БИС-ПИРИДОКСИНОВЫЕ АКТИВАТОРЫ ГЛЮКОКИНАЗЫ КАК АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ РЕГЕНЕРАЦИЮ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У МЫШЕЙ

**Д.А. Бабков¹, О.Ю. Захарьяшева¹, В.Г. Клочков¹, Г.Л. Снигур¹, С.С. Сурин¹,
М.С. Дзюркевич², К.В. Балакин², Ю.Г. Штырлин², А.А. Спасов¹**

¹Научный центр инновационных лекарственных средств,
Волгоградский государственный медицинский университет,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39.

²НОЦ фармацевтики, Казанский федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-90

E-mail: dababkov@volgmed.ru

Активация глюкокиназы (GCK) нормализует метаболизм глюкозы в печени и секрецию инсулина островками поджелудочной железы. Кроме того, через регуляцию фактора транскрипции PDX, активаторы GCK стимулируют пролиферацию β -клеток. Найден ранее неописанный бис-пиридоксиновый скаффолд активаторов глюкокиназы [1].

Соединение-лидер NP-6 активирует GCK с EC_{50} 18,6 мкМ (E_{max} 150,6 $\pm$ 1,8%), обладает плеiotропной антидиабетической активностью на животной модели сахарного диабета 2 типа (мыши DIO-C57BL/6J) при 3-х недельном внутрибрюшинном введении в дозе 300 мг/кг, улучшая толерантность к глюкозе сопоставимо с 150 мг/кг метформина. NP-6 повышает пролиферативную активность эндокриноцитов островков Лангерганса поджелудочной железы мышей с STZ-индуцированным диабетом при однократном введении в дозе 50 мг/кг. Отмечалось увеличение удельного количества инсулин-позитивных клеток, сопоставимое с таковым у препарата соединения сравнения – активатора глюкокиназы PF-04937319 (43,2 $\pm$ 22,6% против 42,4 $\pm$ 12,1%). Кроме того, выявлено снижение массы тела животных с ожирением (28,9 $\pm$ 1,8 г против 33,4 $\pm$ 4,3 г у группы контроля, $p < 0,05$), в основном за счет ретроперитонеальных и мезентериальных висцеральных жировых отложений. В то же время, отсутствовало влияния на уровень холестерина и ЛПНП при незначимом снижении содержания триглицеридов в плазме крови. Соединение NP-6 является прототипом принципиально нового антидиабетического средства.

Литература

[1] M. Dzyurkevich, D. Babkov and N. Shtyrlin, Scientific Reports. 2017, 7(1), 16072.