстрат рецептора инсулина; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ФЛ — фосфолипиды; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; РТР — протеинфосфатаза.

вирует сигнальный путь Akt/PKB; морин также ингибирует глюконеогенез и повышает синтез гликогена в печени [59]. Природные антидиабетические агенты, выделенные из экстракта растения *Selaginella tamariscina*, ингибируют PTP1B. Так, производные селанинеллина стимулируют захват глюкозы адипоцитами линии 3T3—L1 [60].

Способностью ингибировать PTP1B обладает и ряд других природных соединений: полибромистый дифенилэфир, выделенный из экстракта морской губки *Lamellodysidea herbacea* [61], рутамарин (Rut) [62], сафранал [63], экстракт, полученный из растения *Annona squamosa* [64]. Рутамарин стимулирует транслокацию ГЛЮТ-4 и инсулинзависимый захват

глюкозы клетками за счет ингибирования РТР1В, а также усиливает экспрессию ГЛЮТ-4 в адипоцитах линии 3Т3-L1 за счет взаимодействия с ретиноидными X-рецепторами α (RXR α), агонистом которых он является. У мышей с индуцированным диетой ожирением рутamarin значительно улучшает чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы [62]. Подобную активность проявляет сафранал, для которого, как для ингибитора РТР1В, также характерно значительное усиление захвата глюкозы клетками посредством транслокации ГЛЮТ-4. Сафранал индуцирует лиганднезависимую активацию инсулинового сигнального каскада в культивируемых миотрубочках C2C12, а также при длительном пероральном назначении улучшает толерантность к глюкозе у мышей линии КК-Ау с моделью СД2 [65]. В опытах *in vivo* обнаружены антигиперлипидемические, антиоксидантный и гипогликемический эффекты сафранала, которые могут быть полезны в терапии осложнений СД [63, 66].

Много исследований посвящено изучению антидиабетической активности экстракта растения *Annona squamosa*. Как показано *in vitro* [64], его антигипергликемическое действие связано именно с ингибированием РТР1В. На модели стрептозотоцинового СД у крыс было установлено, что в механизме гипогликемического эффекта гексанового экстракта *Annona squamosa* играет роль также ингибирование α -глюкозидазы [67]. У крыс со стрептозотоциновым СД при пероральном введении водного экстракта *Annona squamosa* наблюдалось быстрое снижение уровня глюкозы и липидов в крови, повышение активности инсулина, а также уменьшение массы тела [68, 69]. Помимо антидиабетической активности, у экстракта *Annona squamosa* обнаружены антиоксидантные свойства, которые проявлялись увеличением активности соответствующих антиоксидантных ферментов — каталазы, супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы и уменьшением содержания малонового диальдегида в раз-

личных тканях крыс с моделью инсулиннезависимого СД [70]. Местное применение экстракта *Annona squamosa* ускоряет заживление ран у intactных крыс и животных с экспериментальным СД. Экстракт способствует синтезу коллагена, ускорению клеточной пролиферации, эпителизации ран [71, 72].

Еще один ингибитор РТР1В — ISIS-РТР1В_{Rx}, который представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, в настоящее время проходит II фазу клинических испытаний [73]. Исследования антисмысловых нуклеотидов (ISIS-113715, ISIS-РТР1В_{Rx}; Isis Pharmaceuticals Inc., США), мишенью которых является РТР1В, показали положительные результаты контроля уровня глюкозы в крови и снижения уровня ЛПНП у пациентов с СД2 [74].

Список новых препаратов, которые могут найти применение в терапии СД, приведен в **таблице**.

Заключение

В настоящее время в мировой фармацевтической индустрии существует много перспективных направлений поиска новых антидиабетических средств. Исследования в указанных областях стремительно развиваются параллельно с получением новых данных о генетическом базисе и молекулярных механизмах патогенеза СД. При этом ИР остаются важной мишенью для терапии СД, особенно СД2. Уже получена группа высокоэффективных лекарственных средств, влияющих на ИР и компоненты сопряженных с ним сигнальных путей. Однако подавляющее большинство разработок прямых агонистов и сенситайзеров ИР еще находится на стадии синтеза и доклинических испытаний новых соединений.

Конфликт интересов отсутствует.

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» выступала в роли спонсора проведенной поисково-аналитической работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):465-476. doi: 10.1038/nrd4275.
2. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — Т. 68. — №2 — С. 43-49. [Spasov AA, Petrov VI, Cheplyaeva NI, Lenskaya KV. Fundamental Bases of Search of Medicines for Therapy of a Diabetes Mellitus Type 2. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(2):43-49. (In Russ)] doi: 10.15690/vramn.v68i2.548.
3. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-222. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1.
4. Tiwari N. Therapeutic Targets for Diabetes Mellitus: An Update. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*. 2014;3(1). doi: 10.4172/2167-065x.1000117.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №1S — С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I.,

- Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ)]
doi: 10.14341/dm2015s1-112.
6. Jain S, Saraf S. Type 2 diabetes mellitus—Its global prevalence and therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010;4(1):48-56.
doi: 10.1016/j.dsx.2008.04.011.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2013;37(Supplement_1):S14-S80.
doi: 10.2337/dc14-S014.
8. Verspohl EJ. Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Type 2 Diabetes. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):188-237.
doi: 10.1124/pr.110.003319.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. - 2011. - Т. 14. - №4. - С. 6-17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):6-17. (In Russ)]
doi: 10.14341/2072-0351-5810.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.
doi: 10.2337/dc12-0413.
11. Доскина Е.В. Современная комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа, или Борьба с «неподдающимся пациентом». Эффективная фармакотерапия. - 2014. - №1 - С. 50-56. [Doskina YV. Modern combination therapy of diabetes, or Control of non-compliant patient. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;(1):50-56. (in Russ.)]
12. Ardon O, Procter M, Tvrdik T, et al. Sequencing analysis of insulin receptor defects and detection of two novel mutations in INSR gene. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2014;1:71-84.
doi: 10.1016/j.ymgmr.2013.12.006.
13. Ward CW, Lawrence MC. Landmarks in insulin research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:76.
doi: 10.3389/fendo.2011.00076.
14. Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(7-8):873-891.
doi: 10.1007/s00018-007-6359-9.
15. Whitehead JP, Clark SF, Ursø B, James DE. Signalling through the insulin receptor. *Curr Opin Cell Biol*. 2000;12(2):222-228.
doi: 10.1016/s0955-0674(99)00079-4.
16. Siddle K. Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:34.
doi: 10.3389/fendo.2012.00034.
17. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol*. 2011;47(1):R1-10.
doi: 10.1530/JME-11-0022.
18. Mackenzie R, Elliott B. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;55.
doi: 10.2147/dmso.s48260.
19. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
doi: 10.1038/414799a.
20. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7(2):85-96.
doi: 10.1038/nrm1837.
21. Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(11):715-724.
doi: 10.1038/ncpcardio1347.
22. Brunetti A. Transcriptional regulation of human insulin receptor gene by the high-mobility group protein HMGI(Y). *The FASEB Journal*. 2001;15(2):492-500.
doi: 10.1096/fj.00-0190com.
23. Liu Y, Lai Y-C, Hill Elaine V, et al. Phosphatidylinositol 3-phosphate 5-kinase (PIKfyve) is an AMPK target participating in contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Biochem J*. 2013;455(2):195-206.
doi: 10.1042/bj20130644.
24. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835.
doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.
25. Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13(6):383-396.
doi: 10.1038/nrm3351.
26. De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2002;1(10):769-783.
doi: 10.1038/nrd917.
27. Jung Seung H, Ha Yun J, Shim Eun K, et al. Insulin-mimetic and insulin-sensitizing activities of a pentacyclic triterpenoid insulin receptor activator. *Biochem J*. 2007;403(2):243-250.
doi: 10.1042/bj20061123.
28. Tang C-H, He Y, Li W, et al. Ursolic Acid Increases Glucose Uptake through the PI3K Signaling Pathway in Adipocytes. *PLoS One*. 2014;9(10):e110711.
doi: 10.1371/journal.pone.0110711.
29. Qiang G, Xue S, Yang JJ, et al. Identification of a Small Molecular Insulin Receptor Agonist With Potent Antidiabetes Activity. *Diabetes*. 2014;63(4):1394-1409.
doi: 10.2337/db13-0334.
30. Altaf QA, Barnett AH, Tahrani AA. Novel therapeutics for type 2 diabetes: insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(4):319-334.
doi: 10.1111/dom.12400.
31. Bates SH, Jones RB, Bailey CJ. Insulin-like effect of pinitol. *Br J Pharmacol*. 2000;130(8):1944-1948.
doi: 10.1038/sj.bjp.0703523.
32. Geethan PKMA, Prince PSM. Antihyperlipidemic effect of D-pinitol on streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2008;22(4):220-224.
doi: 10.1002/jbt.20218.
33. Pillai SI, Subramanian SP, Kandaswamy M. A novel insulin mimetic vanadium—flavonol complex: Synthesis, characterization and in vivo evaluation in STZ-induced rats. *Eur J Med Chem*. 2013;63:109-117.
doi: 10.1016/j.ejmech.2013.02.002.
34. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(2):195-200.
35. Zorzano A, Palacín M, Martí L, García-Vicente S. Arylalkylamine vanadium salts as new anti-diabetic compounds. *J Inorg Biochem*. 2009;103(4):559-566.
doi: 10.1016/j.jinorgbio.2009.01.015.
36. Rehder D. Vanadium. Its Role for Humans. 2013;13:139-169.
doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_5.
37. Manchem VP, Goldfine ID, Kohanski RA, et al. A Novel Small Molecule That Directly Sensitizes the Insulin Receptor In Vitro and In Vivo. *Diabetes*. 2001;50(4):824-830.
doi: 10.2337/diabetes.50.4.824.

38. Pender C, Goldfine ID, Mancham VP, et al. Regulation of Insulin Receptor Function by a Small Molecule Insulin Receptor Activator. *J Biol Chem*. 2002;277(46):43565-43571. doi: 10.1074/jbc.M202426200.
39. Cao Y, Himmeldirk KB, Qian Y, et al. Biological and biomedical functions of Penta-O-galloyl-d-glucose and its derivatives. *J Nat Med*. 2014;68(3):465-472. doi: 10.1007/s11418-014-0823-2.
40. Tsai HJ, Chou S-Y. A novel hydroxyfuroic acid compound as an insulin receptor activator – structure and activity relationship of a prenylindole moiety to insulin receptor activation. *J Biomed Sci*. 2009;16(1):68. doi: 10.1186/1423-0127-16-68.
41. Liu K, Xu L, Szalkowski D, et al. Discovery of a Potent, Highly Selective, and Orally Efficacious Small-Molecule Activator of the Insulin Receptor. *J Med Chem*. 2000;43(19):3487-3494. doi: 10.1021/jm000285q.
42. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *The Lancet*. 2011;378(9786):182-197. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60207-9.
43. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. // Успехи Физиологических Наук. – 2013. – Т. 44. - №3 – С. 54–76. [Epstein OI. The phenomenon of release activity and the hypothesis of “spatial” homeostasis. *Usp Fiziol Nauk*. 2013;44(3):54-76. (In Russ)].
44. Gorbunov EA, Nicoll J, Kachaeva EV, et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr Diabetes*. 2015;5(7):e169. doi: 10.1038/nutd.2015.20.
45. Nicoll J, Gorbunov EA, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta Treatment Increases Adiponectin Secretion by Mature Human Adipocytes In Vitro. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-4. doi: 10.1155/2013/925874.
46. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А., и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. // Бюл. exper. биол. – 2015. – Т. 159. – №4 – С. 454–456. [Gorbunov EA, Nicoll J, Myslivets AA, et al. Subetta Enhances Sensitivity of Human Muscle Cells to Insulin. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(4):463-465. (in Russ.)] doi: 10.1007/s10517-015-2992-8.
47. Хейфец И.А., Спасов А.А., Воронкова М.П., и др. Изучение гипогликемической активности субетты и росиглитазона на модели стрептозотоцинового диабета у крыс. // Бюл. exper. биол. – 2012. – Т. 153. – №1 – С. 62–64. [Kheifets IA, Spasov AA, Voronkova MP, et al. Study of Hypoglycemic Activity of Subetta and Rosiglitazone on the Model of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(1):54-56. (in Russ.)] doi: 10.1007/s10517-012-1641-8.
48. Bailbé D, Philippe E, Gorbunov E, et al. The Novel Oral Drug Subetta Exerts an Antidiabetic Effect in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat: Comparison with Rosiglitazone. *J Diabetes Res*. 2013;2013:1-9. doi: 10.1155/2013/763125.
49. Andrianova E., Vorobyev S., Epstein O. The efficacy and safety of new medicinal product in the treatment of type 2 diabetes: the results of a randomized comparative clinical trial. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Cape Town, South Africa. July 13-18, 2014. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;155:Suppl.1:247-248.
50. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-Specific Insulin Signaling, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2052-2059. doi: 10.1161/atvbaha.111.241919.
51. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9(3):193-205. doi: 10.1038/nrm2327.
52. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. - №2 – С. 29-40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29-40. (in Russ.)] doi: 10.14341/dm2014229-40.
53. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:241-253. doi: 10.2147/DMSO.S43731.
54. Ichihara Y, Fujimura R, Tsuneki H, et al. Rational design and synthesis of 4-substituted 2-pyridin-2-ylamides with inhibitory effects on SH2 domain-containing inositol 5'-phosphatase 2 (SHIP2). *Eur J Med Chem*. 2013;62:649-660. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.014.
55. Johnson TO, Ermolieff J, Jirousek MR. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2002;1(9):696-709. doi: 10.1038/nrd895.
56. Thareja S, Aggarwal S, Bhardwaj TR, Kumar M. Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors: A Molecular Level Legitimate Approach for the Management of Diabetes Mellitus. *Med Res Rev*. 2012;32(3):459-517. doi: 10.1002/med.20219.
57. Fukuda S, Ohta T, Sakata S, et al. Pharmacological profiles of a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, JTT-551. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(4):299-306. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01162.x.
58. Ito M, Fukuda S, Sakata S, et al. Pharmacological Effects of JTT-551, a Novel Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitor, in Diet-Induced Obesity Mice. *J Diabetes Res*. 2014;2014:1-7. doi: 10.1155/2014/680348.
59. Paoli P, Cirri P, Caselli A, et al. The insulin-mimetic effect of Morin: A promising molecule in diabetes treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(4):3102-3111. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.01.017.
60. Nguyen P-H, Zhao B-T, Ali MY, et al. Insulin-Mimetic Selaginellins from *Selaginella tamariscina* with Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Inhibitory Activity. *J Nat Prod*. 2015;78(1):34-42. doi: 10.1021/np5005856.
61. Yamazaki H, Sumilat DA, Kanno S-i, et al. A polybromodiphenyl ether from an Indonesian marine sponge *Lamellodysidea herbacea* and its chemical derivatives inhibit protein tyrosine phosphatase 1B, an important target for diabetes treatment. *J Nat Med*. 2012;67(4):730-735. doi: 10.1007/s11418-012-0735-y.
62. Berdeaux R, Zhang Y, Zhang H, et al. (+)-Rutamarin as a Dual Inducer of Both GLUT4 Translocation and Expression Efficiently Ameliorates Glucose Homeostasis in Insulin-Resistant Mice. *PLoS One*. 2012;7(2):e31811. doi: 10.1371/journal.pone.0031811.
63. Samarghandian S, Borji A, Delkhosh MB, Samini F. Safranal treatment improves hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(2):352-362.
64. Davis J, Mittra S, Kanaujia A, et al. Antihyperglycemic effect of *Annona squamosa* hexane extract in type 2 diabetes animal model: PTP1B inhibition, a possible mechanism of action? *Indian J Pharmacol*. 2012;44(3):326. doi: 10.4103/0253-7613.96304.
65. Maeda A, Kai K, Ishii M, et al. Safranal, a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, activates insulin signaling in C2C12

- myotubes and improves glucose tolerance in diabetic KK-Aymice. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(6):1177-1189. doi: 10.1002/mnfr.201300675.
66. Hazman Ö, Ovalı S. Investigation of the Anti-Inflammatory Effects of Safranal on High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Inflammation*. 2014;38(3):1012-1019. doi: 10.1007/s10753-014-0065-1.
 67. Ranjana, Tripathi YB. Insulin secreting and alpha-glucosidase inhibitory activity of hexane extract of *Annona squamosa* Linn. in streptozotocin (STZ) induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol*. 2014;52(6):623-629.
 68. Shirwaikar A, Rajendran K, Dinesh Kumar C, Bodla R. Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Annona squamosa* in streptozotocin–nicotinamide type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2004;91(1):171-175. doi: 10.1016/j.jep.2003.12.017.
 69. Kaleem M, Asif M, Ahmed QU, Bano B. Antidiabetic and antioxidant activity of *Annona squamosa* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Singapore Med J*. 2006;47(8):670-675.
 70. Gupta RK, Kesari AN, Diwakar S, et al. In vivo evaluation of anti-oxidant and anti-lipidimic potential of *Annona squamosa* aqueous extract in Type 2 diabetic models. *J Ethnopharmacol*. 2008;118(1):21-25. doi: 10.1016/j.jep.2008.03.008.
 71. Ponrasu T, Suguna L. Efficacy of *Annona squamosa* wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Wound J*. 2012;9(6):613-623. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00924.x.
 72. Ponrasu T, Suguna L. Efficacy of *Annona squamosa* L in the Synthesis of Glycosaminoglycans and Collagen during Wound Repair in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-10. doi: 10.1155/2014/124352.
 73. He R-j, Yu Z-h, Zhang R-y, Zhang Z-y. Protein tyrosine phosphatases as potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin*. 2014;35(10):1227-1246. doi: 10.1038/aps.2014.80.
 74. Pipeline [WEB-datasheet]. Isis Pharmaceuticals Inc. URL: <http://isispharm.com/backup/Pipeline/Therapeutic-Areas/Metabolic-Disease.htm#ISIS-PTP1BRx> (Дата обращения: 23.11.2015).