

Влияние нового агониста рецептора GPR119, соединения ZB-16 и ситаглиптина на уровень гликемии и инсулина, утилизацию глюкозы и структурные изменения в эндокринной части поджелудочной железы крыс при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа

Член-корр. РАН И.Н. ТЮРЕНКОВ¹, к.фарм.н. Д.В. КУРКИН^{1*}, Д.А. БАКУЛИН¹, к.м.н. Е.В. ВОЛОТОВА¹, проф. А.В. СМИРНОВ¹, Д.С. МЕДНИКОВ¹, к.х.н. М.А. ШАФЕЕВ³

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; ³ЗАО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия», Химки, Московская область, Россия

Агонисты рецептора GPR119, помимо гипогликемических свойств, обладают протекторным влиянием в отношении бета-клеток поджелудочной железы.

Цель исследования — оценить влияние нового агониста рецептора GPR119 и ситаглиптина на углеводный обмен и морфологическую структуру поджелудочной железы у животных с экспериментальным сахарным диабетом 2-го типа. Материал и методы. Исследование было выполнено на крысах Wistar. Экспериментальный сахарный диабет индуцировали внутрибрюшинным введением стрептозотосина с никотинамидом (65/230 мг/кг). Концентрацию глюкозы определяли глюкометром Контур ТС. Содержание инсулина в сыворотке определяли иммуноферментным методом (Rat Insulin (INS) ELISA Kit, 96 CSB). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием мышиных моноклональных антител к инсулину (клон 1G4, GeneTex); определяли абсолютную и относительную площадь иммунореактивного материала (β -клеток) панкреатических островков. Результаты. Введение агониста рецептора GPR119 — соединения ZB-16 (дипиарона) как и ингибитора ДПП-4 (ситаглиптина (внутри, 1 раз в день в течение 28 дней), снижало гликемию натощак, улучшало утилизацию глюкозы и увеличивало базальную и стимулированную секрецию инсулина у крыс с экспериментальным сахарным диабетом. У животных, которым вводили как дипиарон, так и ситаглиптин, абсолютная и относительная площадь β -клеток была выше, чем у крыс, не получавших лечения. Заключение. Противодиабетическое действие агониста рецептора GPR119 сопоставимо с таковым ситаглиптина.

Ключевые слова: сахарный диабет, агонист рецептора GPR119, ситаглиптин, поджелудочная железа, патогистология, инсулин, утилизация глюкозы.

Influence of novel GPR119 receptor agonist on plasma glucose and insulin level, as well as structural changes of pancreas islets in rats with experimental type 2 diabetes

I.N. TYURENKOV¹, D.V. KURKIN¹, D.A. BAKULIN¹, E.V. VOLOTOVA¹, A.V. SMIRNOV^{1,2}, D.S. MEDNIKOV², M.A. SHAFEEV³

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ²Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; ³Chemical Diversity Research Institute, Khimki, Moscow Region, Russia

GPR119 receptor is a promising target for novel antidiabetic drugs development because of its agonists in addition to hypoglycemic effects have cytoprotective effect on beta cells.

Aim — to assess the effect of the novel GPR119 receptor agonist and sitagliptin on carbohydrate metabolism and morphological structure of the pancreas in animals with experimental type 2 diabetes. Material and methods. The study was performed in Wistar rats with streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes. Serum insulin was determined by ELISA (Rat Insulin, (INS) ELISA Kit, 96 CSB). Immunohistochemical studies were performed using mouse monoclonal antibodies to insulin (clone 1G4, GeneTex) with determination of the absolute and relative area of immunopositive material (beta-cells) of the pancreatic islets. Results. 28-day treatment of animals with diabetes by GPR119 receptor agonist — ZB-16 (dipiaron) (1 mg/kg, per os, daily) and an inhibitor of the DPP-4 (sitagliptin) led to a reduction of fasting hyperglycemia and improve its glucose tolerance and enhance basal and stimulated insulin secretion relative to the control without treatment. Morphometric assessment of islets revealed that animals treated with the ZB-16 and sitagliptin have significantly higher absolute and relative islets area, as well as the perimeter of the insulin-positive material compared to islets of rats without treatment. Conclusion. Course administration of GPR119 receptor agonist to animals with streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes has a pronounced antidiabetic effect consists in reducing fasting plasma glucose, improve glucose utilization, increase basal and stimulated insulin secretion, as well as increasing the area of the insulin-positive material in islets. Antidiabetic action of novel GPR119 receptor agonist, was comparable to that of sitagliptin.

Keywords: T2DM, pancreas, insulin, glucose utilization, GPR119, sitagliptin.

doi: 10.14341/probl201662432-37

Список сокращений

ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4
ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест
СД — сахарный диабет
ЭСД — экспериментальный сахарный диабет

Профилактика и лечение сахарного диабета (СД) остается важнейшей медико-социальной проблемой. Число больных СД к концу 2015 г. достигло 415 млн человек, а к 2040 г. в мире будет насчитываться около 642 млн больных СД [1, 2].

В последние годы противодиабетическая терапия обогатилась новыми лекарственными средствами. Большое внимание привлекают препараты с инкретиноподобным (синтетические аналоги ГПП-1, устойчивые к действию ДПП-4) и инкретинмиметическим (ингибиторы ДПП-4) действием. Стимуляторы выработки собственных инкретинов находятся на разных стадиях клинических испытаний, и многие исследователи усматривают в их использовании весьма перспективный подход к терапии СД [3–5]. Инкретины, помимо стимуляции выработки инсулина, замедляют опорожнение желудка, создавая ощущение сытости, подавляют аппетит и тормозят процессы всасывания в кишечнике, способствуя потере массы тела [3–6]. Это выгодно отличает их от препаратов инсулина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, которые увеличивают массу тела и могут вызывать гипогликемию.

Открытые в последние годы рецепторы (GRP40, GRP41, GRP43, GRP119, GRP120), локализованные преимущественно на клетках кишечника и поджелудочной железы, в физиологических условиях играют важную роль в регуляции секреции инкретинов. Секреция ГПП-1 и чувствительность к нему при сахарном диабете 2-го типа (СД2) снижаются, поэтому повышение его выработки с помощью агонистов указанных рецепторов может стать эффективным подходом к профилактике и терапии СД2 [3–7]. Волгоградскими фармакологами совместно с ЗАО ИИХР «Химрар» синтезировано соединение ZB-16, обладающее высокой агонистической активностью в отношении рецептора GPR119. Помимо выраженного гипогликемического эффекта, его курсовое введение снижает у животных массу тела и аппетит [8] и улучшает толерантность к глюкозе [8, 9].

Цель настоящего исследования — изучение влияния курсового введения агониста рецептора GPR119 (соединения ZB-16) и ингибитора ДПП-4 (ситаглиптина) на уровень гликемии, выработку инсулина, толерантность к глюкозе и морфологию панкреатических островков при экспериментальном СД2.

Материал и методы

Исследование выполнено на 40 крысах-самцах Wistar с массой тела 260–280 г. с соблюдением правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), а также в соответ-

ствии с Приказом Минздрава и СР РФ №708н от 23.08.10 «Об утверждении правил лабораторной практики» и ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Данное исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом ГУ Волгоградского медицинского научного центра (протокол №191-2014 от 25.02.14).

Животные были разделены на четыре группы: 1-я группа — интактные животные, 2-я группа — животные с экспериментальным сахарным диабетом (ЭСД), получавшие внутрь физиологический раствор, 3-я группа — животные с ЭСД, которым вводили внутрь ингибитор ДПП-4 — ситаглиптин (Янувия, «Merck Sharp & Dohme B.V.», Нидерланды) в дозе 10 мг/кг, 4-я группа — животные с ЭСД, которым вводили соединение ZB-16 в дозе 1 мг/кг.

ЭСД вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина (65 мг/кг, «Sigma-Aldrich», США) через 15 мин после введения никотинамида (230 мг/кг, «Sigma-Aldrich», США) [10–12]. В эксперимент включали животных с уровнем глюкозы в крови 8–14 ммоль/л; гликемию измеряли после 6-часового голодания на 3-и сутки после введения стрептозотоцина (глюкометр Контур ТС). В дальнейшем крысы с ЭСД в течение 4 нед 1 раз в день получали внутрь физиологический раствор, соединение ZB-16 или ситаглиптин. На 14-й и 28-й день вновь регистрировали гликемию и проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с введением 3 г/кг глюкозы. Рассчитывали площадь под кривой «концентрация глюкозы—время» (AUC) [13]. В конце эксперимента (28-й день) у всех животных в ходе ПГТТ измеряли уровень инсу-

Сведения об авторах:

Тюренков Иван Николаевич — член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

*Куркин Денис Владимирович** — к.фарм.н., асс. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия; e-mail: strannik986@mail.ru;

Бакулин Дмитрий Александрович — асс., асп. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

Волотова Елена Владимировна — к.м.н., асс. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

Смирнов Алексей Владимирович — д.м.н., проф., зав. каф. патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

Медников Дмитрий Сергеевич — асс., асп. каф. патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

Шафеев Михаил Айратович — к.х.н., нач. отд. медицинской химии ЗАО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия», Химки, Московская область, Россия

лина до и через 15 мин после введения глюкозы. Уровень инсулина в сыворотке определяли иммуноферментным методом с помощью ИФА-комплекса фирмы «Тесап» (Австрия) и наборов антител к крысиному инсулину (Rat Insulin, (INS) ELISA Kit, 96 CSB). На основании полученных данных рассчитывали индекс НОМА-IR, позволяющий оценить инсулинорезистентность.

По завершении эксперимента крыс умерщвляли (в соответствии с методом, описанным в приказе Минздрава СССР №755 от 12.08.77) и брали ткани для гистологического исследования. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятым методикам [14, 15]. Для иммуногистохимического исследования использовали мышинные моноклональные антитела к инсулину (клон 1G4, GeneTex) в разведении 1:100. Для визуализации использовали полимерную систему EnVision (Thermo Scientific, Fremont, CA); хромогендиаминобензидин. Препараты докрашивали гематоксилином и исследовали с помощью микроскопа Axiostar plus («Карл Цейс», Германия); объектив $\times 10$, $\times 40$, окуляр $\times 10$, цифровая камера Canon (Japan, 5.0 мегапикселей). Морфометрическое исследование проводили с помощью компьютерной программы «Видео Тест-Морфо-4» (Россия). Определяли периметр панкреатических островков (L, мкм) и их площадь (S, мкм²). Экспрессию инсулина оценивали путем определения абсолютной и относительной площади иммунореактивного материала (β -клеток).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), Statistica 6,0 («StatSoft, Inc.», США). Для проверки распределения на нормальность использовали критерий Шапиро—Уилка. Далее проводили ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса в сочетании с апостериорными критериями Дана (множественные сравнения для выборок разного объема). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На 3-и сутки после введения стрептозотоцина формировали три группы животных с примерно одинаковой степенью гипергликемии (табл. 1).

Через 14 дней после этого у животных с ЭСД, получавших физиологический раствор, уровень сахара в крови сохранялся на исходном уровне, но к 28-му дню снизился на 18,8%. У крыс, которым вводили ZB-16 или ситаглиптин, содержание глюкозы через 14 дней снизилось соответственно на 18,2 и 9,1%, а через 28 дней — на 36,5 и 38% от исходных значений.

На 14-й день уровень сахара в крови через 30 мин после нагрузки глюкозой у животных 2-й группы

(ЭСД без лечения) возрастал на 106%, тогда как у крыс 3-й и 4-й групп (получавших соответственно ситаглиптин и ZB-16) прирост составил 81,6 и 85,5%. Утилизация глюкозы у животных этих двух групп также происходила значительно быстрее, чем у крыс 1-й группы. Через 28 дней ПГТТ показал сходные результаты: меньший прирост гликемии и более быстрая утилизация сахара у животных, получавших ZB-16 и ситаглиптин, чем у крыс с ЭСД, оставленных без лечения.

У животных, не получавших лечения (2-я группа), уровень инсулина через 28 сут был на 22% ниже, чем у интактных крыс ($p < 0,05$). У крыс, которые в течение 28 дней получали ZB-16, уровень инсулина был на 16%, а у тех, кто получал ситаглиптин — на 22% выше, чем у животных 2-й группы. Через 15 мин после введения глюкозы уровень инсулина у крыс 1-й и 4-й групп возрос на 70,6 и 69,7% соответственно, а у животных 2-й и 3-й группы — только на 53,4 и 53,6% соответственно. Индекс инсулинорезистентности у животных, получавших соединение ZB-16 и ситаглиптин, был ниже чем у получавших физиологический раствор (табл. 1).

При патогистологическом исследовании в поджелудочной железе животных 2-й группы отмечалось очаговое полнокровие (рисунок, б, на цв. вклейке). В междольковой соединительной ткани в отдельных случаях наблюдалась очаговая лимфоидная инфильтрация, интерстициальный отек. Панкреатические островки имели неправильную форму, неровные контуры. Их размеры и количество резко уменьшались по сравнению с таковыми у животных интактной группы. Имела место умеренная гипертрофия отдельных эндокриноцитов и их ядер. Средняя площадь панкреатических островков у интактных животных (см. рисунок, а, на цв. вклейке) составила $14600,77 \pm 2399,50$ мкм², а их периметр — $495,94 \pm 69,93$ мкм. Относительная площадь инсулин-позитивного материала β -эндокриноцитов составила $61,15 \pm 16\%$ (табл. 2).

У крыс с ЭСД без лечения площадь панкреатических островков снижалась на 66,9% ($p < 0,001$), составляя $4839,36 \pm 2753,53$ мкм², а их периметр — на 41,0% ($p < 0,001$). Значимо уменьшилась и относительная площадь инсулин-позитивного материала β -эндокриноцитов (на 43,8%; $p < 0,001$). Сходные результаты получены и другими авторами на моделях стрептозотоцин- и аллоксаниндуцированного ЭСД [10, 11, 14].

У животных с ЭСД, получавших ZB-16, отмечалось увеличение площади панкреатических островков (см. рисунок, в, на цв. вклейке) и их периметра по сравнению с крысами 2-й группы. Абсолютная и относительная площадь инсулин-позитивного материала β -эндокриноцитов у этих крыс также была больше, чем у животных 2-й группы, хотя и меньше, чем у интактных крыс. Протективное влияние сое-

Таблица 1. Уровень глюкозы (ммоль/л) и инсулина (нг/мл) у крыс разных экспериментальных групп

Показатель	Группы животных (n=10)				
	1-я (интактные)	2-я (ЭСД)	3-я (ЭСД+ZB-16)	4-я (ЭСД+ситаглиптин)	
Гликемия на 3-и сутки после введения стрептозоцина	4,2±0,1	12,2±0,44*	12,6±0,47*	12,1±0,34*	
14-е сутки					
ПТТГ	исходно	4,4±0,4	12,4±0,4*	10,3±0,46	11±0,53
	30 мин	5,7±0,2 (+29,4%)	25,6±0,64 (+106%)*	18,7±0,67 (+81,6%)#	20,4±0,65 (+85,5%)#
	60 мин	6±0,2 (+35,1%)	22,7±0,73 (+83%)*	16,7±0,78 (+62,1%)#	18,9±0,52 (+71,8%)#
	120 мин	4,5±0,1 (+0,8%)	15,4±0,49 (+24%)*	10,7±0,45 (+3,9%)#	12±0,53 (+9,1%)#
	AUC	639±20	2433,8±52*	1790,1±48#	1989,4±25
28-е сутки					
ПТТГ	исходно	4,2±0,1	9,9±0,44 *	8,0±0,25	7,5±0,49
	30 мин	5,3±0,1 (+26,2%)	21,9±0,93 (+121%)*	12,3±0,76 (+53,8%)#	13,7±0,47 (+82,7%)#
	60 мин	5,6±0,1 (+32,9%)	16,9±0,4 (+70,8%)*	11,2±0,39 (+40%)#	12,6±0,68 (+68%)#
	120 мин	4,3±0,1 (+2,0%)	11,6±0,59 (+17,2%)	8,1±0,3 (+1,2%)#	8,1±0,75 (+8%)#
	AUC	601,8±3	1914,8±47*	1237,9±34#	1335,2±59#
Уровень инсулина	до ПТТГ	1,53±0,08 (+22% от ЭСД)	1,25±0,15*	1,45±0,3 (+16% от ЭСД)	1,53±0,2 (+22% от ЭСД)
	при ПТТГ (через 15 мин)	2,61±0,13 (+70,6%)#	1,92±0,13 (+53,4%)*	2,46±0,14 (+69,7%)#	2,35±0,07 (+53,6%)#
НОМА-IR	6,7±0,25	9,5±1,08	8,6±1,05	8,5±0,3	

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой; # — то же при сравнении со 2-й группой.

Таблица 2. Изменение морфометрических параметров панкреатических островков у крыс с экспериментальным СД2

Морфометрический параметр	Площадь островков, мкм ²	Площадь инсулинпозитивных эндокриноцитов, мкм ²	Относительная площадь инсулинпозитивных эндокриноцитов, %	Периметр островков, мкм
Интактная группа	14600,77±2399,5	8986,77±3061,91	61,15±16,0	495,94±69,93
Контрольная группа (ЭСД)	4839,36±2753,53***	866,55±615,21***	17,38±5,48***	292,51±103,94***
Группа ЭСД +ZB-16	9260,41±4710,62***	4086,92±2763,62***	44,11±12,32***	402,86±101,37***
Группа ЭСД +ситаглиптин	6989,34±4323,55**	2214,6±1314,6***	33,08±4,2***	365,83±163,3*

Примечание. ***, ** — различия с интактной группой достоверны при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно; #, *** — различия с группой ЭСД достоверны при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

динения ZB-16 на островки Лангерганса и β -эндокриноциты крыс с ЭСД было несколько слабее, чем эффект ситаглиптина. Поскольку размеры β -эндокриноцитов были сопоставимы с размерами этих клеток у животных, не получавших лечения, можно полагать, что увеличение площади, занимаемой β -клетками, обусловлено как делением камбиальных (стволовых) клеток с последующей их дифференцировкой, так и уменьшением степени их повреждения и атрофии.

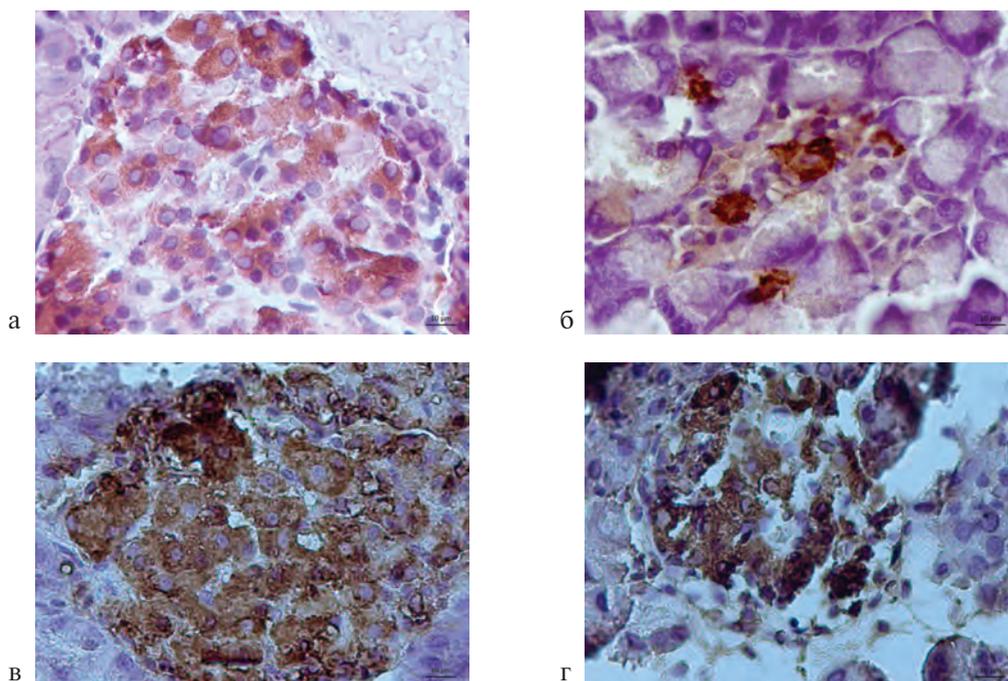
У животных с ЭСД, получавших ситаглиптин (см. рисунок, г, на цв. вклейке), площадь и периметр панкреатических островков также были значимо выше, чем у крыс, не получавших лечения. Абсолютная и относительная площадь инсулинпозитивного мате-

риала β -эндокриноцитов у крыс этой группы превышала таковую у животных, оставшихся без лечения. Все это свидетельствует о протективном влиянии ситаглиптина на β -эндокриноциты за счет снижения повреждающего действия гипергликемии и активации механизмов репарации, что характерно для инкретинов [6, 16]. И в данном случае увеличение площади, занимаемой β -клетками, обусловлено, очевидно, ускоренным делением стволовых клеток и уменьшением степени атрофии зрелых клеток.

Обсуждение

Средства, влияющие на систему инкретинов, уже прочно заняли свое место в клинической прак-

К статье И.Н.Тюренкова и соавт. «Влияние нового агониста рецептора GPR119, соединения ZB-16 и ситаглиптина на уровень гликемии и инсулина, утилизацию глюкозы и структурные изменения в эндокринной части поджелудочной железы крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа»



Островок поджелудочной железы (окраска с антителами к инсулину. Об. $\times 40$).

а — intactные крысы (преобладание инсулин-позитивных β -эндокриноцитов); б — ЭСД (резко выраженное снижение числа инсулин-позитивных β -эндокриноцитов); в — ЭСД + ZB-16 (увеличение количества β -эндокриноцитов по сравнению с группой ЭСД); г — ЭСД + ситаглиптин (увеличение количества β -эндокриноцитов по сравнению с группой ЭСД).

тике лечения СД2. Это ингибиторы ДПП-4 и ГПП-1 в виде их синтетических аналогов, более устойчивых к ферментативному разрушению. Аналоги ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглютид, дулаглютид) достаточно эффективны, однако имеют исключительно инъекционный путь введения, что для больных СД2 менее удобно по сравнению с пероральными гипогликемическими препаратами. С открытием ряда рецепторов семейства GPR (GPR40, GPR41, GPR43, GPR119, GPR120), экспрессированных на энтероэндокринных клетках, продуцирующих инкретины (ГИП и ГПП-1), связывают надежды на получение новых эффективных лекарственных препаратов для лечения СД2 и метаболического синдрома. Лидирующие фармацевтические компании («Arena Pharmaceuticals», «GlaxoSmithKline», «Sanofi», «Astellas» и др.) активно ведут поиск агонистов указанных рецепторов. Их отличительными свойствами является связь усиленной секреции инкретинов и инсулина в ответ на прием пищи, что важно для эффективного контроля постпрандиальной гипергликемии. В дополнение к этому, следует отметить, что инкретины (ГПП-1 и ГИП) тормозят апоптоз β -клеток поджелудочной железы, стимулируют репарацию и рост панкреатических островков [4, 6, 16, 17]. Полученные в настоящей работе результаты согласуются с данными литературы.

Соединение ZB-16 при курсовом пероральном введении обладает выраженным противодиабетическим действием, которое заключается в снижении уровня гликемии натощак и толерантности к глюкозе при проведении перорального глюкозотолерантного теста, повышении уровня глюкозозависимой секреции инсулина. Это можно объяснить его высокой агонистической активностью в отношении рецептора GPR119, активация которого стимулирует синтез и секрецию инкретинов.

Выявленная в данной работе динамика возрастания относительной площади инсулинпозитивного материала β -эндокриноцитов панкреатических островков, а также площади и периметра островков Лангерганса у животных с ЭСД, получавших ситаглиптин (3-я группа) и соединение ZB-16 в дозе 1 мг/кг (4-я группа), свидетельствует об их протек-

тивном влиянии на β -эндокриноциты и, очевидно, об активации механизмов репаративной регенерации β -клеток при индуцированном патоморфозе как минимум за счет уменьшения выраженности повреждения и последующих атрофических изменений, а возможно, и благодаря активации пролиферативной активности камбиальных (стволовых) клеток, что было отмечено в некоторых исследованиях противодиабетических свойств агонистов GPR119 рецептора [5, 7].

Вышеуказанные количественные изменения в ткани поджелудочной железы в совокупности с улучшением ее функциональных показателей (снижение уровня гликемии, улучшение утилизации глюкозы при проведении ПГТТ и повышение как базальной, так и стимулированной выработки инсулина) косвенно свидетельствуют о повышении продукции инкретинов под действием соединения ZB-16, что в совокупности обуславливает перспективность дальнейшего изучения его противодиабетических свойств.

Заключение

Курсовое введение агониста рецептора GPR119 — соединения ZB-16 животным со стрептозотоциникопид-индуцированным сахарным диабетом оказывает выраженное противодиабетическое действие, заключающееся в снижении тощаковой гликемии, улучшении утилизации глюкозы, повышении базальной и стимулированной секреции инсулина, а также увеличении площади инсулинпозитивного материала в островках поджелудочной железы. Противодиабетическое действие агониста GPR119 рецептора не уступало таковому у препарата сравнения ситаглиптина.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, в рамках реализации государственного контракта «Доклинические исследования лекарственного средства для лечения сахарного диабета 2 типа на основе агонистов GPR119 рецептора» № 13411.1008799.154 от 24 июля 2013 г.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // *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/dm20151S1-112
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th edn (2015); доступно на <http://www.idf.org/diabetesatlas>
3. 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. — №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
4. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Вологова Е.В. и др. Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств для

- лечения сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 101-109. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, et al. Drug discovery for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: ten novel biological targets. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):101-109. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151101-109
5. Buzard DJ, Lehmann J, Han S, Jones RM. GPR119 agonists 2009-2011. *Pharm Pat Anal*. 2012;1(3):285-299. doi: 10.4155/ppa.12.33
 6. Мкртумян А.М. Патофизиологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа. // *Лечащий врач*. – 2008. – № 3. – С. 92-95. [Mkrumjan AM. Pathophysiological approach in the treatment of type 2 diabetes. *Lechashij Vrach*. 2008;(3):92-95. (In Russ.)].
 7. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. // *Успехи физиологических наук*. – 2015. – Т. 46. – № 4. – С. 28-37. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. GPR 119 receptor agonists: characteristics, physiological role, prospects of use in the treatment of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. *Uspеhi fiziologicheskikh nauk*. 2015;46(4):28-37. (In Russ.)].
 8. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., и др. Влияние агониста рецептора GPR119 на уровень глюкозы, массу тела и потребление пищи у животных с ожирением, обусловленным высокожировой и углеводной диетой. // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – Т. 62. – №1. – С. 44-49. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. The influence of novel GPR119 agonist on body weight, food intake and glucose metabolism in obesity rats provoked high-fat and -carbohydrate diet. *Probl Endokrin*. 2016;62(1):44-49. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662144-49
 9. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., и др. Сравнение гипогликемической активности нового агониста GPR119 и ингибитора ДПП-4 ситаглиптина. // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – Т.62. – №1. – С. 38-43. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. Comparing hypoglycemic activity of novel GPR119 agonist and DPP-4 inhibitor sitagliptin. *Probl Endokrin*. 2016;62(1):38-43. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662138-43
 10. Писарев В.Б., Снигур Г.Л., Спасов А.А., и др. Механизмы токсического действия стрептозотоцина на В-клетки островков Лангерганса. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2009. – Т.148. – №12. – С. 700-702. [Pisarev VB, Snigur GL, Spasov AA, et al. Mechanisms of toxic effect of streptozotocin on β -cells in the islets of langerhans. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2009;148(6):937-939]. doi: 10.1007/s10517-010-0856-9
 11. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., и др. Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа. // *Биомедицина*. – 2011. – №3. – С. 12-18. [Spasov AA, Vorohkova MP, Snegur GL, et al. Experimental model of a type 2 diabetes. *Biomedicina*. 2011;(3):12-18. (In Russ.)].
 12. Masiello P, Broca C, Gross R, et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998;47(2):224-229. doi: 10.2337/diab.47.2.224
 13. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л. и др. *Методические рекомендации по доклиническому изучению пероральных лекарственных средств для лечения сахарного диабета*. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. – Ч.1. – М.: Гриф и К. 2012. – С. 670-684. [Spasov AA, Voronkov MP, Snigur GL, et al. *Guidelines for the pre-clinical study of oral drugs for the treatment of diabetes*. // Guidelines for preclinical studies of drugs. Ed. Mironov AN. Part 1. Moscow: Grif and K. 2012;670-684. (In Russ.)].
 14. Снигур Г.Л., Смирнов А.В. К вопросу стандартизации патогистологической диагностики сахарного диабета. // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2010. – №3. – С. 112-115. [Snigur GL, Smirnov AV. To the question of standardization of pathohistological diagnostics of the diabetes mellitus. *Journal of VolgSMU*. 2010;(3):112-115. (In Russ.)].
 15. Sun G, Qi Y, Pan Q. Quantitative analysis of prevention effect of tetrandrine on pancreatic islet beta cells injury in rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1997;77(4):270-273.
 16. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes Care*. 2011;34(2):264-271. doi: 10.2337/dc11-s223
 17. Moffett RC, Patterson S, Irwin N, Flatt PR. Positive effects of GLP-1 receptor activation with liraglutide on pancreatic islet morphology and metabolic control in C57BL/KsJ db/db mice with degenerative diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(3):248-255. doi: 10.1002/dmrr.2608