

Активаторы глюкокиназы — перспективный класс противодиабетических средств

© А.А. Спасов*, В.А. Косолапов, Д.А. Бабков, О.Ю. Майка

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Сахарный диабет 2-го типа является актуальной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на широкий выбор пероральных гипогликемических препаратов, на сегодняшний день велика потребность в создании и внедрении в клиническую практику новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Одной из перспективных мишеней для создания новых противодиабетических средств является глюкокиназа. Она выступает в качестве «сенсора» глюкозы в панкреатических β -клетках и контролирует скорость синтеза гликогена в печени. Активаторы глюкокиназы представляют собой новый класс противодиабетических препаратов с надежным гипогликемическим эффектом, доказанным в доклинических испытаниях. Очень важно, что активаторы глюкокиназы не вызывают клинически значимой гипогликемии при использовании экспериментальных моделей сахарного диабета и не влияют на уровень липидов, а также не увеличивают массу тела. В обзоре рассматривается молекулярно-генетическая структура фермента и его связь с органами и тканями. Изложены современные представления об активаторах глюкокиназы как перспективном классе противодиабетических препаратов, анализируются их гипогликемические и общие антидиабетические эффекты, регистрируемые в доклинических и клинических исследованиях. Указаны новейшие активаторы глюкокиназы, проходящие клинические испытания.

Ключевые слова: сахарный диабет, юношеский диабет, глюкокиназа, активатор глюкокиназы.

Glucokinase activators — a promising class of antidiabetic drugs

© Alexander A. Spasov, Vadim A. Kosolapov, Denis A. Babkov, Olga Yu. Maika

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Type 2 diabetes mellitus is an urgent problem of the modern healthcare. Despite a wide choice of oral hypoglycemic drugs, there is a great need for development and application of new, effective, and safe antidiabetic drugs. One of the promising targets for the creation of new antidiabetics is a glucokinase. It has an exceptionally high influence on glucose homeostasis, serving as a glucose “sensor” in pancreatic β -cells and controlling the rate of glycogen synthesis in the liver. In the present work, the molecular-genetic structure of the enzyme, as well as its relationship with organs and tissues of the body, is presented. The modern ideas about activators of glucokinase as a promising class of antidiabetic drugs are outlined, their hypoglycemic and general antidiabetic effects proved in preclinical and clinical studies are considered. The most advanced glucokinase activators under clinical trials are reviewed.

Keywords: diabetes mellitus, maturity-onset diabetes of young, glucokinase, glucokinase activator.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Его медико-социальная значимость определяется несколькими факторами, важнейшим из которых является высокая распространенность заболевания во всем мире. По меньшей мере 422 млн человек во всем мире больны сахарным диабетом [1]. По данным ВОЗ, в 2015 г. 1,6 млн человек умерли от последствий высокого содержания сахара в крови натощак, тогда как в 2000 г. этот показатель составлял 1,0 млн человек [2]. Более 80% случаев смерти от сахарного диабета происходят в странах с низким и средним уровнем дохода [3]. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. сахарный диабет будет седьмой по значимости причиной смерти [4]. Важным обстоятельством является хроническое течение заболевания, приводящее к развитию тяжелейших макроваскулярных осложнений.

Основные группы препаратов для лечения СД2

В современной практике используются следующие основные группы препаратов, рекомендованные для лечения пациентов с СД2: бигуаниды, тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины, гли-

ниды, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулин. Препараты этих групп используются как в моно-, так и в комбинированной терапии, однако они имеют ряд общих недостатков: прибавка массы тела, быстрое развитие резистентности, высокий риск гипогликемии (у большинства из них). Несмотря на широкий выбор пероральных противодиабетических препаратов, на сегодняшний день велика потребность в создании и внедрении в клиническую практику новых эффективных и безопасных препаратов для лечения СД2. Одной из перспективных мишеней для создания новых противодиабетических средств является глюкокиназа (ГК) [5]. Активаторы ГК представляют собой новый класс противодиабетических препаратов, которые обладают доказанным в доклинических исследованиях гипогликемическим эффектом, связанным с повышением активности фермента в печени и поджелудочной железе [6–9]. Очень важно, что активаторы ГК не вызывают клинически значимой гипогликемии на моделях сахарного диабета, не влияют на уровень липидов крови, а также не увеличивают

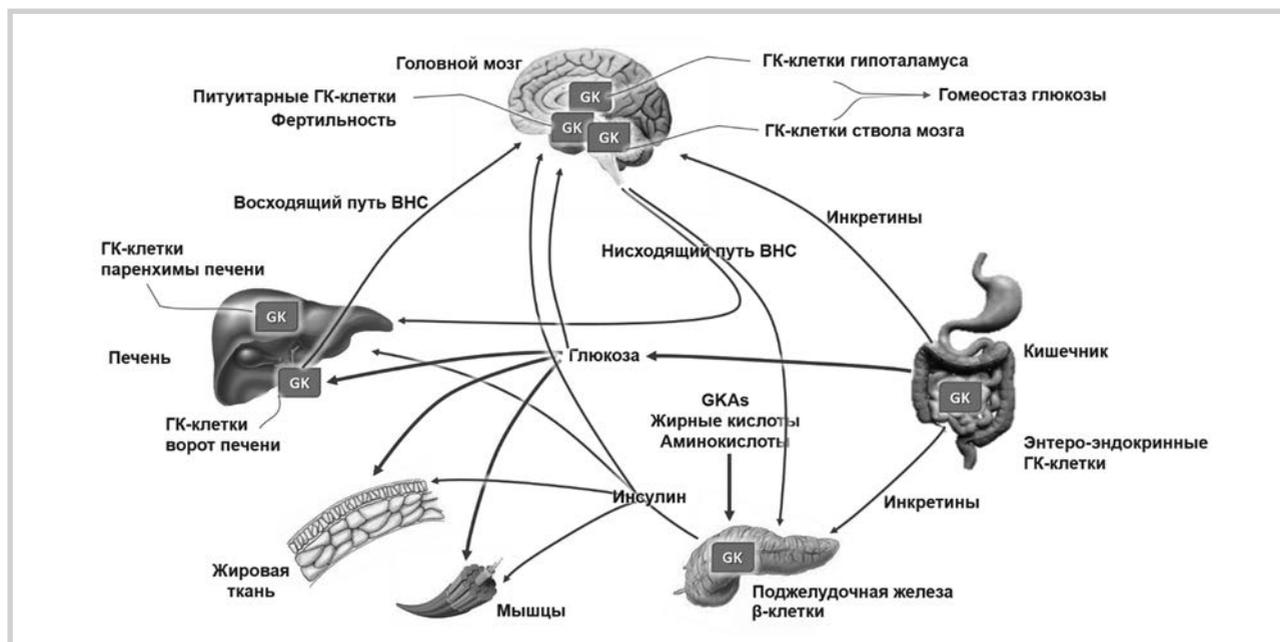


Рис. 1. Органы и ткани, экспрессирующие ГК, и их взаимосвязь друг с другом.

массу тела [10]. Внедрение этого класса препаратов в клиническую практику может способствовать повышению качества и продолжительности жизни пациентов с СД2, а также снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Роль глюкокиназы печени и поджелудочной железы в обмене глюкозы

Глюкоза, поступающая в клетки различных тканей, фосфорилируется с использованием АТФ, превращаясь в глюкозо-6-фосфат. Эту реакцию во многих тканях катализирует фермент гексокиназа, а в печени и поджелудочной железе — глюкокиназа (ГК). Образование глюкозо-6-фосфата — своеобразная «ловушка» глюкозы, так как мембрана клеток непроницаема для фосфорилированной глюкозы: высокое значение $K_m = 10$ ммоль/л активизирует фосфорилирование глюкозы в гепатоцитах в период пищеварения (абсорбтивный период). В этот период концентрация глюкозы в воротной вене больше, чем в других отделах кровяного русла, и может превышать 10 ммоль/л. В этих условиях максимальная активность глюкокиназы обеспечивает поступление и фосфорилирование глюкозы в клетках печени.

ГК (гексокиназа IV) в отличие от других гексокиназ не ингибируется продуктом реакции — глюкозо-6-фосфатом. Гексокиназа отличается от глюкокиназы высоким сродством к глюкозе и низким значением $K_m (<0,1$ ммоль/л). Следовательно, этот фермент в отличие от ГК активен при концентрации глюкозы в крови, соответствующей физиологической норме, и обеспечивает потребление глюкозы мозгом, эритроцитами и другими тканями между приемами пищи (постабсорбтивный период) [11].

На рис. 1 схематично представлены ГК-содержащие ткани и их взаимосвязи.

Фосфорилирование глюкозы, катализируемое ГК, приводит к увеличению синтеза гликогена в печени и активации гликолиза. В поджелудочной железе ГК регулирует метаболический путь, в котором глюкоза преобразуется в пируват. Это приводит к увеличению активности цикла лимонной кислоты и транспорта электронов, увеличению соотношения АТФ/АДФ и способствует закрытию АТФ-чувствительных K^+ -каналов, деполяризации мембраны и притоку ионов кальция. В результате резервный пул гранул инсулина превращается в легковывсвобождающийся пул, что обеспечивает выход инсулина в кровоток [11, 12].

Активность печеночной ГК и ее внутриклеточное расположение регулируется белком, продуцируемым гепатоцитами (GKRP) [13].

Изменения конформации глюкокиназы

ГК существует в различных конформациях, от которых зависит ее каталитическая активность. Медленный каталитический цикл осуществляется при низких концентрациях глюкозы, а быстрый цикл — при высоких ее концентрациях (рис. 2). Скорость цикла зависит от конформации фермента, при этом скорость взаимопревращения одной формы ГК в другую достаточно низка. Выделяют «супероткрытую», «открытую» и «закрытую» конформации фермента. Самый медленный переход — переход от «супероткрытой» к «открытой» форме, тогда как переход «открытой» к «закрытой» форме протекает очень быстро. При низких концентрациях глюкозы ГК имеет энергетически выгодную «супероткрытую» низкоаффинную конформацию. При более

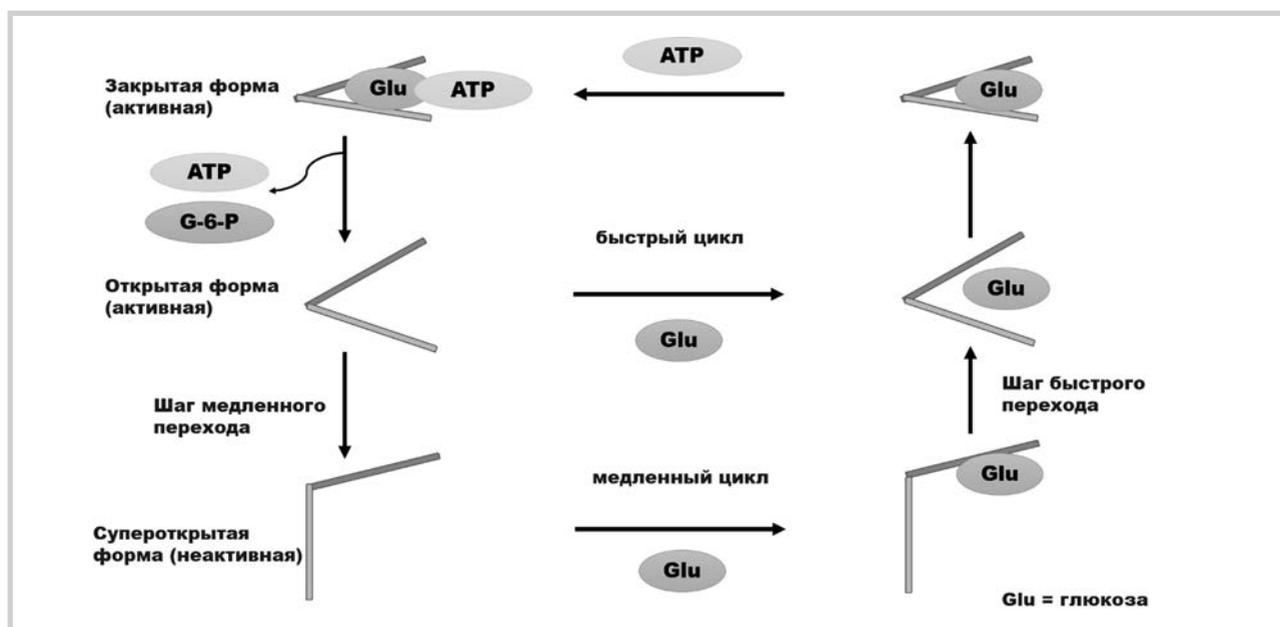


Рис. 2. Конформационные циклы глюкокиназы.

высоких концентрациях глюкозы энергетически благоприятны «открытая» и «закрытая» формы. Связывание субстратов глюкозы с ГК индуцирует образование открытых и закрытых форм, являющихся активированными формами ГК. Другими словами, при гипергликемии формируются «открытые» и «закрытые» высокоаффинные конформации, которые связаны с быстрым каталитическим циклом.

Эта двухцикловая и трехконформационная модель позволяет объяснить положительную кооперативность и сигмовидную кинетику, характерную для ГК [14].

Значение глюкокиназы в регуляции массы β-клеток

Общепризнана роль ГК в качестве сенсора глюкозы в процессе секреции инсулина панкреатическими β-клетками. Последние экспериментальные данные свидетельствуют об участии ГК и в регуляции функциональной массы β-клеток:

1. У мышей дикого типа, содержащихся на высокожировой диете, отмечается компенсаторная гиперплазия β-клеток, тогда как у *Gck*^{-/-} мышей этого не происходит, несмотря на такую же степень инсулинорезистентности. Тот факт, что гаплонедостаточность ГК препятствует гиперплазии β-клеток, позволяет предположить, что ГК необходима не только для глюкозо-стимулированной секреции инсулина, но и для гиперплазии β-клеток в ответ на инсулинорезистентность, индуцированную диетой, т.е. для предотвращения развития сахарного диабета.

2. В клетках островков поджелудочной железы мышей дикого типа высокожировая диета активировала экспрессию *IRS2* и *IGF1R* в значительно большей степени, чем в островках *Gck*^{-/-} мышей,

что показывает необходимость в ГК для усиления активности *IRS2* и *IGF1R* β-клетках (рис. 3). Вторичные эффекты хронической гипергликемии также могут вносить вклад в снижение экспрессии *IRS2* и *IGF1R* в островковых клетках *Gck*^{-/-} мышей.

3. Гаплонедостаточность *IRS2* приводит к недостаточной гиперплазии β-клеток. Так как в экспрессии *IRS* важную роль играет ГК, понятно ее влияние на массу β-клеток.

4. Нарушение передачи сигналов кальция, вызванное гаплонедостаточностью ГК в сочетании с инсулинорезистентностью, вызванной высокожировой диетой, приводит у *Gck*^{-/-} мышей к нарушению фосфорилирования *Ser133 CREB* [15].

Изменение активности глюкокиназы при СД2

Имеются веские доказательства того, что ГК β-клеток остается функционирующей при СД2, хотя общее ее содержание, вероятно, уменьшается, поскольку по мере прогрессирования заболевания снижается масса и функция β-клеток. Иная ситуация с ГК печени. Экспрессия ГК в печени при СД2 может сохраняться [11].

Мутации гена глюкокиназы

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что ГК является ключевым фактором поддержания гомеостаза глюкозы. У крыс с дефектом гена ГК в β-клетках регистрируется выраженная гипергликемия; у животных с генетическим дефектом ГК гепатоцитов также обнаруживают снижение утилизации глюкозы и гипергликемию. С другой стороны, гиперэкспрессия ГК у крыс с СД улучшает толерантность к глюкозе и снижает ее содержание в крови натощак [12].

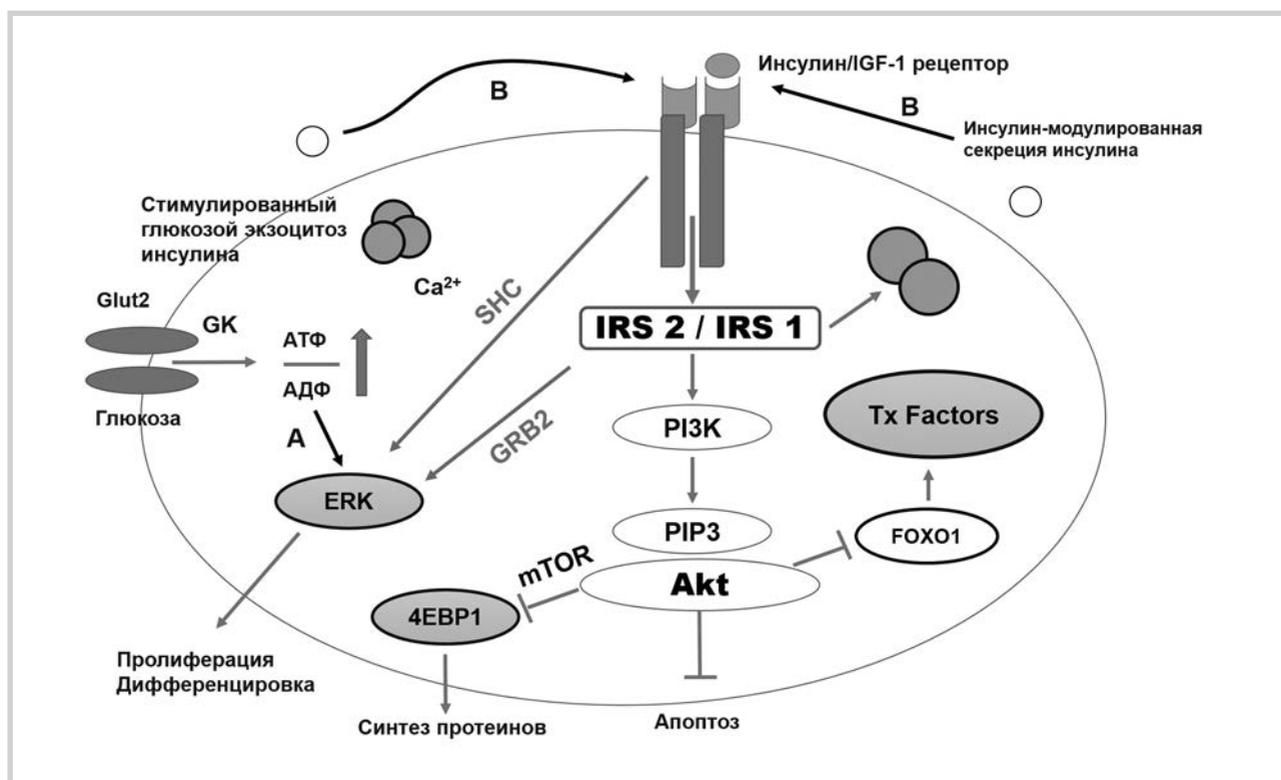


Рис. 3. Участие глюкокиназы в регуляции массы β -клеток.

В настоящее время у человека описано около 200 мутаций гена ГК. Наиболее изучены мутации, при которых гетерозиготная или гомозиготная утрата функции ГК приводит к юношескому сахарному диабету (MODY2) или тяжелому неонатальному сахарному диабету (PNDM) [16].

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) — группа генетических заболеваний с нарушенной функцией β -клеток поджелудочной железы. Распространенность MODY ориентировочно составляет 2–5% всех пациентов с сахарным диабетом. Заболевание моногенное с аутосомно-доминантным наследованием.

Первые признаки MODY проявляются у детей, подростков и молодых людей. На данный момент известно 8 разновидностей MODY. Считается, что появление диабетических осложнений (сосудистых, нервных, глазных и др.) не зависит от типа MODY, а обусловлено лишь продолжительностью периода повышенного уровня сахара в крови.

MODY-3 встречается чаще всех остальных видов (70% всех MODY) и обусловлен мутациями гена *HNF-1 α* . Для MODY-3 характерно:

- мягкое (с минимумом симптомов) начало в возрасте 20–40 лет (изредка позже), что затрудняет раннюю диагностику;
- обычно этот диабет расценивается как СД1;
- характерно отсутствие кетоацидоза;
- уровень С-пептида остается в нормальных пределах при уровне глюкозы крови выше 8 ммоль/л;

— уровень сахара натощак может быть нормальным, но при глюкозотолерантном тесте нередко отмечается повышенный прирост уровня гликемии (в 5 ммоль/л и более);

- глюкозурия при нормальном уровне гликемии;
- длительный (больше 3 лет) период «медового месяца» («медовым месяцем» называют период после начала лечения инсулином, когда изначально подобранные дозы инсулина сильнее обычного снижают уровень сахара, что вынуждает даже временно отменить инсулинотерапию). Обычно удается добиться удовлетворительного уровня глюкозы назначением минимальных доз инсулина, однако начинать лечение рекомендуется именно с приема препаратов сульфонилмочевины;

— длительно отмечается высокая чувствительность к производным сульфонилмочевины, поэтому начальная доза препарата этой группы должна составлять $\frac{1}{4}$ от обычной начальной дозы.

MODY-1 занимает третье место по частоте (после MODY-3 и MODY-2). Он обусловлен мутациями гена *HNF-4 α* . MODY-1 по клинической картине схож с MODY-3 за тем лишь исключением, что при MODY-1 отсутствует глюкозурия при нормальном уровне гликемии.

MODY-2 протекает мягче, чем MODY-3 и -1. Он возникает при мутациях гена ГК. MODY-2 сложен для диагностики, поскольку либо не имеет клинических проявлений, либо проявляется как СД2. Для MODY-2 характерны:

- длительная умеренная гипергликемия натощак (5,5—8,5 ммоль/л);
- уровень HbA_{1c} не превышает верхнюю границу нормы;
- при глюкозотолерантном тесте отмечается невысокий прирост уровня глюкозы крови через 2 ч (менее 3,5 ммоль/л).

Разнообразие заболеваний, связанных мутацией гена ГК, подтверждает важную роль ГК в поддержании гомеостаза глюкозы в организме и обусловило разработку лекарственных препаратов — активаторов этого фермента [16].

Активаторы глюкокиназы — новое, перспективное направление терапии СД2

ГК является одной из перспективных мишеней для разработки противодиабетических препаратов, поскольку она играет исключительную роль в регуляции углеводного обмена, выступает в качестве «сенсора» глюкозы в β -клетках поджелудочной железы и контролирует скорость ферментативного синтеза гликогена в печени. Первое сообщение о разработке и успешном доклиническом использовании активаторов ГК датируется 2003 г. Вскоре было выдано более 100 патентов на активаторы ГК различного химического строения, что демонстрирует заинтересованность исследователей в отношении этого класса противодиабетических препаратов [6,17].

Действие активаторов глюкокиназы

Все описанные на сегодняшний день активаторы ГК повышают сродство фермента к глюкозе. Активаторы ГК связываются с участком фермента (рис. 4), удаленном от субстрат-связывающего и каталитического центров, и увеличивают сродство ГК к глюкозе в силу стабилизации «закрытых» и «открытых» форм. При этом связывание с аллостерическим карманом ГК становится невозможным в «супероткрытом» состоянии, в результате чего минимизируется риск развития гипогликемии [10].

Активаторы ГК одинаково действуют на фермент печени и поджелудочной железы, следовательно, влияют на компоненты патогенеза СД2 (рис. 5), что значительно усиливает их гипогликемическую активность [18].

Основные эффекты активаторов ГК включают:

- стимуляцию фосфорилирования глюкозы в гепатоцитах и в панкреатических β -клетках;
- стимуляцию гликолиза и синтеза гликогена, ингибирование глюконеогенеза и гликогенолиза в гепатоцитах;
- повышение стимулированной глюкозой секреции инсулина;
- отсутствие стимуляции секреции инсулина в отсутствие глюкозы, что снижает риск гипогликемии;
- увеличение сродства ГК к глюкозе;

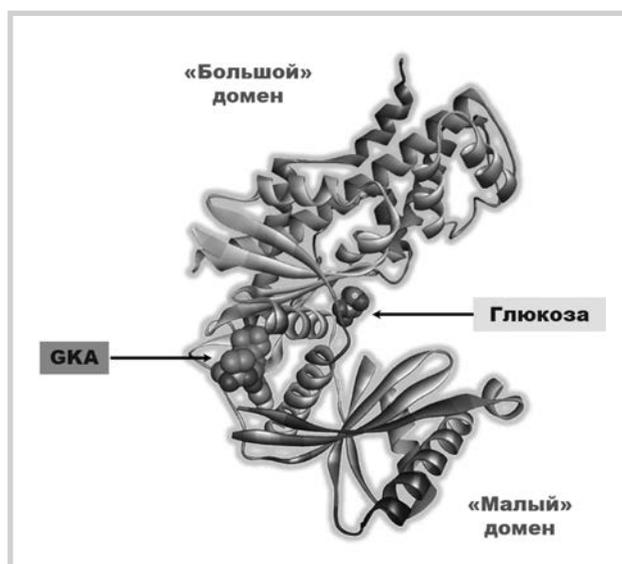


Рис. 4. Структурная модель глюкокиназы. Отмечены центры связывания активаторов глюкокиназы и глюкозы.

- имитацию, индуцированную гипергликемией, транслокации ГК из ядра в цитозоль;
- индукцию гипогликемии у животных с нормальным уровнем глюкозы крови, но не при СД.

Современные активаторы глюкокиназы

На сегодняшний день описано несколько десятков активаторов ГК, находящихся на различных этапах исследования.

Углерод-центрированные активаторы ГК

а) *соединение RO0281675, производное N-тиазолилпропионамида* («Hoffman-La Roche») — первый изученный активатор ГК. Он значительно увеличивает активность фермента и его сродство к глюкозе. Соединение увеличивает K_m АТФ при базальном уровне глюкозы 5 ммоль/л, а также повышает глюкозостимулированную секрецию инсулина β -клетками крыс. Таким образом, *RO0281675* снижает уровень глюкозы крови в норме и при СД за счет стимуляции секреции инсулина и снижения выхода глюкозы из печени;

б) *соединение RO4389620, или Piragliatin, производное N-пиразинилпропионамида* («Hoffman-La Roche») — увеличивает секрецию инсулина и захват глюкозы, снижает высвобождение глюкозы печенью, улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с СД. Препарат изучался в качестве монотерапии и в комбинации с метформином и дошел до II фазы исследования, которое было прекращено;

в) *соединение LY2121260, производное N-тиазолилциклопропан-1-карбоксамида* (Eli Lilly) — *in vitro* активирует рекомбинантную ГК, усиливает глюкозостимулированную секрецию инсулина β -клетками у крыс, увеличивает содержание ГК в INS-1 клетках, стимулирует поглощение 2-дезоксид-глюкозы ге-



Рис. 5. Механизм действия активаторов глюкокиназы на печень и поджелудочную железу.

паточитами крыс, однако однократная доза препарата вызывает выраженную гипогликемию, что ограничило дальнейшие его исследования;

г) соединение *PSN-GK1*, производное *N*-тиазолпропионамида (OSI) — один из самых мощных активаторов ГК, стимулирует секрецию инсулина и увеличивает синтез гликогена в печени. Препарат обладает высокой гипогликемической активностью, однако исследование соединения прекращено на II фазе из-за значительного снижения базального уровня глюкозы [19].

Бензипридин-центрированные активаторы ГК

а) соединение *GKA-50*, производное бензоиламинопиридинкарбоновой кислоты («Astra-Zeneca») — *in vitro* потенцирует активацию ГК, стимулирует секрецию инсулина, вызывает увеличение объема β -клеток и устойчивую деполяризацию их мембранного потенциала;

б) производное аминокбензамида компании «Merck-Valeant» с номером патента WO 2003080585 — мощный активатор ГК, используемый для ее кристаллизации в печени человека. С помощью этого соединения изучена кинетика конформации ГК в зависимости от связи с лигандом. Данные о фазе исследования соединения отсутствуют.

Активаторы ГК, основанные на пирролоне и аминокислоте

Информация о фармакодинамике, фармакокинетике, фазе исследований этих соединений отсутствует.

Гепатоселективные активаторы ГК

а) соединение *TTP-399*, структура не раскрывается («TransTech Pharma») — нормализует уровень Hb_{1CA} у пациентов с СД2 после 6 нед лечения, не увеличивая уровень триглицеридов и не вызывая гипогликемии. Соединение находится во II фазе клинических испытаний [6].

б) соединение *GKM-001*, структура не раскрывается («Advinus Therapeutics») — снижает уровень глюкозы в плазме до нормальных значений при 40-кратном увеличении дозы в течение 14 дней, у пациентов с СД2; инцидентов гипогликемии не отмечалось. В 2014 г. соединение вошло во II фазу исследования [6].

в) *PF-04937319*, производное пиримидинкарбоксиамида («Pfizer Inc.») на данный момент находится на II фазе исследования. Фармакокинетика на доклинических стадиях характеризовалась низким и средним периодом полувыведения [15].

Потенциальные преимущества и недостатки активаторов ГК

Несмотря на перспективность использования активаторов ГК в лечении СД, их возможные положительные и негативные эффекты на молекулярном, клеточном и организменном уровне продолжают изучаться.

Положительные эффекты активаторов ГК

Исходя из вышеописанных механизмов действия активаторов ГК, можно сделать вывод, что они позволяют контролировать как постпрандиальный уровень глюкозы, так и ее уровень натощак; их применение сопряжено с минимальным риском гипогликемии; они снижают продукцию глюкозы печенью и увеличивают массу β -клеток.

Вероятные негативные эффекты активаторов ГК

Риск гипогликемии. Несколько соединений (например, *PSN-GK1*) вызывали выраженную гипогликемию, хотя подавляющее большинство из них обладают высоким профилем безопасности у пациентов и животных с СД.

Увеличение образования гликогена в печени. Вызывались опасения, что активация ГК может привести к патологическому накоплению гликогена

и липидов (стеатоз) в печени. Однако в экспериментальном исследовании постоянный прием активаторов ГК сопровождался устойчивым снижением уровня глюкозы в отсутствие неблагоприятного воздействия на циркулирующие липиды или липиды и гликоген печени.

Гипертриглицеридемия и увеличение массы тела. Существуют опасения, что влияние активаторов ГК на углеводный обмен и продукцию гликогена в печени может способствовать увеличению массы тела. Однако на сегодняшний день нет сообщений о неблагоприятном влиянии этих соединений на массу тела.

Влияние на фертильность. Обнаруженная экспрессия ГК в гонадотропной области гипофиза крыс и обезьян позволяет задаться вопросом о зависимости синтеза и секреции гонадотропинов, а также фертильности от активности ГК. Ответа на этот вопрос пока нет.

Данные о безопасности активаторов ГК, полученные в экспериментах на животных, нельзя непосредственно экстраполировать на человека. Необходимы дальнейшие детальные исследования этой проблемы [20].

Заключение

На сегодняшний день велика потребность в создании и внедрении в клиническую практику новых эффективных, безопасных препаратов для лечения

СД2. Активаторы глюкокиназы представляют собой новый класс противодиабетических препаратов; их гипогликемический эффект надежно доказан при доклинических испытаниях. Крайне важно, что в модельных экспериментах активаторы глюкокиназы не вызывали клинически значимой гипогликемии и не влияли на уровень липидов и массу тела. На основании имеющихся данных можно прийти к заключению, что активаторы глюкокиназы обладают оптимальным профилем безопасности. Внедрение в клиническую практику этого класса препаратов может способствовать повышению качества и длительности жизни пациентов с СД2, а также снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках Государственного задания №115042410204 «Поиск новых активаторов глюкокиназы и изучение их действия при стрептозотоцин-никотинамидной модели сахарного диабета». Бабков Д.А. благодарит Совет по грантам Президента Российской Федерации (СП-595.2018.4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Спасов А.А., редактирование текста — Косолапов В.А., анализ полученных данных, подготовка иллюстраций — Бабков Д.А., написание текста, подготовка иллюстраций — Майка О.Ю.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- World Health Organisation [Internet]. World Health Day 2016: Beat diabetes [cited 2017 May 05]. Available from: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2016/en/>
- World Health Organisation [Internet]. Global health risks: Mortality and global health estimates [cited 2017 May 05]. Available from: www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
- World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Leighton B, Atkinson A, Coghlan MP. Small molecule glucokinase activators as novel anti-diabetic agents. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 2):371-374. doi: 10.1042/BST0330371
- Deshpande AM, Bhuniya D, De S, et al. Discovery of liver-directed glucokinase activator having anti-hyperglycemic effect without hypoglycemia. *Eur J Med Chem.* 2017;133:268-286. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.03.042
- Paczal A, Balint B, Weber C, et al. Structure-activity relationship of azaindole-based glucokinase activators. *J Med Chem.* 2016;59(2):687-706. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01594
- Min Q, Cai X, Sun W, et al. Identification of mangiferin as a potential glucokinase activator by structure-based virtual ligand screening. *Sci Rep.* 2017;7:44681. doi: 10.1038/srep44681
- Xu J, Lin S, Myers RW, et al. Discovery of orally active hepatoselective glucokinase activators for treatment of type II diabetes mellitus. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(9):2063-2068. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.10.088
- Matschinsky FM, Porte D. Glucokinase activators (GKAs) promise a new pharmacotherapy for diabetics. *F1000 Med Rep.* 2010;2. doi: 10.3410/M2-43
- Kamata K, Mitsuya M, Nishimura T, et al. Structural basis for allosteric regulation of the monomeric allosteric enzyme human glucokinase. *Structure.* 2004;12(3):429-438. doi: 10.1016/j.str.2004.02.005
- Matschinsky FM, Zelent B, Doliba N, et al. Glucokinase activators for diabetes therapy: May 2010 status report. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S236-S243. doi: 10.2337/dc11-s236
- Reid S, Masters C. On the developmental properties and tissue interactions of hexokinase. *Mech Ageing Dev.* 1985;31(2):197-212. doi: 10.1016/s0047-6374(85)80030-0
- Coghlan M, Leighton B. Glucokinase activators in diabetes management. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(2):145-167. doi: 10.1517/13543784.17.2.145
- Robey RB, Hay N. Mitochondrial hexokinases, novel mediators of the antiapoptotic effects of growth factors and Akt. *Oncogene.* 2006;25(34):4683-4696. doi: 10.1038/sj.onc.1209595
- Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med.* 2009;26(5):466-473. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x
- Спасов А.А., Косолапов В.А., Бабков Д.А., Майка О.Ю. Влияние агониста рецептора GPR119 соединения MBX-2982 на активность глюкокиназы человека. // *Бюллетень экспери-*

- ментальной биологии и медицины. — 2017. — Т. 163. — № 5. — С. 657—660. [Spasov AA, Kosolapov VA, Babkov DA, Maika OY. Effect of GRP119 Receptor Agonist, Compound MBX-2982, on Activity of Human Glucokinase. *Biull Eksp Biol Med*. 2017;163(5):695-698. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-017-3881-0
18. Rees MG, Gloyn AL. Small molecular glucokinase activators: has another new anti-diabetic therapeutic lost favour? *Br J Pharmacol*. 2013;168(2):335-338. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02201.x
19. Alexander B, Browse DJ, Reading SJ, Benjamin IS. A simple and accurate mathematical method for calculation of the EC50. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;41(2-3):55-58. doi: 10.1016/s1056-8719(98)00038-0
20. Ishikawa M, Nonoshita K, Ogino Y, et al. Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)-1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(15):4450-4454. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.05.038

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Спасов Александр Алексеевич, д.м.н., проф., акад. РАН [Alexander A. Spasov, MD, PhD, Professor,]; адрес: Россия, 400001, Волгоград, ул. КИМ, 20 [address: 20 KIM street, Volgograd, 400001, Russia]; телефон: 8 (8442) 94-24-23; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; eLibrary SPIN: 8777-1303; e-mail: spasov@mail.ru

Косолапов Вадим Анатольевич, д.м.н., проф. [Vadim A. Kosolapov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6702-1207>; eLibrary SPIN: 3844-0149; e-mail: vad-ak@mail.ru

Бабков Денис Александрович, к.х.н. [Denis A. Babkov, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9645-3324>; eLibrary SPIN: 6193-9704; e-mail: dababkov@volgmed.ru

Майка Ольга Юрьевна [Olga Yu. Maika]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3559-004X>; eLibrary SPIN: 6229-4052; e-mail: 9889800088@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.05.2017. Одобрена к публикации: 18.10.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Спасов А.А., Косолапов В.А., Бабков Д.А., Майка О.Ю. Активаторы глюкокиназы — перспективный класс противодиабетических средств. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 3. — С.180-187. doi: 10.14341/probl8747

TO CITE THIS ARTICLE:

Spasov AA, Kosolapov VA, Babkov DA, Maika OY. Glucokinase activators — a promising class of antidiabetic drugs. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):180-187. doi: 10.14341/probl8747