

УДК 615:616.379-008.64

## ИННОВАЦИОННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

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

В настоящее время известно, что сахарный диабет является гетерогенным заболеванием, основными формами которого является сахарный диабет типа 1 и 2. Из общего количества больных диабетом около 90 % приходится на больных, страдающих сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Большинство из применяемых ныне гипогликемических лекарственных средств для лечения СД 2 приводят к развитию толерантности, гастроинтестинальным расстройствам, молочнокислому ацидозу, сердечной недостаточности, прогрессированию атеросклероза, задержке жидкости, прибавке в весе, индивидуальной непереносимости. Эти данные говорят о необходимости поиска новых групп гипогликемических веществ и актуальности создания новых гипогликемических препаратов.

*Ключевые слова:* сахарный диабет второго типа, гипогликемические препараты, терапия, толерантность, молочный ацидоз, сердечная недостаточность, атеросклероз, непереносимость.

## INNOVATIVE SEARCH FOR ANTIDIABETIC DRUGS

*K. V. Lenskaya, A. A. Spasov, N. I. Cheplyaeva*

It is well known that diabetes mellitus is a heterogenous disease; its main forms are diabetes mellitus type I and II. Of all diabetic patients, about 90 % have diabetes mellitus type II. Most of hypoglycemic agents administered nowadays in antidiabetic therapy of type II, cause development of tolerance, gastrointestinal disorders, lactic acidosis, cardiac insufficiency, fluid retention, weight gain, idiosyncrasy; they also promote atherosclerosis. These data indicate a need for searching for new groups of hypoglycemic agents and development of new hypoglycemic drugs.

*Key words:* diabetes mellitus type II, hypoglycemic agents, therapy, tolerance, lactic acidosis, cardiac insufficiency, atherosclerosis, intolerance.

Сахарный диабет типа 2 представляет собой серьезную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией и смертностью больных в результате развития одних сосудистых осложнений (микро-, макроангиопатии), а также необходимостью создания системы специализированной помощи больным [8, 41].

Не менее тревожным является и тот факт, что СД 2 занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [41, 56, 49]. По статистическим данным, каждые 6—7 пациентов из 10 погибают от макроангиопатических осложнений диабета [41]. Причем, наряду с распространенностью СД, нарастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений [6, 13, 69].

Как известно, причиной развития и прогрессирования осложнений заболевания является именно хроническая гипергликемия [7]. В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск раз-

вития как микро-, так и макроангиопатии [11]. Исходя из этого, основной целью лечения болезни является как можно более полная компенсация нарушений углеводного обмена [3]. Следует отметить, что за прошедшие 20 лет цели лечения СД кардинально изменились [1]. До недавнего времени доминирующая цель терапии диабета заключалась лишь в устранении симптомов гипергликемии, таких как жажда, полиурия, слабость. В настоящее время эффективное управление СД направлено на предохранение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы от истощения, создание оптимального баланса глюкозы в организме, предотвращение и / или замедление прогрессирования как микро-, так и макрососудистых осложнений заболевания, которые приводят к инвалидизации пациентов и ранней смертности.

Как хорошо известно, в основе развития СД 2 лежат три основных эндокринных дефекта: нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность жировой и мышечной тканей и инсулинорезистентность печени [1]. Резистентность к инсулину может уменьшаться в результате снижения веса и/или фармакотерапии гипергликемии, однако она редко восстанавливается до нормальной. Секреция инсулина у этих больных неполноценна и недостаточна для того, чтобы компенсировать инсулинорезистентность [1, 7].

Развитие СД по И. И. Дедову и М. И. Балаболкину (2006) [8] можно представить в виде процесса, который протекает в следующие фазы:

**1-я фаза** — наличие первичной инсулинрезистентности (снижение чувствительности тканей к инсулину) и других генетически обусловленных нарушений, способствующих снижению действия инсулина;

**2-я фаза** — адаптация аппарата поджелудочной железы к повышенной потребности в инсулине, позволяющая обеспечить образование инсулина в таком количестве, которое необходимо для преодоления имеющейся инсулиновой резистентности. Это сопровождается нормализацией состояния углеводного обмена и увеличением (гиперплазией)  $\beta$ -клеток островкового аппарата, в которых синтезируется инсулин (рис.);

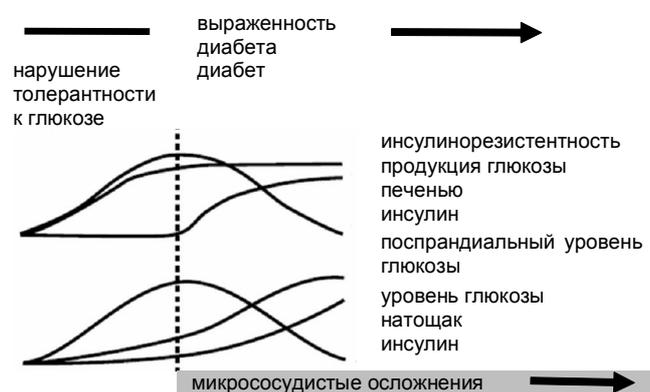


Рис. Изменение основных метаболических параметров при формировании СД [21]

**3-я фаза** — умеренная декомпенсация островкового аппарата поджелудочной железы, проявляющаяся в изменении уровня глюкозы в крови натощак и / или нарушении толерантности к глюкозе. Это состояние обозначают как преддиабет;

**4-я фаза** — выраженная декомпенсация  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, сопровождающаяся клинической манифестацией (симптомами) СД. При этом существует возможность компенсации диабета при помощи диеты и сахароснижающих лекарственных препаратов;

**5-я фаза** — декомпенсация, сопровождающаяся структурными изменениями  $\beta$ -клеток и недостаточностью секреции инсулина. При этом за счет лечения пероральными глюкозоснижающими препаратами невозможно добиться компенсации СД, что диктует необходимость введения инсулина. В результате, возникает инсулинпотребный СД 2 [2].

Препараты для фармакологической коррекции СД 2, используемые в клинике в настоящее время, представлены следующими группами: секретогены инсулина (производные сульфонилмочевины, постпрандиальные регуляторы секреции инсулина), бигуаниды (метформин), сенситайзеры инсулина (розиглитазон, пиоглитазон), инкретиномиметики [1].

Широкая распространенность СД и многообразие патогенетических вариантов данного заболевания обуславливают актуальность поиска и разработки новых пероральных противодиабетических препаратов. В последнее время при терапии инсулиннезависимого СД предпочтение отдается средствам, способным не только компенсировать диабет, но и задерживать развитие и прогрессирование его осложнений. В комплексной терапии с этой целью используют реокорректоры, антиоксиданты и другие группы лекарственных средств. Тем не менее, для ряда препаратов выбора имеются существенные ограничения в использовании, из-за риска развития побочных эффектов. В связи с этим в настоящее время поиск новых веществ, способных не только регулировать гомеостаз глюкозы, но и предупреждать риск возникновения осложнений СД, является актуальным и имеет перспективность [11].

Современные течения поиска гипогликемических средств включают в себя несколько направлений:

1. Нормализация механизмов биологического действия инсулина и снижение инсулиновой резистентности.
2. Восстановление нормальной функции механизмов, регулирующих секрецию инсулина.
3. Восстановление физиологических механизмов секреции инсулина.
4. Уплетение скорости образования глюкозы печенью.
5. Новые направления.

## Нормализация механизмов биологического действия инсулина и снижение инсулиновой резистентности

Основные мишени — ИКВ-киназа, ингибитор фосфодиэстеразы, ингибитор протеинкиназы С, белковые тирозин-фосфатазы (PTPS),  $\delta$ -диаглицеролкиназа (DAG), агонисты  $\beta$ 3-адренорецепторов, антагонист  $\alpha$ 2-адренорецепторов, высокоселективные PPAR  $\gamma$ -агонисты.

**ИКВ-киназа** — молекула, моделирующая сигнальные пути инсулина и участвующая в механизмах инсулиновой резистентности  $\beta$  (IKK- $\beta$ ), которая также является отрицательным регулятором сигнальных путей инсулина и активатором транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (не исключается, что именно IKK- $\beta$  опосредует инсулинрезистентную активность ФНО- $\alpha$ ) [66].

У больных СД2 выявлено повышение содержания маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ), их взаимосвязь с тяжестью вегетативных нарушений, дисфункцией эндотелия, что подтверждает роль воспаления в патогенезе поражения нервной системы [66, 67]. Известно, что улучшение компенсации углеводного обмена происходит за счет уменьшения секреции гормонов жировой ткани, в частности ФНО- $\alpha$ .

Один из механизмов снижения инсулиновой резистентности связан с созданием веществ, влияющих на клеточные белковые тирозинфосфатазы (PTPs), повышенный уровень активности которых в мышечной и жировой тканях выявляется у больных, страдающих ожирением и СД 2, что коррелирует со степенью инсу-

линовой резистентности [4, 5]. Дефосфорилирование инсулинового рецептора, наступающего под воздействием указанных клеточных тирозинфосфатаз, сопровождается деактивированием сигнальных путей действия инсулина [66].

Шведским ученым [4] удалось найти фермент, играющий ключевую роль в развитии нечувствительности к инсулину — это  $\delta$ -диаглицеролкиназа (DAG). DAG оказался ключевым звеном в двух цепочках — передачи инсулинового сигнала внутри клетки и энергетического обмена. При его недостатке клетки остаются глухими к отчаянным инсулиновым просьбам организма потреблять больше глюкозы, а жиры (липиды) остаются не окисленными, во все большем количестве откладываясь в белой жировой ткани. Этот фермент сам по себе «глюкозозависимый», то есть его количество в клетке зависит от концентрации глюкозы, при этом, чем больше ее в крови, тем меньше фермента вырабатывается. Чем больше глюкозы, тем меньше фермента, тем хуже передается сигнал от инсулиновых рецепторов внутрь клетки, тем меньше глюкозы забирается из крови и тем еще больше глюкозы в ней остается.

Параллельно развивается ожирение → ткани не реагируют на инсулин → уровень глюкозы в крови растет → инсулина выделяется все больше → производящие его клетки истощаются, что сочетается с нарушением работы нервной ткани и почек → начинается диабет [5, 8, 66].

Нарушение липидного обмена, приводящее к повышению уровня жирных кислот (ЖК) в сыворотке крови и их внутриклеточному накоплению, что наблюдается при СД 2, является одним из причин печеночной и инсулиновой резистентности скелетных мышц. Повышение содержания триглицеридов и ЖК в  $\beta$ -клетках сопровождается нарушением их функции с участием PPAR- $\alpha$ . Как показали исследования [2, 5, 7], новый агонист рецепторов PPAR- $\alpha$  значительно снижает уровень триглицеридов и ЖК в сыворотке крови в мышцах у трансгенных животных — модель СД 2.

PPAR- $\gamma$  регуляция модулируется антидиабетическими агентами [Forman, et al., 1996]. Сейчас белки PPAR выделяют в семейство ядерных рецепторов, связанных с метаболизмом жирных кислот [34]. PPAR- $\gamma$  специфически активируется тиазолидиндионами — группой протидиабетических лекарств. Среди данной новой группы веществ выделяют производные тиазолидиндионов (DRF-2189, KRP-297) и вещества, не являющиеся по химической структуре тиазолидиндионами (ITT-501, BSM-298585 (Muraglitazar), AZ-242 (Tesaglitazar), NNC 61-0029 (Ragaglitazar)).

Изучение фармакологической активности  $\beta$ 3-адренорецепторов проводили в экспериментах на мышцах. Была определена гипогликемическая активность, что позволило определить данную группу как важную мишень, которая в дальнейшем может быть более подробно изучена для получения лекарственных средств для лечения ожирения и СД [17].

## Восстановление нормальной функции механизмов, регулирующих секрецию инсулина

Для восстановления нормальной функции механизмов, регулирующих секрецию инсулина, можно использовать каннабиноидные рецепторы (CB1) и ингибиторы глюкозы-6-фосфатазы.

Глюкоза-6-фосфатаза — это фермент, находящийся в печени и катализирующий заключительный этап превращения глюкозы-6-фосфата в глюкозу, в процессах гликогенолиза и гликогеногенеза [66]. Замедление или ингибирование активности этого фермента — один из методов, используемых в лечении СД и ожирения [17, 68].

В литературе описана важная роль эндогенной каннабиноидной системы в регуляции аппетита и метаболизма липидов. Недавно было опубликовано предположение о роли CB1 в развитии ожирения, резистентности к инсулину и вызванных этими процессами поздними осложнениями. Это привело к идее использования антагонистов CB1-рецептора как нового класса соединений, используемых для лечения диабета [17, 34].

## Восстановление физиологических механизмов секреции инсулина

Еще одно направление в лечении СД 2 основано на использовании инкретинового эффекта. Инкретины выделяются в ответ на прием пищи, оказывают мощное глюкозозависимое действие, тем самым играя ключевую роль в поддержании уровня глюкозы в крови. Инкретиномиметики: глюкагоноподобный пептид (GLP-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) стимулируют секрецию инсулина и ингибируют секрецию глюкагона, тормозят процессы апоптоза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и усиливают их регенерацию, что позволяет достичь пролонгированного эффекта и воздействовать на одно из звеньев патогенеза заболевания [28, 64]. К препаратам, используемым в терапии СД 2, относятся эксенатид, лираглутид (GLP-1) и ситаглиптин, вилдаглиптин (ингибиторы DPP-4) [34]. Эксенатид (Баета) является первым представителем лекарственного класса инкретиномиметиков, агонистом GLP-1, синтетической формой экзендина-4, первоначально выделенного из слюны ядовитой южно-американской ящерицы. Еще один препарат, аналог человеческого GLP-1, представляющий собой на 97 % гомологичную структуру нативному человеческому GLP-1 — лираглутид (Виктоза) [24, 62]. Наличие данных препаратов только в инъекционных формах несколько ограничивает их применение. Помимо этого ведется поиск низкомолекулярных агонистов GLP-1 среди замещенных хиноксалина и производных циклобутана, которые возможно будут применяться в пероральной терапии СД [27, 31].

## Соединения, снижающие продукцию глюкозы печенью

Инсулин является основным гормональным регулятором гомеостаза глюкозы в организме, а его относительная или абсолютная недостаточность и / или инсу-

линорезистентность приводят к дисбалансу между поступлением глюкозы и ее утилизацией периферическими тканями. Глюконеогенез является естественным метаболическим процессом, поддерживающим оптимальный уровень глюкозы в период между приемами пищи. Однако при СД, как вследствие снижения уровня инсулина, так и вследствие резистентности тканей к инсулиновому сигналу, активируется процесс синтеза глюкозы в печени из неуглеводных источников. Таким образом, повышение продукции глюкозы печенью является одним из основных и ведущих факторов в патогенезе СД и требует дополнительной фармакологической коррекции. Следует отметить, что повышение глюконеогенеза в печени в 3 раза и более, наблюдающееся при умеренной недостаточности инсулина, связано с тем, что для угнетения глюконеогенеза требуется сравнительно больше количества инсулина, чем для угнетения гликогенолиза [31].

Регуляция метаболизма углеводов в печени является точкой приложения для действия новых препаратов для лечения СД, которые активно разрабатываются в мире. Метформин является единственным препаратом, ингибирующим глюконеогенез в печени, однако данный эффект связан со снижением печеночной инсулинорезистентности. Согласно Long Y. C. (2006), метформин стимулирует АМФ-активируемую протеинкиназу и внутриклеточный сигнал истощения запасов энергии, что приводит к повышению захвата глюкозы скелетными мышцами и торможению глюконеогенеза [44]. Следует отметить, что повышение чувствительности периферических тканей к инсулину при применении данного препарата неустойчиво. Кроме того, бигуаниды способствуют увеличению концентрации лактата, пирувата, аланина, что связано с нарушением их клиренса вследствие изменения активности митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса и, как следствие, развитием лактат-ацидоза. Риск развития лактат-ацидоза увеличивается при заболеваниях почек, печени и сердечно-сосудистой системы, что ограничивает применение препарата [12].

Перспективными направлениями создания новых лекарственных препаратов для терапии СД является регуляция ключевых ферментов углеводного обмена, активация ферментов гликолиза и синтеза гликогена (гликогенсинтазы, гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы) и ингибирование ферментов глюконеогенеза и гликогенолиза (гликогенфосфорилаза, фруктозобифосфатаза, фосфоенолпируваткарбоксилаза) [75].

Активно ведется поиск препаратов — активаторов гексокиназы, однако все исследования находятся на доклиническом этапе и лишь некоторые соединения проходят клинические испытания. Данный класс препаратов является весьма перспективным, так как гексокиназа не только контролирует переход глюкозы в гликоген, но и является глюкозным сенсором инсулинотропных клеток поджелудочной железы, что позволит препарату воздействовать на два основных

звена патогенеза СД: дисфункцию  $\beta$ -клеток и продукцию глюкозы печенью. Среди соединений, способных активировать гексокиназу в зависимости от фармакофора, располагающегося в центре молекулы, выделяют четыре основных класса: с углеродом в центре (RO0281675, RO4389620, LY2121260, PsN-GK1), с ароматическим кольцом (GKA-50), с аминокислотой и другими структурами [51].

В качестве эффективных антидиабетических препаратов могут применяться селективные ингибиторы киназы-3 гликогенсинтазы. Так, у солей лития были обнаружены инсулиноподобные свойства, которые, возможно, связаны с ингибированием киназы гликогенсинтазы, однако следует помнить, что ионы лития селективны не только к данному ферменту, но также ингибируют инозитолмонофосфатазу и могут вмешиваться в инозитидный цикл [52, 53]. Низкомолекулярные ингибиторы киназы-3 гликогенсинтазы активно разрабатывались исследовательской группой компании Glaxo Smith Kline, ими были получены производные малеимидов SB-216763 и SB-415286, которые стимулировали синтез гликогена изолированными гепатоцитами человека. Кроме того, производные аминопиримидина, ST98014 и ST98023, эффективно блокировали киназы-3 гликогенсинтазы и увеличивали синтез гликогена, а также повышали инсулинопосредованный захват глюкозы периферическими тканями при экспериментальном СД [74].

S-3483 — производное хлорогеновой кислоты, ингибитор глюкозо-6-фосфатазы, на модели перфузии изолированной печени крыс дозозависимо подавлял глюконеогенез и гликогенолиз [13]. Широко исследуются соединения из группы ингибиторов фруктозо-1,6-бифосфатазы, так CS-917 (MB06322) супрессировал глюконеогенез на различных генетических моделях СД (ZDF и GK крысы) и снижал уровень глюкозы в плазме у пациентов с СД. Ведется поиск ингибиторов гликогенфосфорилазы. Выявлен ряд соединений с данным видом активности: производные дигидропиридина, которые эффективны в условиях *in vitro* и на экспериментальных моделях сахарного диабета [16].

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

## **Соединения, применяемые для терапии и профилактики поздних осложнений**

Создание препаратов для терапии и профилактики СД должно быть направлено на коррекцию следующих четырех метаболических путей, активируемых при гипергликемии: ингибирование полиолового метаболизма глюкозы, снижение формирования конечных продуктов гликозилирования (КПГ) и их патологической роли, блокирование протеинкиназы С и гексозаминового пути [20].

Предупреждение гликозилирования белков является одним из направлений терапии и профилактики осложнений СД. Первым веществом, которое блокиро-

вало гликозилирование белков в экспериментальных исследованиях, был аминоксантидин. Аминоксантидин — гидразиноподобная молекула, нуклеофильный компонент, ловушка для карбонильных интермедиантов (метилглиоксаль, глиоксаль, 3-дезоксиглюкоза) — тормозит образование карбоксиметиллизина, поперечных сшивок в белке. Аминоксантидин также является ингибитором NO синтазы. Однако у аминоксантидина было обнаружено большое количество побочных эффектов: пернициозная анемия, канцерогенность в высоких дозах, высокая частота возникновения опухолей почек и поджелудочной железы, что заставило прекратить клинические испытания данного препарата [39].

Синтезировано большое количество веществ со свойствами ингибиторов гликозилирования: диаминофеназин, ALT-946, OPB-9195. OPB-9195 — производное тиазолидинонов, применяемое как гипогликемическое соединение — также является ловушкой для карбонильных интермедиантов и снижает концентрацию плазменных и тканевых депозитов КПГ. При экспериментальном диабете OPB-9195 предотвращает прогрессирование гломерулосклероза [35].

Свойства ингибиторов КПГ обнаружены у витаминов группы В и их производных [16, 50, 72]. Тиамин тормозит основные метаболические процессы, формирующие патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки, образование КПГ из метилглиоксаля, активность протеинкиназы С и нуклеарного фактора NF-κB. Получен жирорастворимый аналог тиамина — бенфотиамин, у которого способность проникать внутрь клеток намного выше. Бенфотиамин оказывает влияние на метаболические процессы в клетках за счет превращения в физиологически активное соединение тиамина дифосфат [10].

Пиридоксамин — сквенджер реактивных карбонильных продуктов глюкозы и окисленных липидов, снижает уровень КПГ, нормализует почечную дисфункцию при экспериментальном СД.

Rahbar и др. провели поиск новых ингибиторов гликозилирования среди ароматических соединений, производных арилуреидо-, арилкарбоксамидофеноксизобутиловых кислот. Данной группой исследователей выявлено, что LR-20, LR-74, LR-90 и LR-102 ингибируют образование интермедиантов на этапах после форм Аматори. LR-90 в экспериментах *in vivo* снижал количество конечных продуктов гликозилирования в сыворотке, предотвращал прогрессирование гломерулосклероза и отложение депозитов КПГ в почках (2003).

Способность блокировать гликозилирование выявлена у метформина, пиоглитазона и пентоксифиллина в экспериментах *in vitro* [61]. Метформин оказывает эффект на поздние процессы гликозилирования (пост-Аматори), является ловушкой для метилглиоксаля и карбониллов [15]. Ингибирующая активность обнаружена у Д-пенициллина, ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена, индометацина, диклофенака. Некоторые субстанции, выделенные из растений, ресвератол

(3,4,5-тригидроксистербен), куркумин, фитоэстрогены, полученные из винограда, обладают способностью ингибировать гликозилирование белков [73].

Второй мишенью для снижения эффектов, связанных с КПГ, является разработка препаратов, разрушающих поперечные сшивки в гликозилированных белках. Vasan с соавт. (1996) первым высказал идею о возможности применения производного тиазолия бромида N-фенацилтиазолия в качестве соединений, разрушающих поперечные сшивки в белках, и проверил ее в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, возникла новая потенциальная фармакологическая стратегия профилактики поздних осложнений СД [73]. ALT-711, или алагебриум — первый представитель данного класса препаратов. Терапия ALT-711 предотвращала прогрессирование нефропатии у крыс с сахарным диабетом, снижала артериальное давление, почечную гипертрофию и альбуминурию. Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о эффективности применения препарата при диабетических макро- и микроангиопатиях.

Третий путь снижения эффектов гликозилированных белков — предотвращение взаимодействия КПГ со специфическими рецепторами и последующей активацией внутриклеточных путей. Блокада рецепторов к КПГ — новая мишень для терапевтического воздействия при лечении поздних осложнений СД (полинейропатии, нефропатии, микроангиопатий) [50]. Способность модулировать эффект взаимодействия КПГ с рецепторами обнаружен у тиазолидиндионов. Так, розиглитазон и пиоглитазон снижают экспрессию на поверхности эндотелиальных клеток рецепторов к КПГ. На 2-й фазе клинических испытаний находится низкомолекулярный антагонист рецепторов КПГ PF-04494700, также известный как ТТР488. Кроме того, низкомолекулярные гепарины могут связываться с рецепторами к КПГ и действовать как антагонисты. В экспериментальных исследованиях терапия низкомолекулярными гепаринами продемонстрировала профилактический и лечебный эффект при альбуминурии, повысила количество гломерулярных клеток, снижала мезангиальную экспансию и прогрессирование гломерулосклероза [46]. Кроме того, способность супрессировать экспрессию рецепторов к КПГ описывается у производных тиазолидиндионов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и статинов [71].

Проводятся клинические испытания эффективности селективного ингибитора протеинкиназы С β LY333531 (ruboxistaurin) при диабетической ретинопатии, и обсуждаются перспективы применения данного препарата при нейропатии и нефропатии [71].

Ингибиторы альдозоредуктазы являются соединениями, мишенью которых является блокирование метаболизма глюкозы по полиоловому пути, индуцированному гипергликемией и устранение токсических эффектов продуктов данной реакции. Первым препаратом данной

группы, который прошел доклинические и клинические испытания, был сорбинил. Однако следует отметить, что соединения с ингибирующей активностью в отношении альдозоредуктазы также ингибируют альдегид редуктазу, необходимую для детоксикации реактивных альдегидов. Сорбинил не является высокоселективным только к альдозоредуктазе и блокирует альдегид редуктазу, что объясняет наличие неблагоприятных эффектов, особенно при повышении дозы [26, 45]. Ряд веществ данной группы, таких как толретраст, лидоретраст, поналретраст, зополретраст, зенаретраст были сняты с различных стадий испытаний вследствие низкой эффективности либо наличия серьезных побочных эффектов. Эпалретраст — первый, разработанный и разрешенный к применению с 1992 г. в Японии, препарат данной группы для терапии диабетической периферической нейропатии. Так, в 3-летних рандомизированных клинических испытаниях с участием 594 пациентов препарат эффективно улучшал нервную проводимость, вибрационную чувствительность и другие симптомы нейропатии без развития серьезных побочных эффектов. На различных этапах клинических испытаний находятся два новых ингибитора альдозоредуктазы — фидаретраст и раниретраст [26, 32].

## Соединения, ингибирующие апоптоз и стимулирующие регенерацию поджелудочной железы

Хроническая гипергликемия при СД приводит к нарушениям функций инсулинопродуцирующих клеток, которые со временем становятся необратимыми. Токсическое действие высоких концентраций глюкозы связано с десенситизацией  $\beta$ -клеток, снижением высвобождения, а затем синтеза и депонирования инсулина. Данные изменения связаны с о снижением экспрессии гена инсулина и связаны с дефектом посттранскрипционного созревания мРНК PDX-1. Ингибирование сигнального пути инсулина/инсулиноподобного ростового фактора, следующее за снижением экспрессии транскрипционного фактора PDX-1, — основной механизм индукции апоптоза  $\beta$ -клеток [33].

Кроме того, определенный вклад вносят свободно-радикальные процессы, индуцированные при повышении содержания глюкозы. Так, длительная экспозиция изолированных островков крысы с АФК приводила к супрессии синтеза мРНК, активности промотора гена инсулина и связывания ДНК с транскрипционными факторами PDX-1 и MafA, основных регуляторов синтеза инсулина, процессов дифференцировки и регенерации  $\beta$ -клеток [63].

Первым из средств, применяемых для профилактики повреждения инсулиносекреторных клеток поджелудочной железы, является никотинамид.

*In vivo* никотинамид повышает репликацию  $\beta$ -клеток в трансплантируемых островках, стимулирует регенерацию у животных с частичной панкреатэктомией, предотвращает повреждение поджелудочной железы при стрептозотоциновом диабете, улучшает инсулиносекреторную функцию у пациентов с высоким риском развития СД 1 [76].

Механизм действия никотинамида связан, способствует угнетению активности поли-(АДФ-рибозо)-полимеразы (ПАРП) и (моно)АДФ-рибозилтрансфераз, что предотвращается снижение уровня NAD<sup>+</sup> в  $\beta$ -клетках, что важно для синтеза инсулина и контроля аутоиммунных процессов, в частности, экспрессии генов HLA II класса [34]. По данным ряда авторов, терапия никотинамидом приводит к существенному увеличению частоты клинической ремиссии заболевания со снижением потребности в экзогенном инсулине [59]. Однако передозировка никотинамида (более 2 мг/кг) может приводить к повышению концентрации его метаболита, N1-метилникотинамида потенциального триггера окислительного стресса и инсулинорезистентности при СД 2 [77]. Клинические исследования о профилактическом действии данного препарата противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

Ведется поиск новых высокоселективных ингибиторов ПАРП-1 среди различных классов веществ. Ингибиторы ПАРП разделяют на две основных группы: производные нуклеиновых кислот и нуклеозидов и ингибиторы, созданные с учетом строения каталитического центра фермента (PJ-34 и INO-1001) [64]. Некоторые из этих соединений проходят 1-ю и 2-ю фазу клинических испытаний [70].

Перспективным классом соединений, ингибирующих апоптоз и стимулирующих регенерацию  $\beta$ -клеток, являются агонисты GLP-1 рецепторов и ингибиторы DPP-IV, так как GLP-1 не только опосредует глюкозостимулированную секрецию инсулина, но и регулирует процесс дифференцировки клеток-предшественников в инсулинопродуцирующие, усиливает процессы пролиферации и неогенеза в островках Лангерганса и резистентность к апоптозу [43, 70].

Островковый неогенезис-ассоциированный белок (INGAP — Islet neogenesis associated protein) — один из первых кандидатов для создания препаратов, индуцирующих неогенезис островков, выделенный из протоков поджелудочной железы хомячков. Результаты исследований *in vitro* на животных и человеке подтвердили активность пептида, INGAP повышает уровень С-пептида у пациентов с СД 1 и улучшает контроль уровня глюкозы у пациентов с СД 2.

Проводятся исследования по применению в качестве протектора от свободно-радикальных повреждений и апоптоза поджелудочной железы, миметика СОД, AEOL10150 (manganese [III] 5,10,15,20-tetrakis [1,3,-diethyl-2imidazolyl] manganese-porphyrin pentachloride). При инкубации соединения с клетками островков снижалась способность NF- $\kappa$ B связываться с ДНК и повышать экспрессию генов некроза и апоптоза, уменьшалась активация ПАРП (Bottino R., 2004) [19].

## Группа новых мишеней противодиабетических средств

Существует группа перспективных мишеней, которую начали изучать совсем недавно, поэтому экспериментальных данных практически нет:

- антагонист меланокортина;
- агонист соматостатина;
- модулятор цитокина;
- ингибитор реакции Мэйлорда;
- ингибитор  $\text{Na}^+$ /глюкозного котранспортера;
- ингибитор карнитин-пальмитил-трансферазы.

## Антагонист меланокортина

Изучение влияния внутрижелудочкового введения различных агонистов и антагонистов меланокортиновых рецепторов на пищевое поведение показало, что MC4 рецепторы регулируют потребление пищи и энергетический гомеостаз не только у млекопитающих, но и у птиц [4, 17]. Механизмы действия MC4 рецепторов на потребление пищи до конца не изучены. Некоторые данные говорят о взаимодействии этих рецепторов с системой лептина. Так, блокатор MC4R HS014 подавляет эффекты лептина на пищевое поведение [4]. Кроме того, животные с нокаутом MC4 рецепторов не реагировали на введение лептина. Таким образом, возможно действие лептина на пищевое поведение опосредуется через MC4 рецепторы.

## Модулятор цитокина (хемокина)

К хемокинам относят большой субкласс цитокинов — растворимых низкомолекулярных гормоноподобных иммуномодуляторов, обладающих свойствами хемоаттрактантов, то есть цитокинов, которые контролируют миграцию различных видов лейкоцитов, имеющих к ним рецепторы, из кровяного русла в ткани, очаги воспаления, аутоиммунного процесса и опухоли [4, 23]. Ряд ученых выявили значительную роль хемокинов в патогенезе инсулиновой резистентности, метаболического синдрома (МС), СД 2 и тесно связанных с этой патологией таких тяжелых заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность. Установлено, что между уровнем ряда цитокинов и инсулиновой резистентностью, выраженностью МС, риском развития атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний, СД 2 имеется прямая зависимость [4, 57].

## Агонист соматостатина

Соматостатин угнетает выработку гипофизом гормона роста и синтез ферментов клетками экзокринной части поджелудочной железы, а также выделение инсулина и глюкагона  $\beta$ - и  $\alpha$ -клетками.

Соматостатин — пептидный гормон, ингибирующий секрецию множества других гормонов и моноаминов. Соматостатин тормозит высвобождение тиротропина и кортикотропина из гипофиза, глюкагона и инсулина из поджелудочной железы. Гипоталамический соматостатин обеспечивает ингибиторный контроль гормона роста в передней доле гипофиза. Функционально коррелирует с веществом P как в мозговых структурах, так и на периферии, однако сведения о взаимодействии соматостатина с другими химическими регу-

ляторами немногочисленны. В основной структуре 12-членного пептида цистеиновые аминокислотные остатки образуют циклическую форму [4].

## Ингибитор реакции Мэйлорда

Реакция Мэйлорда — реакция между белками и сахарами — имеет место и в живом организме. В нормальных условиях скорость реакции настолько мала, что ее продукты успевают удаляться. Однако при резком повышении сахара в крови при диабете реакция значительно ускоряется, продукты накапливаются и способны вызвать многочисленные нарушения (например, гиперлипидемии). Особенно это выражено в крови, где резко повышается уровень поврежденных белков (например, концентрация гликозилированного гемоглобина является показателем степени диабета) [8, 66]. Накопление измененных белков в хрусталике вызывает тяжелое нарушение зрения у больных диабетом. Накопление некоторых поздних продуктов реакции Мэйлорда, так же как и продуктов окисления, которое происходит с возрастом, приводит к возрастным изменениям в тканях. Пока не найдено лекарств, способных ингибировать реакцию Мэйлорда в организме, хотя некоторые агенты (аминогуанидин) существенно снижают реакцию *in vitro* [4].

## Ингибитор $\text{Na}^+$ /глюкозного котранспортера

Роль  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -обменника в секреции и действиях инсулина. Существует несколько общих путей внутриклеточной регуляции секреции и действия инсулина. Возможно, недостаточность этих функций объясняется одним общим биохимическим дефектом [65]. Известно, что фосфолипаза C стимулирует высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток [55]. Фосфолипаза C способствует образованию инозитол-3-фосфата и диацилглицеридов путем гидролиза фосфоинозитидов [17]. Гиперактивность  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -антипортера может создавать порочный круг, в котором повышение  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -обмена провоцирует увеличение концентрации цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  и последующую активацию фосфолипазы  $\text{A}_2$ . Происходящее в результате этого образование арахидоновой кислоты порождает дальнейшую активацию фосфолипазы C, вызывая новую мобилизацию  $\text{Ca}^{2+}$  и активацию протеинкиназы C, замыкая, таким образом, круг, запущенный  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -обменником [65]. Все звенья этой цепи могут приводить к повышению секреции инсулина  $\beta$ -клетками [30]. Гиперинсулинемия обеспечивает повышенную активность  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -обменника в тканях мишенях, приводя к повышению уровня цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  [47]. Накоплены данные о взаимосвязи между длительным повышением концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и инсулинорезистентностью. Существуют определенные значения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле, в рамках которых осуществляется действие инсулина. Этот оптимум колеблется от 140 до 370 нМ  $\text{Ca}^{2+}$ , и отклонение уровня внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в любую из сторон вызывает снижение чувствительности к инсулину [4, 28].

## Ингибитор карнитин-пальмитил-трансферазы

Окисление жирных кислот с высвобождением энергии протекает в печени, скелетных и сердечной мышцах, жировой ткани и в почках. В мозговой ткани основным источником энергии служит глюкоза. Доставка жирных кислот к месту их окисления, то есть к митохондриям, осуществляется с различными транспортными белками: альбумин осуществляет транспорт жирных кислот в клетку, а внутри цитозоля в их транспорте принимают участие специальные белки, связывающие и транспортирующие жирные кислоты (fatty acid binding proteins, FABP). Окисление жирных кислот — сложный и многоступенчатый процесс.

Для инициации процесса окисления жирная кислота должна быть обязательно активирована (свободные жирные кислоты являются метаболически инертными), что и осуществляется на наружной поверхности мембраны митохондрии с помощью коэнзима А (HS-CoA) и ионов  $Mg^{2+}$  при участии ацил-CoA синтетазы. Образуется жирнокислотный ацил-CoA с помощью переносчика (шатла), которым является карнитин, и при обязательном участии карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (КАТ-1), контролирующей комплексирование карнитина с жирнокислотным ацил-CoA [4].

На основе литературных данных становится ясно, что рациональные подходы, используемые для любой парадигмы создания новых антидиабетических средств, могут быть разделены на две категории — поиск новых мишеней действия, их лигандов или их аналогов. Это указывает на применимость молекулярных исследований для анализа взаимодействия рецептора и лекарственного средства, изучение фармакокинетических особенностей потенциальных антидиабетических препаратов. Ожидается, что идентификация цели и ее структурный анализ будет способствовать облегчению поиска новых антидиабетических средств. Таким образом, создание лекарственных средств, способных влиять на факторы, непосредственно участвующие в патогенезе СД, а также корректирующих не только уровень гликемии, но и существенным образом влияющих на течение заболевания и способствующих профилактике его осложнений, представляется весьма актуальным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М., 2007.
2. Бальжиров Д. Б., Селиверстова Т. Г. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 1 (77), ч. 2.
3. Волчегарский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000. — 16 с.
4. Воронкова М. П. Противодиабетические свойства гимнемовых кислот: Дис. ... д. б. н. — Волгоград, 2009.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — С. 239.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — С. 231—242; 244—256; 263—267, 282—289.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 2003.
8. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. — М., 2008. — С. 3—6.
9. Полторак В. В., Горбенко Н. И., Сакало Е. А. // Украинский медицинский часопис. — 2001. — Т. 22, № 2. — С. 83—91.
10. Строков И. А., Строков К. И., Солюянова Т. В. // Фарматека. — 2006. — Т. 122, № 7. <http://www.pharmateca.ru/>
11. Чепурнова М. В., Воронкова М. П., Чепляева Н. И. // Вестник ВолгГМУ: прил. — 2010. — С. 26—28.
12. Alice Y. Y., Cheng I., Fantus G. // CMAJ. — 2005. — Vol. 172, № 2. — P. 213—226.
13. Andreas H. W., Burger H.-J., Schwab D., et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274 (Gastrointest. Liver Physiol. 37). — P. 1087—1093.
14. Anisimova V. A., Spasov A. A., Stepanov A. V., et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2006. — Vol. 40, № 9. — P. 485—488.
15. Beisswenger P., Ruggiero-Lopez D. // Diabetes & Metabolism. — 2003. — Vol. 29, № 4. — P. 95—103.
16. Bergans N., Stalmans W., Goldmann S., et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49 (9). — P. 1419—1426.
17. Bharatam P. V., Patel D. S. // Current pharmaceutical design. — 2007. — Vol. 13. — P. 3518—3530.
18. Bickel C. A., Knepper M. A., Verbalis J. G., Ecelbarger C. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61, № 6. — P. 209—210.
19. Bottino R., Balamurugan A. N., Tse H. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 2559—2568.
20. Brownlee M. // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 813—820.
21. Capasso G., Evangelista C., Zacchio M. // J. Nephrol. — 2006. — Vol. 19, Suppl. 9. — P. 11—17.
22. Cernea S., Raz I. // Diabetes Care May. — 2011. — Vol. 34, № Suppl. 2. — P. 264—271
23. Chang Y., Piao S. L., Gao S., et al. // Wei Sheng Yan Jiu. — 2005. — Vol. 34, № 1. — P. 64—66.
24. Chena D., Liaoa J., Lia, N., et al. // PNAS. — 2007. — Vol. 104, № 3. — P. 943—948
25. Crino A., Schiaffini R., Manfrini S. // European Journal of Endocrinology. — 2004. — Vol. 150. — P. 719—724.
26. Cumbie B. C., Hermayer K. L. // Vascular Health and Risk Management. — 2007. — Vol. 3 (6). — P. 823—832.
27. Dharmalingam M., Sriram U., Baruah M. P. // Indian J Endocrinol Metab. — 2011. — Vol. 15 (1). — P. 9—17.
28. Draznin B., et al. // J. Biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 14385.
29. Dungan K. M., Buse J. B., Ratner R. E. // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2009. — Vol. 25 (6). — P. 558—565.
30. Efendic S., Kindmark H., Berggren P. O. // J. Intern. Med. — 1991. — Vol. 229, Suppl. 2. — P. 9.
31. Felig P., Wahren J. // J. Clin. Invest. — 1971. — Vol. 50 (8). — P. 1702—1711.
32. Fleming A., Rosenberg L. // J. Diabetes Sci. Technol. — 2007. — Vol. 2. — P. 231—244.
33. Fujimoto K., Polonsky K. S. // Diabetes Obes Metab. — 2009. — Vol. 11 (Suppl. 4). — P. 30—37.

34. Gallwitz B. // *Pediatr Nephrol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 1207—1217.
35. Goh S.-Y., Cooper M. E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 4. — P. 1143—1152.
36. Hanifi-Moghaddam P., Schloot N. C., Kappler S., et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 5. — P. 1137—1142.
37. Hinnen D., Nielsen L. L., Waninger A., et al. // *J Am Board Fam Med.* — 2006. — Vol. 19. — P. 612—620.
38. Hu Y., Wang Y., Wang L., et al. // *Chin. Med. J. (Engl.).* — 1996. — Vol. 109, № 11. — P. 819—822.
39. Huijberts M. S. P., Schaper N. C., Schalkwijk C. G. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2008. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 19—24.
40. Idris I., Donnelly R. // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* — 2006. — № 3. — P. 172—178.
41. International Diabetes Federation. *Diabetes and Cardiovascular disease: Time to Act.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2001.
42. Jagtap P. G., Baloglu E., Southan G. J., et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 5100—5103.
43. Li F., Dre V. R., Szabo C., et al. // *Diabetes May.* — 2005. — Vol. 54, № 5. — P. 1514—1522.
44. Long, Y. C., Zierath J. R. // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 1776—1783.
45. Lorenzi M. // *Experimental Diabetes Research* Volume. — 2007, 10 page doi:10.1155/2007/61038.
46. Lue L.-F., Walker D. G., Jacobson S., et al. // *Future Neurology.* — 2009. — Vol. 4, № 2. — P. 167—177.
47. Mahnensmith R. L., Aronson P. S. // *Circ. Res.* — 1985. — Vol. 57. — P. 773.
48. Manna R., Migliore A., Martin L. S., et al. // *Br. J. Clin. Pract.* — 1992. — Vol. 46. — P. 177—179.
49. Manson J. E., Colditz G. A., Stampfer M. J., et al. // *Arch Intern Med.* — 1991. — Vol. 151. — P. 1141—1147.
50. Martin W. H., Hoover D. J., Armento S. J., et al. // *PNAS.* — 1998. — Vol. 95, № 4. — P. 1776—1781.
51. Matschinsky F. M. // *Nature Reviews Drug Discovery.* — 2009. — Vol. 8. — P. 399—416.
52. Matschinsky F. M., Porte D. // *F1000 Medicine Reports.* — 2010. — Vol. 2. — P. 43. <http://f1000.com/reports/medicine/content/2/43>.
53. Meijer L., Flajolet M., Greengard P. // *Pharmacological Sciences.* — 2004. — Vol. 25, № 9. — P. 471—480.
54. Metz S. A. // *Am. J. Med.* — 1988. — Vol. 85, Suppl. 5A. — P. 9.
55. Metz S. A. // *Endocrinology.* — 1987. — Vol. 120. — P. 25—34.
56. Niskanen L., Turpeinen A., Penttila I., Uusitupa M. I. // *Diabetes Care* 1998. — Vol. 21 (11). — P. 1861—1869.
57. Noll J., Pouyssegur J. // *Am. J. Physiol.* — 1995. — № 2. — Pt. I. — P. 283—296.
58. Pittenger G. L., Taylor-Fishwick D., Vinik A. I. // *Curr. Protein Pept Sci.* — 2009. — Vol. 10 (1). — P. 37—45.
59. Pozzilli P., Visalli N., Cavallo M. G. // *European Journal of Endocrinology.* — 1997. — Vol. 137. — P. 234—239.
60. Rahbar S., Figarola J. L. // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* — 2003. — Vol. 419. — P. 63—79.
61. Rahbar S., Natarajan R., Yerneni K., et al. // *Clin. Chim. Acta.* — 2000. — Vol. 301, № 1—2. — P. 65—77.
62. Ranganath L. R. // *Clin Chem Lab Med.* — 2008. — Vol. 46 (1). — P. 43—56.
63. Robertson R. P., Harmon J., Oanh Tran P. T., et al. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, Suppl. 1. — P. 119—124.
64. Ross S. A., Ekoe J.-M. // *Can Fam Physician.* — 2010. — Vol. 56. — P. 639-648.
65. Ruiz Palomo F., Toledo T. // *Med. Hypotheses.* — 1993. — Vol. 41. — P. 186—189.
66. Rybalkin S. D., Yan C., Bornfeldt K. E., et al. // *Circ Res.* — 2003. — Vol. 93. — P. 280—291.
67. Sandler S., Andersson A. // *Transplantation.* — 1988. — Vol. 46. — P. 30—31.
68. Senzaki H., Smith C. J., Juang G. J., et al. // *Faseb J.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1718—1726.
69. Stratton J. M., Adler A. I., Neil A. W., et al. // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 405—412.
70. Szabo C., Biser A., Benko R., et al. // *Diabetes November.* — 2006. — Vol. 55, № 11. — P. 3004—3012.
71. Takeuchi M., Takino J., Yamagishi S. // *Current Drug Targets.* — 2010. — Vol. 11. — P. 1468—1482.
72. Thomas M. C., Forbes J. M., Cooper M. E. // *American Journal of Therapeutics.* — 2005. — Vol. 12. — P. 562—572.
73. Vasan S., Foiles P., Founds H. // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* — 2003. — Vol. 419. — P. 89—96.
74. Woodgett J. R. // *Current Drug Targets — Immune, Endocrine & Metabolic Disorders.* — 2003. — Vol. 3. — P. 275—284.
75. Wu C., Okar D. A., Kang J., et al. // *Current Drug Targets — Immune, Endocrine & Metabolic Disorders.* — 2005. — Vol. 5. — P. 51—59.
76. Yonemura Y., Takashima T., Miwa K., et al. // *Diabetes.* — 1984. — Vol. 33. — P. 401—404.
77. Zhou S.-S., Li D., Sun W.-P. // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43, № 15. — P. 5674—5684.

### Контактная информация

**Ленская Карина Владимировна** — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ВолГМУ, e-mail: kina81@mail.ru