

Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств для лечения СД2 и метаболического синдрома

Тюренок И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., Ломкина Е.М.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград
(ректор — академик РАН, профессор В.И. Петров)

В обзоре представлена характеристика десяти мишеней, перспективных для поиска и создания новых лекарственных средств, терапии сахарного диабета 2 типа (СД2), ожирения и метаболического синдрома. Приведены экспериментальные и клинические данные о разработке соединений, проявляющих активность в отношении SGLT2, 11b-HSD1, PTP1B, SCD1, IL-1 β , фруктозо-1,6-бисфосфатазы, гликогенфосфорилазы, SIRT1, DGAT-1 и GPR119. Представленные данные свидетельствуют о перспективности фармакологического воздействия на перечисленные мишени с целью создания противодиабетических средств.

Ключевые слова: сахарный диабет; новые мишени для лечения сахарного диабета; SGLT2; инкретины; GPR40; GPR119; 11b-HSD1; PTP1B; SCD1

Drug discovery for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: ten novel biological targets

Tiurenkov I.N., Kurkin D.V., Volotova E.V., Bakulin D.A., Lomkina E.M.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

In this review we discuss ten promising biological targets of interest for treating type 2 diabetes mellitus, obesity and metabolic syndrome. Namely, we address current experimental and clinical data on several new compounds that affect SGLT2, 11b-HSD1, PTP1B, SCD1, IL-1 β , fructose-1,6-bisphosphatase, glycogen phosphorylase, SIRT1, DGAT-1 and GPR119. The body of data shows potential of these substances to become effective antidiabetic agents.

Key words: diabetes mellitus; drug discovery; SGLT2; incretins; GPR40; GPR119; 11b-HSD1; PTP1B; SCD1

DOI: 10.14341/DM20151101-109

Большая распространенность сахарного диабета (СД), а также ежегодный рост заболеваемости во всем мире носит характер эпидемии, несмотря на значительные успехи фармакологии в области создания гипогликемизирующих средств. В РФ на январь 2013 г. зафиксировано 3,779 млн больных СД. Из них больше половины — это люди трудоспособного возраста. При этом реальное число больных СД в России может быть в 3–4 раза больше [1].

Пропорционально росту заболеваемости диабетом соответственно растет число его осложнений, которые могут иметь тяжелые последствия. Почти пятая часть пациентов с СД (17,63%) имеет проблемы со зрением. Слепота наступает в 25 раз чаще у лиц с диабетом [2]. Диабетическая нефропатия является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности и занимает 20–44% всех диализных мест. Наличие СД 2 типа (СД2) повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. Сосудистая патология головного мозга на фоне инсулинорезистентности и гипергликемии при СД2 являются одной из основных причин развития диабетической нейропатии [3, 4].

По приблизительным подсчетам, мировые затраты на борьбу с СД достигли 471 млрд долларов США [5].

Имеющиеся гипогликемизирующие средства и фармакотерапевтические стратегии не в полной мере решают проблемы лечения СД2 и его осложнений. Поэтому актуальность поиска новых мишеней и терапевтических стратегий лечения и профилактики СД не вызывает сомнений.

Достоинства и недостатки современных гипогликемизирующих средств

В настоящее время диетотерапия и изменение образа жизни, несмотря на очевидные достоинства как метода борьбы с СД2, значительно уступают по эффективности фармакотерапии, но, вместе с тем, в развитых странах диетотерапия и изменение образа жизни является если не основным, то обязательным методом сдерживания СД2.

Широко применяющиеся на сегодняшний день группы гипогликемизирующих препаратов не всегда эффективны, их применение сопряжено со многими нежелательными эффектами: гипогликемия (инсулины, производные сульфонилмочевины, меглитиниды, миметики амилаина и др.); повышение массы тела (инсулины,

производные сульфонилмочевины, меглитиниды); желудочно-кишечные расстройства (бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, агонисты рецептора ГПП-1, миметики амилина (прамлинтид), секвестранты желчных кислот (колесевелам), агонисты дофаминовых рецепторов D2); другие метаболические нарушения – лактат-ацидоз и В₁₂-дефицитная анемия (бигуаниды), триглицеридемия (секвестранты желчных кислот), задержка жидкости, отеки (тиазолидиндионы) и многое др. По мере прогрессирования заболевания врачи вынуждены прибегать к комбинированной терапии СД, что повышает риск возникновения побочных эффектов.

Все это делает актуальным поиск новых сахароснижающих препаратов как среди известных групп ЛС, так и среди препаратов с новым механизмом действия и новыми точками приложения [5]. Целью настоящего обзора являлось обсуждение новых мишеней для создания гипогликемизирующих лекарственных средств и, возможно, новых фармакологических стратегий.

Фармакологические мишени для разработки новых гипогликемизирующих препаратов

1. Ингибиторы системы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2)

Белок SGLT2 является основным натрийзависимым переносчиком глюкозы, ответственным за ее реабсорбцию в почечных проксимальных канальцах. При ингибировании SGLT2-белка происходит снижение реабсорбции глюкозы в проксимальных извитых почечных канальцах, что приводит к выделению глюкозы с мочой (увеличению глюкозурии) с последующим снижением уровня глюкозы в плазме крови [6]. Наиболее изученный селективный ингибитор SGLT2-белка – препарат дапаглифлозин в клинических испытаниях приводил к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных СД2 на 0,54–0,89%, снижению уровня глюкозы натощак на 2–3 ммоль/л и снижению массы тела на 2–3 кг по сравнению с плацебо-контролируемой группой больных [7]. Вызванная препаратом глюкозурия приводила к потере глюкозы до 80–90 г (330–370 ккал) в сутки. Также на фоне продолжительного приема препарата наблюдалось достоверное снижение артериального давления (систолического на 5 мм рт. ст., диастолического на 4 мм рт. ст.), что, очевидно, связано с его незначительным диуретическим эффектом, при этом препарат не вызывал состояний гипогликемии. Однако при приеме препарата отмечались серьезные побочные эффекты, такие как инфекции мочевыводящих путей, генитальные грибковые инфекции, преимущественно у женщин, а также учащение мочеиспускания [6]. Представленные результаты делают необходимыми исследования, направленные на предупреждение подобных осложнений данной группы лекарственных средств. В настоящее время 3 представителя ингибиторов SGLT2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин) одобрены к применению в США и Евросоюзе и зарегистрированы в РФ. Еще 5 соединений готовят к выводу на рынок.

2. Ингибиторы 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11b-HSD1)

11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа – фермент, экспрессирующийся главным образом в печени, жировой ткани и ЦНС. В этих тканях фермент катализирует превращение физиологически неактивного кортизона в активный гормон кортизол. Предполагается, что в основе сложного патогенеза метаболического синдрома и СД2 играет определенную роль изменение синтеза и метаболизма глюкокортикоидов. Основой для такого предположения является свойство фенотипа больных с синдромом Кушинга, имеющих повышенные уровни циркулирующих глюкокортикоидов и, как следствие, симптомы метаболического синдрома, включающие висцеральное ожирение, гипертонию, гиперлипидемию, которые могут быть сопряжены с развитием СД. Хотя пациенты с метаболическим синдромом не имеют повышенных уровней глюкокортикоидов в плазме, было предположено, что их повышенная внутриклеточная концентрация может сыграть решающую роль в развитии инсулинорезистентности и глюкозотолерантности. Проведенные эксперименты показали, что животные с выключенным геном 11b-HSD1 имеют нормальный метаболический фенотип и проявляют устойчивость к стресс-индуцированной гипергликемии, а также устойчивость к развитию ожирения и метаболического синдрома при высококалорийной диете. В противоположность этому, гиперэкспрессия 11b-HSD1 в жировой ткани приводила к ожирению и нарушению толерантности к глюкозе. Еще большая экспрессия 11b-HSD1 в печени приводила к гипертензии и дислипидемии в дополнение к инсулиновой резистентности [8].

За время поиска ингибиторов данного фермента было подано свыше 250 патентных заявок от более чем 25 фармацевтических компаний и академических групп. Три ингибитора 11b-HSD1 находятся на I и три на II фазе клинических исследований.

В ходе экспериментальных исследований отмечался значимый эффект после недельного введения ингибитора 11b-HSD1. Сообщалось о снижении на 50% глюкозы крови по сравнению с контролем, при отсутствии побочных эффектов со стороны печени и сердца. В результате 7-дневной терапии соединением BVT-2733 в высокой дозе 167 мг/кг в день, у животных наблюдалось снижение уровня мРНК, кодирующей 2 ключевых фермента, играющих значимую роль в продукции глюкозы печенью: фосфоенолпируваткарбоксилазы (до 75% от контроля) и глюкозо-6-фосфотазы (до 55% от контроля) [9]. При введении соединения AMG-221 в течение 14 дней мышам с ожирением, вызванным диетой (с расчетом полного ингибирования 11b-HSD1), отмечалось статистически значимое снижение глюкозы крови натощак, снижение массы тела и инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой [10].

Результаты клинических испытаний показали, что ингибиторы фермента 11 β -HSD1 хорошо переносятся, улучшают контроль гликемии, липидный профиль, положительно влияют на артериальное давление и вызывают умеренное снижение массы тела. Клинические исследования ингибиторов 11 β -HSD1 продолжаются, предполагается, что они смогут снизить риск множественных осложнений СД, включая сердечно-сосудистые и когнитивные осложнения [8].

3. Ингибиторы протеинтирозинфосфатазы 1В (РТР1В)

При взаимодействии инсулина с его рецепторами (РИ) повышается тирозинкиназная активность и происходит его аутофосфорилирование и фосфорилирование им ряда белков, что, в конечном счете, приводит к накоплению и утилизации глюкозы клеткой [11].

В то же время, при активации рецептора к лептину («гормон сытости», вырабатываемый в жировой ткани, регулирующий ощущение голода и энергетический метаболизм) происходит активация янус-киназы 2 (JAK2), которая фосфорилирует белки сигнальные трансдукторы и белки активаторы транскрипции 3 (STAT3), что приводит к повышению синтеза в клетке ацетил-коэнзима А, синтезу жирных кислот, карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 и Ацетил-Коэнзим А-оксидазы, которые имеют важное значение в метаболизме жирных кислот [12]. Эффекты инсулина и лептина сонаправлены и приводят к повышению запасов энергии в виде гликогена в мышцах и печени, а также триглицеридов в жировой ткани [11].

Физиологическая регуляция действия инсулина и лептина контролируется посредством баланса между фосфорилированием и дефосфорилированием инсулинового и лептинового рецептора. Внутриклеточный фермент протеинтирозинфосфатаза 1В (РТР1В) является негативным регулятором инсулинового и лептинового сигнального каскада по принципу отрицательной обратной связи и рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для фармакологической блокады при лечении ожирения и СД2 [13].

Как было показано, нокаутные мыши с выключенным ферментом РТР1В были устойчивы к развитию ожирения и сохраняли чувствительность к инсулину при высококалорийной диете, в отличие от мышей дикого типа, которые в тех же условиях быстро набирали вес с развитием инсулинорезистентности. В противоположность этому, специфичное одновременное выключение фермента в мышечной, печеночной и жировой ткани не предотвращало развития ожирения у животных в данных условиях [14].

В настоящее время два ингибитора РТР1В находятся на II фазе клинических испытаний. Соединение ISIS 113715 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, комплементарный мРНК фермента РТР1В, способный снизить трансляцию данного белка. Монотерапия соединением ISIS 113715 обеспечивала контроль уровня глюкозы, снижение ЛПНП, не вызывая состояния гипогликемии у пациентов с недавно диагностированным

СД2. Соединение MSI-1436 (обратимый, неконкурентный и высокоселективный ингибитор фермента РТР1В) оказывало периферическое (улучшение гомеостаза глюкозы, повышение окисления жирных кислот), а также центральное (снижение аппетита) действие [14].

4. Ингибиторы стеарил-КоА десатуразы 1 (SCD1)

Среди пациентов с диагностированным СД2 абсолютное большинство (80–90%) имеют ожирение, при этом 55% людей с ожирением имеют СД2. Таким образом, терапия, нацеленная на борьбу с ожирением, также будет направлена и на патологические процессы, ассоциированные с инсулинорезистентностью. Доказано, что развитие резистентности к инсулину ассоциировано с нарушением регуляции метаболизма липидов, при котором наблюдается подъем ЛПНП, триглицеридов и общего холестерина при снижении ЛПВП.

SCD1 – один из основных ферментов биосинтеза высших ненасыщенных жирных кислот. Ингибирование SCD1 приводит к увеличению времени окисления глюкозы в митохондриях, что, в свою очередь, способствует контролю гипергликемии у больных с СД [15].

У животных с дефицитом фермента SCD1 наблюдается снижение содержания эфиров холестерина и триглицеридов (ТГ) в печени, очень низкие уровни ТГ в ЛПОНП и ЛПНП, а также сниженное содержание (накопление) жира в теле, повышенная чувствительность к инсулину, усиленное расходование энергии и устойчивость к развитию ожирения по сравнению с интактными животными на фоне высококалорийной диеты [16]. Однако наряду с положительными эффектами было отмечено множество негативных последствий выключения гена SCD1. Данный фермент участвует в синтезе ТГ, эфиров холестерина и, как следствие, нокаутные животные имели нарушение эпидермального липидного барьера в коже, атрофию сальных желез, сужение глазной щели, нарушение терморегуляции и устойчивости к холоду, а также симптомы метаболического истощения [17].

В попытке создать селективный ингибитор фермента SCD1 было создано 2 поколения соединений. Первое поколение было представлено высокоселективными ингибиторами, не имеющими тканевой специфичности. При экспериментальном изучении, наряду с их положительным влиянием на вес тела, уровень глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме, у животных наблюдались множественные побочные эффекты, отмеченные до этого у нокаутов [18]. Ингибиторы SCD1 второго поколения отличались способностью связываться с органическими анион-транспортными белками печени, что приводило к накоплению там препарата при минимальной его концентрации в плазме. Таким образом, соединения сохраняли свой эффект подавления синтеза ТГ в печени и были избавлены от побочных эффектов своих предшественников, которые, однако, начинали проявляться при увеличении терапевтической дозы более чем в 3 раза [19].

В настоящее время одно соединение, являющееся ингибитором фермента SCD1 второго поколения, на-

ходится на 2-й фазе клинических испытаний, но более детальная информация остается закрытой.

5. Антагонисты рецептора к интерлейкину-1 β (ИЛ-1 β)

При СД2 наблюдается снижение функции и массы β -клеток островков Лангерганса за счет апоптоза. Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) представляет собой провоспалительный цитокин, который еще может спровоцировать нарушение функционирования β -клеток, приводя к нарушению секреции инсулина и индукции апоптоза [20]. Как показали экспериментальные данные, антагонист рецептора к ИЛ-1 β предотвращал развитие диабета у мышей, получающих диету с высоким содержанием жиров и сахарозы в течение 12 недель. В клинических исследованиях введение антагониста рецептора к ИЛ-1 β в течение 13 недель улучшало функционирование β -клеток и снижало фракцию HbA_{1c} у пациентов с СД2. При введении антагониста рецептора к ИЛ-1 β в течение 39 недель наблюдалась положительная динамика в соотношении проинсулин/инсулин по сравнению с плацебо [21]. Положительные предварительные клинические данные побуждают к проведению дальнейших клинических исследований для определения эффективности и безопасности долгосрочной терапии антагонистами рецепторов к ИЛ-1 β .

6. Второе поколение ингибиторов фруктозо-1,6-бисфосфатазы

Эндогенная продукция глюкозы, в частности глюконеогенез в печени, вносит большой вклад в развитие гипергликемии у больных СД2. Из современных препаратов только метформин косвенно подавляет глюконеогенез. Фруктозо-1,6-бисфосфатаза является ключевым ферментом глюконеогенеза. Ингибирование данного фермента теоретически не влечет за собой фатальных последствий, что подтверждается наличием нормального фенотипа у субъектов с дефицитом фруктозо-1,6-бисфосфатазы при соблюдении диеты и избегании длительного голодания [22]. При поиске препаратов первого поколения ингибиторов фруктозо-1,6-бисфосфатазы упор ставился на поиск высокоселективных ингибиторов, которые были найдены и дошли до клинических испытаний. Однако при их способности снижать уровень глюкозы в крови, при монотерапии они увеличивали у больных соотношение лактат/пируват и вызывали редкие случаи лактатацидоза, число которых дозозависимо возрастало в комбинации с метформином. Необходимо отметить также, что метформин сам по себе способен в редких случаях вызывать лактатацидоз. Причиной было накопление N-ацилированных фармакологически активных метаболитов ингибиторов фруктозо-1,6-бисфосфатазы первого поколения, которые отличались длительным периодом полураспада, накоплением в организме человека, что и приводило к появлению токсических эффектов. Таким образом, в поисках ингибиторов второго поколения была выбрана стратегия исключения метаболизма препаратов путем N-ацилирования для снижения риска развития

лактатацидоза [23]. В результате такого поиска было получено соединение MB07803 (ингибитор фруктозо-1,6-бисфосфатазы второго поколения), находящееся на 2-й фазе клинических испытаний и оказывающее значимое нормогликемическое действие без риска развития гипогликемии и имеющее широкую терапевтическую широту и низкую вероятность развития лактатацидоза, обладающее оптимальным для ежедневного применения периодом полураспада [23].

7. Ингибиторы гликогенфосфорилазы

Как известно, печень производит до 90% эндогенной глюкозы в организме и при развитии резистентности к инсулину, ассоциированной с повышенным уровнем глюкозона, приводит к избыточной продукции глюкозы печенью в постабсорбтивный период у людей с СД2, что коррелирует с наблюдаемой гипергликемией. Гомеостаз гликогена регулируется ключевыми ферментами: гликогенсинтазой и гликогенфосфорилазой и группой фосфатаз, регулирующих переход в активное и неактивное состояние предыдущих 2 белков. Существует 3 тканеспецифичных изоформы гликогенфосфорилазы: в печени, мышцах и головном мозге. Печеночная гликогенфосфорилаза регулирует высвобождение глюкозы из хранилища в печени [24]. Она в наибольшей степени вовлечена в гомеостаз глюкозы в организме и является объектом для терапевтического воздействия при СД2.

Несмотря на то, что к поискам ингибиторов гликогенфосфорилазы подключилось множество крупных компаний, результаты клинических испытаний в открытой печати представлены мало. Было заявлено о хорошей переносимости и дозозависимой супрессии повышения выработки глюкозы печенью в ответ на нагрузку глюкозой по сравнению с плацебо. Клинические исследования помогли ответить на вопросы, связанные с безопасностью данного класса гипогликемизирующих соединений. Касаемо риска развития гипогликемии было отмечено, что при отсутствии случаев гипогликемии у животных и у людей ингибиторы гликогенфосфорилазы при голодании способны вызвать мягкое гипогликемизирующее состояние. Также остается проблемой селективное ингибирование печеночной изоформы фермента, которая имеет близкое строение с мышечной изоформой. При этом даже при заявленной селективности соединения, второй серьезной проблемой ингибиторов гликогенфосфорилазы является мышечная слабость и повышенная утомляемость, что у лиц с СД и ожирением ограничивает переносимость физических нагрузок, которые им крайне необходимы [25]. Важной проблемой данной группы препаратов являются возможные патоморфологические изменения в печени вследствие накопления в ней гликогена. Такой факт был установлен при длительном введении животным с СД [26], однако подобных данных при проведении клинических исследований не выявлено.

Ингибиторы гликогенфосфорилазы продолжают быть привлекательной мишенью для фармакотерапии СД2, но остается много неясного в отношении эффек-

тивности и безопасности препаратов данной группы при длительном применении.

8. Активаторы сиртуинов

Сиртуины — это семейство 7 эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих АДФ-рибозилтрансферазной активностью и составляющих третий класс гистоновых деацетилаз. Интерес к сиртуинам обусловлен их предположительной ролью в развитии метаболических, воспалительных и нейродегенеративных заболеваний. Они регулируют различные клеточные процессы, начиная от энергетического метаболизма и реакции на стресс до развития опухолей и старения [27].

Сиртуин 1 (SIRT1) важен как ключевой метаболический сенсор в тканях с интенсивным метаболизмом и функционирует посредством регуляции экспрессии ряда генов. Фермент SIRT1 контролирует метаболизм глюкозы и липидов в печени, повышает утилизацию жиров и стимулирует ремоделирование бурого жира в белый, контролирует секрецию инсулина в поджелудочной железе, также влияя на гипоталамус, участвует в формировании чувства насыщения, влияет на макрофаги при воспалении, вызванном ожирением. SIRT1 является ключевым модулятором глюконеогенеза при голодании, при котором наблюдается повышение SIRT1-опосредованного деацилирования и активации PGC-1 α (транскрипционный коактиватор рецептора PPAR γ), важнейшего кофактора множества факторов транскрипции, что приводит к повышению окисления жирных кислот и улучшению гомеостаза глюкозы. Ингибирование SIRT1 при голодании приводило к понижению глюконеогенеза [27]. Также было показано, что частичное выключение гена SIRT1 приводит к нарушению β -окисления жиров через PPAR α /PGC-1 α путь, таким образом повышая восприимчивость организма мышей к дислипидемии, печеночному стеатозу, воспалению и к повреждению эндоплазматического ретикулума (ЭР) [28]. В противоположность этому гиперэкспрессия SIRT1 снижает печеночный стеатоз, повреждение ЭР и восстанавливает гомеостаз глюкозы в печени [29].

В жировой ткани SIRT1 ингибирует PPAR γ , ослабляет адипогенез, а гиперэкспрессия SIRT1 запускает липолиз и потерю жира. При этом выключение SIRT1 в жировой ткани приводит к ожирению и развитию инсулинорезистентности [30]. При введении мышам, содержащимся на высококалорийной диете, ресвератрол (аллостерический активатор SIRT1) снижал их массу тела и практически полностью устранял у них метаболические нарушения [27].

При повышении экспрессии SIRT1 посредством подавления транскрипции фермента UCP2 (разобщающий белок 2, препятствующий выработке инсулина клетками поджелудочной железы) в β -клетках снижается толерантность к глюкозе и повышается секреция инсулина [31]. Системное выключение SIRT1 нарушает стимулированную глюкозой секрецию инсулина. В дальнейших исследованиях было показано, что ресвератрол повышает

секреторную активность β -клеток при введении глюкозы, а также предотвращает развитие ожирения и инсулинорезистентности у животных на высококалорийной диете [27].

Механизм устранения инсулинорезистентности, очевидно, реализуется посредством активации генов, отвечающих за окисление жирных кислот в митохондриях через PGC-1 α , в скелетных мышцах, в том числе и за счет взаимодействия с АМФ-активируемой протеинкиназой (AMP activated protein kinase, AMPK, АМФК), другим существенным метаболическим сенсором.

В исследованиях на крысах также была показана способность SIRT1 напрямую регулировать секрецию адипонектина адипоцитами посредством активации FoxO1 (транскрипционный фактор, играющий важную роль в процессе регуляции инсулином глюконеогенеза и гликогенолиза, а также регулирующий дифференциацию адипоцитов), что также способствует устранению инсулинорезистентности [32]. Показано, что SIRT1 ингибирует экспрессию внутриклеточного фермента протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B), негативного регулятора инсулинового и лептинового сигнального каскада, улучшая чувствительность к инсулину особенно при инсулинорезистентности [33].

В настоящее время недостаточно информации о результатах клинических исследований активаторов сиртуинов, как недостаточно информации и о физиологической функции сиртуинов.

9. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для гипогликемизирующей терапии

Более полувека назад было замечено, что пероральная нагрузка глюкозой приводит к более выраженному повышению инсулина в плазме крови, чем при внутривенном введении. Позже было установлено, что это обусловлено действием инкретинов на β -клетки, при котором инкретины повышают глюкозостимулированную секрецию инсулина, а само явление получило название «инкретиновый эффект». К инкретинам относятся гастроинтестинальные гормоны: глюкагон-подобный пептид-1 (ГПП-1, GLP-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП, GIP), секретируемые соответственно L- и K-клетками кишечника. Инкретины обладают множеством физиологических эффектов, оказывая разнообразное действие на обмен углеводов, включая глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина (при концентрации глюкозы в плазме крови выше, чем 6,1 мМоль/л), глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, снижение аппетита и скорости опорожнения желудка, уменьшение количества секретируемого желудочного сока [34]. Также ГПП-1 увеличивает транскрипцию гена инсулина. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что под действием ГПП-1 происходит увеличение массы β -клеток и подавление процессов их апоптоза. При этом было отмечено, что у пациентов с СД2 инкретиновый эффект снижен, что, возможно, обусловлено нарушением процессов секреции инкретинов, их ускоренным метаболизмом или нечувствитель-

ностью клеточных рецепторов к их действию. Отмечено, что у пациентов с СД2 снижается в первую очередь концентрация ГПП-1 при сохранении биологической активности этого инкретина, тогда как уровни ГИП остаются в пределах нормы, но снижается его физиологическая эффективность [35, 36]. По этим причинам система инкретинов привлекла пристальное внимание ученых в последнее десятилетие.

Инкретины имеют короткий период полужизни в организме (для ГПП-1 он составляет 1–2 мин, для ГИП 5–7 мин) поскольку они быстро разрушаются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). Поэтому для воздействия на систему инкретинов и, в конечном счете, коррекции обмена углеводов были использованы два фармакологических подхода. Первый из них реализуется путем увеличения времени жизни собственных инкретинов путем блокады фермента ДПП-4. К таким препаратам относят ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гоголиптин. Второй подход реализован путем введения инкретиномиметиков (аналогов ГПП-1) в организм человека, устойчивых к инактивирующему действию ДПП-4. Препараты данной группы вводятся подкожно ежедневно (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид), либо один раз в неделю (эксенатид LAR, албиглутид, дулаглутид). Препараты данных групп последние годы активно внедряются в широкую медицинскую практику [5].

В разных клинических испытаниях ингибиторы ДПП-4 при монотерапии снижали уровень HbA_{1c} на 0,6–1,3%, при этом высокий терапевтический потенциал отмечен у вилдаглиптина [37, 38]. При комбинации ингибиторов ДПП-4 с метформином уровень HbA_{1c} снижался на 1,0–1,8% [39]. В исследованиях по сравнению эффективности аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4, аналоги ГПП-1 лучше снижали HbA_{1c} и массу тела, что может быть объяснено компенсацией сниженной эндогенной продукции инкретинов у больных СД2, при этом позитивное влияние на артериальное давление и липидный профиль было сходным у обеих групп препаратов. Однако аналоги ГПП-1 более часто, чем ингибиторы ДПП-4, вызывали желудочно-кишечные побочные эффекты [40]. Препараты данных групп рекомендованы многими практическими руководствами как гипогликемизирующие средства второй линии в дополнение к метформину для пациентов с СД2 для улучшения контроля уровня глюкозы.

Еще один подход заключается в стимуляции секреции инкретинов посредством активации ряда сопряженных с G-белком рецепторов на L- и K-клетках кишечника: GPR40, GPR43, GPR119, GPR120, TGR5 и др. Лигандами данных рецепторов являются свободные жирные кислоты, амиды жирных кислот и желчные кислоты. Эти рецепторы помимо экспрессии на L- и K-клетках еще экспрессируются на β -клетках поджелудочной железы (GPR40, GPR43, GPR119), макрофагах (GPR120), адипоцитах (GPR43, GPR120), моноцитах и нейтрофилах (GPR43), а также в желчном пузыре, скелетных мышцах, печени и коре надпочечников (TGR5).

При стимуляции данных рецепторов (GPR40, GPR43, GPR119, GPR120 и TGR5) наблюдается повышение секреции инкретин и инсулина (GPR40, GPR119) [41], повышение захвата глюкозы адипоцитами и противовоспалительное действие на макрофаги (GPR120) [42], снижение липолитической активности в жировой ткани и снижение плазменного уровня свободных жирных кислот (GPR43) [43], а также другие, связанные с регуляцией метаболизма, эффекты. Активация рецептора TGR5 в мышечной и бурой жировой ткани через цепь реакций приводит к повышению экспрессии дейодиназы D2 (фермент, играющий ключевую роль во внутриклеточной конвертации тиреоидного гормона T4 в активный метаболит T3) [44].

В настоящее время идет активный поиск специфичных лигандов данных рецепторов. Агонисты GPR40 и GPR119 отличаются двойным механизмом действия, поскольку, повышая внутриклеточный уровень цАМФ, глюкозозависимо стимулируют секрецию инсулина и секрецию инкретин, обладающих набором метаболических эффектов. При клинических испытаниях агонистов GPR40 и GPR119 было отмечено, что при низком содержании глюкозы, в отличие от производных сульфонилмочевины, их активация не приводит к повышению секреции инсулина. Также данные агонисты снижают уровень гликемии, толерантность к глюкозе и массу тела у больных СД2, при этом не вызывают состояния гипогликемии и имеют низкое число выявленных побочных эффектов [45, 41]. Сообщается, что агонисты GPR119 также замедляют деструкцию и улучшают регенерацию β -клеток *in vitro* и *in vivo* на моделях СД2 [46]. Одной из перспективных стратегий применения агонистов GPR40 и GPR119 является их комбинация с ингибиторами ДПП-4, поскольку сами инкретины быстро разрушаются в крови, а от них зависит около 50% эффекта агонистов. В настоящее время 3 агониста рецептора GPR40 находятся на 1-й, и по одному на 2-й и 3-й фазах клинических исследований (КИ); 2 агониста GPR119 находятся на 2-й и 3 агониста на 1-й фазах КИ; агонисты GPR43, GPR120 и TGR5 пока находятся на стадии доклинических исследований. Текущие исследования направлены на поиск высокоселективных и безопасных агонистов с попытками ограничить зону действия соединений в пределах ЖКТ.

10. Ингибиторы ацил-CoA: диацилглицерол-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1)

Большое распространение ожирения и СД2 по большей части опосредовано дисбалансом между накоплением и расходом энергии. Этот дисбаланс приводит к увеличенному накоплению жира, в частности ТГ. Они в конечном счете конвертируются в жирные кислоты и глицерин через серии ферментативных реакций. Далее эти компоненты транспортируются в другие ткани, где они расщепляются либо используются для синтеза других типов липидов. ТГ в периферических тканях, особенно в мышечной ткани, может ассоциироваться с развитием резистентности к инсулину и коррелирует

с липотоксическими нарушениями, связанными с метаболическим синдромом [47].

Биосинтез и накопление ТГ в тканях контролируется преимущественно в двух биохимических путях. Оба пути приводят к синтезу диацилглицеридов, которые превращаются в ТГ, через реакцию ацилирования третьей молекулой ацил-КоА. Данная реакция катализируется в большей части ферментом диацилглицерол-ацилтрансферазой. Таким образом, ферменты, вовлеченные в пути синтеза ТГ, привлекают к себе внимание в качестве терапевтической мишени [48].

Различают DGAT-1 и DGAT-2. В большей мере экспрессия данных ферментов происходит в тканях органов, ответственных за производство большого количества ТГ, таких как тонкий кишечник, жировая ткань, печень и молочная железа. Экспрессия DGAT-2 играет важную роль при неонатальном развитии. Животные с дефицитом DGAT-1 (DGAT-1^{-/-}) имели сниженное содержание жира и были устойчивы к опосредованному диетой ожирению, уровень ТГ в печени был на 80% ниже, но как ни парадоксально, животные имели нормальный уровень ТГ в плазме [47, 49]. Потомство мышей с дефицитом DGAT-2 (DGAT-2^{-/-}) в отличие от DGAT-1-дефицитных мышей погибает спустя несколько часов после рождения. Гибель DGAT-2-дефицитного потомства обусловлена полным прекращением синтеза ТГ в печени, развитием эрозий кожного покрова, приводящих к обезвоживанию [50]. По причине неполного понимания механизмов критической роли DGAT-2 и наличия нормального фенотипа у животных с дефицитом DGAT-1, в качестве мишени для ингибирования синтеза ТГ в дальнейших исследованиях была принята фракция фермента ацил-КоА: диацилглицерол-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1).

При экспериментальных исследованиях ингибиторы фермента DGAT-1 проявляли способность статистически значимо снижать массу тела животных (на 8,5–50% на разных моделях), уровень ТГ в печени животных (на 25%) [51] и количество потребляемой пищи на 17–27% [47].

В настоящее время клинические исследования (КИ) проходят 3 ингибитора фермента DGAT-1, один из которых находится на 2 фазе испытаний. Пока результаты КИ не отражены в открытой печати. При этом только они могут пролить свет на реальную пользу ингибирования фермента DGAT-1 при ожирении и СД2.

Заключение

Вновь открывающиеся перспективы поиска и создания новых лекарственных средств могут способствовать разработке дополнительных стратегий терапии СД2, ожирения и метаболического синдрома. Помимо отмеченных нами относительно новых мишеней для создания лекарственных средств, нормализующих углеводный и липидный обмен, в настоящее время продолжается поиск среди активаторов глюкокиназы («сенсора» глюкозы), активаторов аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК-клеточная протеинкиназа), антагонистов к глюкагоновому рецептору [52, 53, 54] и др. Разработка антидиабетических средств подобного действия также не утратила актуальности.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что фармакология гипогликемизирующих препаратов является бурно развивающимся направлением диабетологии, экспериментальной и клинической фармакологии. Наряду с клинически апробированными противодиабетическими средствами, ведется поиск терапевтических мишеней, которые способны обеспечить новые подходы в лечении СД2 и метаболического синдрома, что, возможно, позволит повысить эффективность профилактики и лечения СД либо улучшить прогноз этого заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). // Сахарный диабет. – 2013. – №1 (приложение 1). – С. 1–120. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). Diabetes mellitus. 2013;16(1S):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
2. Липатов Д.В., Александрова В.К., Атаршиков Д.С. и др. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации. // Сахарный диабет. – 2014. – №1. – С.4–7. [Lipatov DV, Aleksandrova VK, Atarshchikov DS, et al. Current report from Russian Diabetic Retinopathy Register. Diabetes mellitus. 2014;17(1):4–7.] doi: 10.14341/DM201414-7
3. Бублик Е.В., Галстян Г.Р. Эпидемиология и патогенетические механизмы развития синдрома диабетической стопы у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализе. // Сахарный диабет. – 2007. – №3. – С.10–18. [Bublik EV, Galstyan GR. Epidemiologiya i patogeneticheskie faktory sindroma diabeticheskoy stopy u bol'nykh s terminal'noy stadiyekhronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti, nakhodyashchikhsya na dialize. Diabetes mellitus. 2007;10(3):10–16.] doi: 10.14341/2072-0351-5991
4. Чугунова Л.А., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., и др. Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа. // Сахарный диабет. – 2006. – №1. – С.34–40. [Chugunova LA, Kamchatnov PR, Chugunov AV, Shestakova MV. Tserebrovaskulyarnye zabolovaniyai sakharnyy diabet 2 tipa. Diabetes mellitus. 2006;9(1):34–40.] doi: 10.14341/2072-0351-5378
5. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. // Сахарный диабет. – 2013. – №3. – С.4–10. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. Diabetes mellitus. 2013;16(3):4–10.] doi: 10.14341/2072-0351-811
6. Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии. // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – №4. – С.54–57. [Shvarts VI. A new principle of the treatment of type 2 diabetes mellitus by stimulation of glucosuria. Problemy Endokrinologii. 2012;58(4):54–57.] doi: 10.14341/probl201258454-57
7. Ушкалова Е.А. Новый класс антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. // Фарматека. – 2013. – №16. – С.33–36. [Ushkalova E.A. New class of antidiabetic drugs – sodium- glucose cotransporter inhibitors. // Farmateka. – 2013;(16):33–36.]

8. Anderson A, Walker B. 11 β -HSD1 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Drugs*. 2013;73(13):1385–1393. doi: 10.1007/s40265-013-0112-5
9. Barf T, Vallgård J, Emond R, et al. Arylsulfonamidothiazoles as a New Class of Potential Antidiabetic Drugs. Discovery of Potent and Selective Inhibitors of the 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002;45(18):3813–3815. doi: 10.1021/jm025530f
10. Véniant MM, Hale C, Hungate RW, et al. Discovery of a Potent, Orally Active 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor for Clinical Study: Identification of (S)-2-((1S,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamino)-5-isopropyl-5-methylthiazol-4(5H)-one (AMG 221). *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;53(11):4481–4487. doi: 10.1021/jm100242d
11. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. // Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С.29–40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29–40.] doi: 10.14341/DM2014229-40
12. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circulation research*. 2007;101(6):545–559. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.156596
13. Спасов АА, Петров ВИ, Чепляева НИ, Ленская КВ. 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, et al. Fundamental bases of search of medicines for therapy of a diabetes mellitus type 2. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk*. 2013;(2):43–49.]
14. Cho H. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and obesity. *Vitamins and hormones*. 2013;91:405–424. doi: 10.1016/B978-0-12-407766-9.00017-1
15. Voss MD, Zoller G, Matter H, et al. Discovery and pharmacological characterization of SAR707 as novel and selective small molecule inhibitor of stearoyl-CoA desaturase (SCD1). *European journal of pharmacology*. 2013;707(1–3):140–146. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.019
16. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoeckl JP, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(17):11482–11486. doi: 10.1073/pnas.132384699
17. Sampath H, Flowers MT, Liu X, et al. Skin-specific deletion of stearoyl-CoA desaturase-1 alters skin lipid composition and protects mice from high fat diet-induced obesity. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(30):19961–19973. doi: 10.1074/jbc.M109.014225
18. Ramtohl YK, Black C, Chan CC, et al. SAR and optimization of thiazole analogs as potent stearoyl-CoA desaturase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2010;20(5):1593–1597. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.083
19. Oballa RM, Belair L, Black WC, et al. Development of a liver-targeted stearoyl-CoA desaturase (SCD) inhibitor (MK-8245) to establish a therapeutic window for the treatment of diabetes and dyslipidemia. *J Med Chem*. 2011;54(14):5082–5096. doi: 10.1021/jm200319u
20. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(6):851–860. doi: 10.1172/JCI15318
21. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(9):1663–1668. doi: 10.2337/dc09-0533
22. Erion MD, van Poelje PD, Dang Q, et al. MB06322 (CS-917): A potent and selective inhibitor of fructose 1,6-bisphosphatase for controlling gluconeogenesis in type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(22):7970–7975. doi: 10.1073/pnas.0502983102
23. van Poelje PD, Potter SC, Erion MD. Fructose-1, 6-bisphosphatase inhibitors for reducing excessive endogenous glucose production in type 2 diabetes. *Handbook of experimental pharmacology*. 2011(203):279–301. doi: 10.1007/978-3-642-17214-4_12
24. Freeman S, Bartlett JB, Convey G, et al. Sensitivity of glycogen phosphorylase isoforms to indole site inhibitors is markedly dependent on the activation state of the enzyme. *British journal of pharmacology*. 2006;149(6):775–785. doi: 10.1038/sj.bjp.0706925
25. Dang Q, Liu Y, Cashion DK, et al. Discovery of a Series of Phosphonic Acid-Containing Thiazoles and Orally Bioavailable Diamide Prodrugs That Lower Glucose in Diabetic Animals Through Inhibition of Fructose-1,6-Bisphosphatase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;54(1):153–165. doi: 10.1021/jm101035x
26. Floettmann E, Gregory L, Teague J, et al. Prolonged inhibition of glycogen phosphorylase in livers of Zucker Diabetic Fatty rats models human glycogen storage diseases. *Toxicologic pathology*. 2010;38(3):393–401. doi: 10.1177/0192623310362707
27. Vetterli L, Brun T, Giovannoni L, et al. Resveratrol Potentiates Glucose-stimulated Insulin Secretion in INS-1E β -Cells and Human Islets through a SIRT1-dependent Mechanism. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(8):6049–6060. doi: 10.1074/jbc.M110.176842
28. Purushotham A, Schug TT, Xu Q, et al. Hepatocyte-specific Deletion of SIRT1 Alters Fatty Acid Metabolism and Results in Hepatic Steatosis and Inflammation. *Cell metabolism*. 2009;9(4):327–338. doi: 10.1016/j.cmet.2009.02.006
29. Li Y, Xu S, Giles A, et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *The FASEB Journal*. 2011;25(5):1664–1679. doi: 10.1096/fj.10-173492
30. Chalkiadaki A, Guarente L. High-Fat Diet Triggers Inflammation-Induced Cleavage of SIRT1 in Adipose Tissue To Promote Metabolic Dysfunction. *Cell metabolism*. 2012;16(2):180–188. doi: 10.1016/j.cmet.2012.07.003
31. Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab*. 2005;2(2):105–117. doi: 10.1016/j.cmet.2005.07.001
32. Qiao L, Shao J. SIRT1 Regulates Adiponectin Gene Expression through Foxo1-C/Enhancer-binding Protein A Transcriptional Complex. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(52):39915–39924. doi: 10.1074/jbc.M607215200
33. Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab*. 2007;6(4):307–319. doi: 10.1016/j.cmet.2007.08.014
34. Спасов А.А., Самохина М.П., Буланов А.Е. Инкретины (физиология, патология, фармакология). // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2009. – N4. – С.3–7. [Spasov A.A., Samokhina M.P., Bulanov A.E. Incretins – physiology, pathology and pharmacology. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoj i farmatsevticheskoi khimii*. 2009;(4):3–7.]
35. Романцова Т.И. Патогенетическое обоснование и эффективность применения вилдаглиптина у больных сахарным диабетом 2 типа. // Ожирение и метаболизм. – 2009. – №3. – С.16–26. [Romantsova TI. Pathogenetic substantiation and effectiveness of vildagliptin use in patients with diabetes mellitus type 2. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):16–26.] doi: 10.14341/2071-8713-5241
36. Галстян Г.Р. Физиологическая роль инкретинов: перспективы лечения больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. – 2006. – №4. – С.14–18. [Galstyan GR. Fiziologicheskaya rol' inkretinov:perspektivy lecheniya bol'nykh sakharным диабетом 2 tipa. *Diabetes mellitus*. 2006;9(4):14–18.] doi: 10.14341/2072-0351-6183
37. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(4):362–372. doi: 10.1002/dmrr.1184
38. Li C-J, Liu X-J, Bai L, et al. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6:69–69. doi: 10.1186/1758-5996-6-69
39. Nauck MA, Vardarli I. Comparative evaluation of incretin-based antidiabetic medications and alternative therapies to be added to metformin in the case of monotherapy failure. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010;1(1–2):24–36. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00004.x
40. Wang T, Gou Z, Wang F, et al. Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies. *PloS one*. 2014;9(8):e103798. doi: 10.1371/journal.pone.0103798
41. Mo XL, Yang Z, Tao YX. Targeting GPR119 for the potential treatment of type 2 diabetes mellitus. *Progress in molecular biology and translational science*. 2014;121:95–131. doi: 10.1016/B978-0-12-800101-1.00004-1
42. Zhang D, Leung PS. Potential roles of GPR120 and its agonists in the management of diabetes. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:1013–1027. doi: 10.2147/DDDT.S53892
43. Ge H, Li X, Weiszmann J, et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology*. 2008;149(9):4519–4526. doi: 10.1210/en.2008-0059
44. Pols TWH, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation. *Journal of hepatology*. 2011;54(6):1263–1272. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.004
45. Defossa E, Wagner M. Recent developments in the discovery of FFA1 receptor agonists as novel oral treatment for type 2 diabetes mellitus. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2014;24(14):2991–3000. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.05.019
46. Gao J, Tian L, Weng G, et al. Stimulating beta cell replication and improving islet graft function by GPR119 agonists. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(11):1124–1134. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01332.x

47. Smith SJ, Cases S, Jensen DR, et al. Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat. *Nature genetics*. 2000;25(1):87–90. doi: 10.1038/75651
48. Chen HC. Enhancing energy and glucose metabolism by disrupting triglyceride synthesis: Lessons from mice lacking DGAT1. *Nutrition & Metabolism*. 2006;3:10–10. doi: 10.1186/1743-7075-3-10
49. Villanueva CJ, Monetti M, Shih M, et al. A Specific Role for Dgat1 in Hepatic Steatosis Due to Exogenous Fatty Acids. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(2):434–442. doi: 10.1002/hep.22980
50. Stone SJ, Myers HM, Watkins SM, et al. Lipopenia and Skin Barrier Abnormalities in DGAT2-deficient Mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(12):11767–11776. doi: 10.1074/jbc.M311000200
51. Zhang X-d, Yan J-w, Yan G-r, et al. Pharmacological inhibition of diacylglycerol acyltransferase 1 reduces body weight gain, hyperlipidemia, and hepatic steatosis in db/db mice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(11):1470–1477. doi: 10.1038/aps.2010.104
52. Pfefferkorn JA. Strategies for the design of hepatoselective glucokinase activators to treat type 2 diabetes. *Expert opinion on drug discovery*. 2013;8(3):319–330. doi: 10.1517/17460441.2013.748744
53. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014;7:241–253. doi: 10.2147/DMSO.S43731
54. Christensen M, Bagger JL, Vilsboll T, Knop FK. The Alpha-Cell as Target for Type 2 Diabetes Therapy. *The review of diabetic studies: RDS*. 2011;8(3):369–381. doi: 10.1900/RDS.2011.8.369

Тюрников Иван Николаевич

чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ, ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

E-mail: fibfuv@mail.ru

Куркин Денис Владимирович

к.ф.н., ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Волотова Елена Владимировна

к.м.н., ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Бакулин Дмитрий Александрович

ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Ломкина Елена Михайловна

ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация