# ОБЗОРЫ

УДК: 615.357; 612.349.8


## ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЙ ИНСУЛИН И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

*Д.А. Гусаров[1,2]*, В.Д. Гусарова[1,2], Д.И. Баирамашвили[1], А.Ф. Миронов[2]*

[1]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
[2]Московская Государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86; тел.: (495) 429-87-40; эл. почта: gusarovda@mail.ru

Исследования в области заместительной терапии сахарного диабета позволили выпустить на фармацевтический рынок не только различные лекарственные формы инсулина, но и новые инсулиновые аналоги, лучше моделирующие уровень глюкозы в крови больного. В настоящей статье рассмотрены основные направления в данной области.

**Ключевые слова:** генно-инженерный инсулин человека, сахарный диабет, инсулин-аспарт, инсулин-гларгин, инсулин-детемир, инсулин-лизпро.

**ВВЕДЕНИЕ.** Инсулин в настоящее время является одним из наиболее изученных гормонов. С момента открытия того, что инсулин, вырабатываемый поджелудочной железой, отвечает за снижение уровня сахара в крови [1], прошло уже более 80 лет. Тем не менее, и по сей день этот гормон вызывает огромный интерес в научном сообществе. Сахарный диабет занимает третье место по смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [2, 3]. В 2000 году во всем мире насчитывалось почти 150 миллионов больных сахарным диабетом [4], причем эта цифра растет год от года примерно на 2-6% [5, 6]. Так, например, в странах Европы к 2010 году прогнозируется увеличение числа страдающих этим заболеванием примерно до 33 миллионов [7], а в нашей стране почти 400 тысяч человек нуждаются в регулярном приеме препаратов инсулина.

Несмотря на то, что все люди ведут различный образ жизни, глюкоза в крови у каждого из них поддерживается в пределах достаточно узкого диапазона и мало изменяется в течение суток. Нормальная концентрация глюкозы в плазме крови составляет от 3 до 8 мМ [5]. Через 15-30 минут после принятия человеком пищи уровень сахара в крови возрастает (см. рис. 1) [8]. Примерно так же как суточная динамика глюкозы в крови, выглядит и динамика содержания инсулина (см. рис. 2) [8]. Возрастание концентрации инсулина в крови является откликом организма на повышение уровня глюкозы; гормон, в свою очередь, понижает содержание глюкозы до базального уровня примерно через 2 часа после принятия человеком пищи [9].

* - адресат для переписки

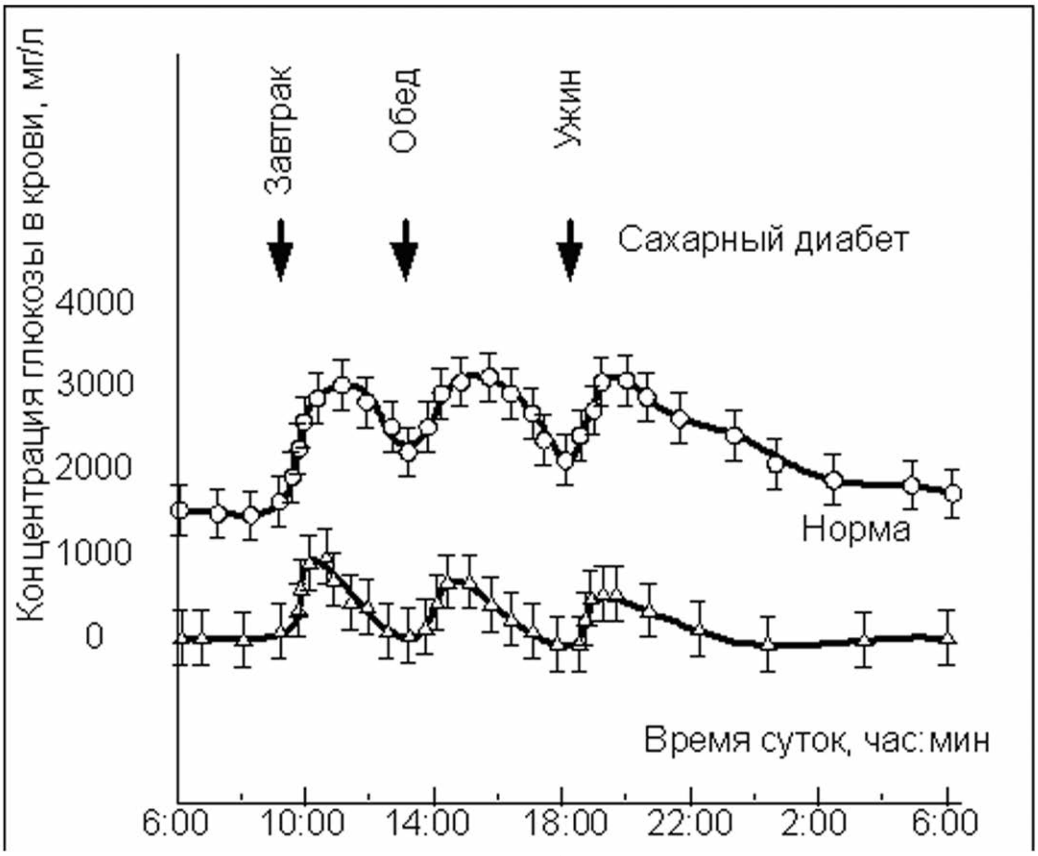


**Рисунок 1.**
Суточная динамика концентрации глюкозы в крови здорового человека и больного сахарным диабетом, по [8, 9], с модификацией.

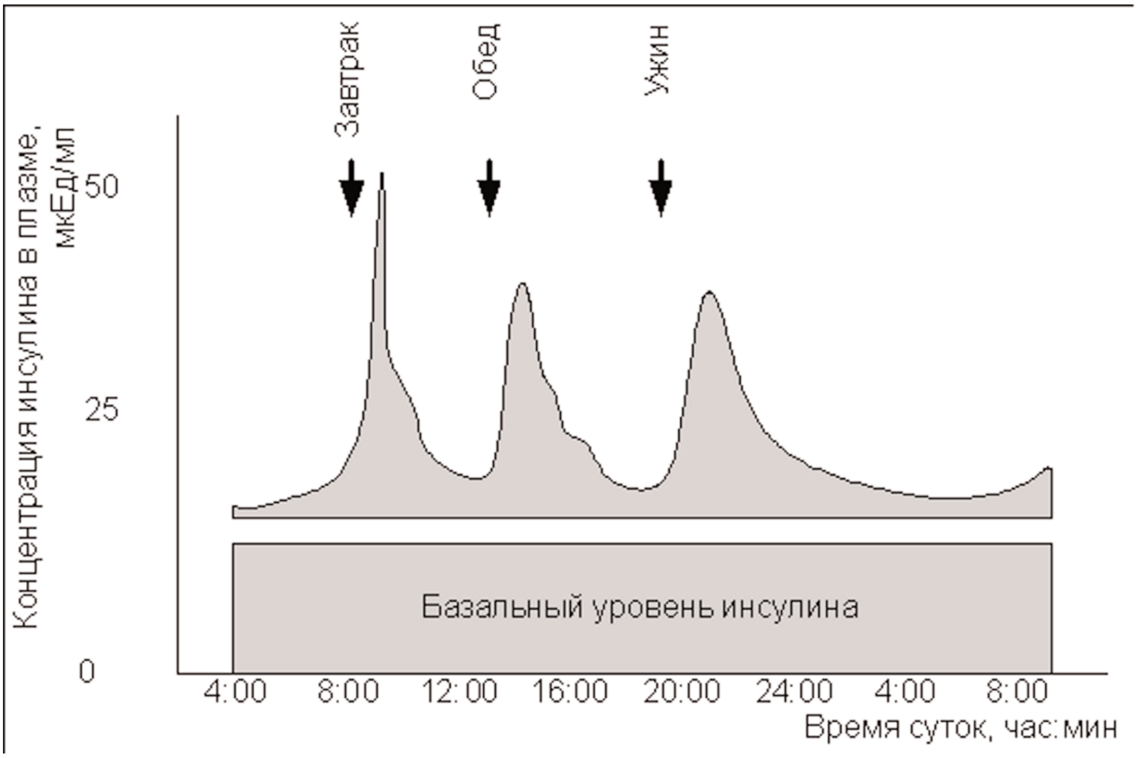


**Рисунок 2.**
Физиологический профиль инсулина у здорового человека, по [8, 9], с модификацией.

При сахарном диабете происходит повышение уровня сахара в крови почти в 3-4 раза вследствие либо инсулиновой недостаточности (сахарный диабет первого типа), либо резистентности организма к действию инсулина (сахарный диабет второго типа). В случае сахарного диабета первого типа поддержание базального уровня глюкозы становится задачей заместительной терапии, и пациент нуждается в постоянных инъекциях различных препаратов инсулина в течение всей жизни.

Инсулиновая терапия может быть основана на классических лекарственных формах – как правило, это растворимый инсулин быстрого действия (так называемый regular инсулин) и суспензия протамин-цинк-инсулина (инсулин НПХ, пролонгированного действия), а также недавно появившихся на фармацевтическом рынке препаратах генно-инженерных аналогов гормона. Целью настоящего обзора было систематизировать данные, касающиеся применения в эндокринологии как традиционных препаратов инсулина человека, так и его фармацевтических аналогов.

**1. Структура и биосинтез инсулина.**

Инсулин является полипептидным гормоном, вырабатываемым островковыми клетками поджелудочной железы. Задолго до установления первичной структуры инсулина в 1955 году [10], были известны как белковая природа инсулина, так и тот факт, что инсулин обладает тремя дисульфидными связями, образованными остатками цистеина [11-14] (см. рис. 3).

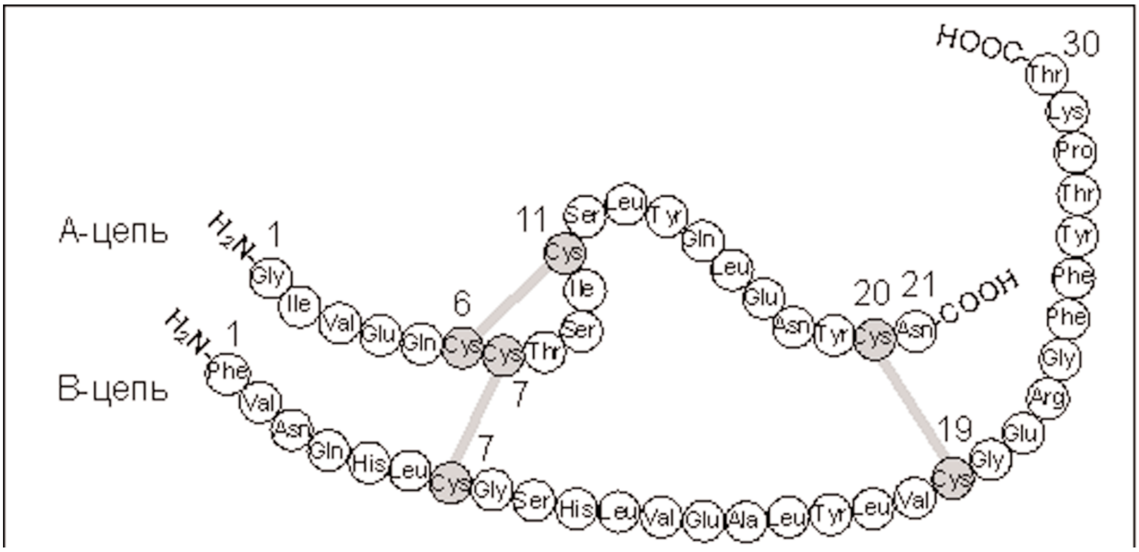


**Рисунок 3.**
Первичная структура молекулы инсулина человека.

Физиологическое влияние инсулина на содержание глюкозы и липидный метаболизм давно описано [15]. Установлено [16], что одноцепочечный полипептид проинсулин является предшественником двухцепочечной молекулы инсулина (рис. 4). Метаболизм проинсулина, итогом которого является образование биологически активного продукта с более низкой по сравнению с предшественником молекулярной массой, протекает в β-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы [17-20]. В дальнейшем было обнаружено, что предшественником инсулина является не проинсулин, а препроинсулин, который отличается от проинсулина наличием N-концевого лидерного фрагмента [21-23]. Предполагается, что этот лидерный фрагмент, содержащий 23-24 аминокислоты, является сигнальной последовательностью для переноса препроинсулина от полирибосом к аппарату Гольджи. После отщепления лидерного фрагмента молекула проинсулина принимает конформацию, необходимую для правильного замыкания дисульфидных связей. Затем проинсулин расщепляется на инсулин, С-пептид и депонируется в секреторных гранулах [24-26]. Далее содержимое этих гранул секретируется в воротную вену [24, 27].


**Рисунок 4.**
Схематическое изображение проинсулина человека (серым цветом показаны аминокислотные остатки, соответствующие С-пептиду, а белым - инсулиновой части).

В растворах инсулиновые молекулы существуют в состоянии равновесия между мономерной, димерной, тетрамерной и гексамерной формами [28]. При низких концентрациях, сравнимых с концентрациями в крови, преобладает мономерная форма, которая является биологически активной, так как именно она способна взаимодействовать с инсулиновым рецептором [29]. При более высоких концентрациях в кислой или щелочной среде (pH 8,0 и выше) в отсутствии ионов цинка гормон способен к самоассоциации в димеры, а в присутствии катионов цинка в нейтральной или слабощелочной среде – в гексамеры (см. рис. 5). В результате биосинтеза инсулин накапливается в организме в форме кристаллического цинк-связанного инсулина в везикулах островковых клеток, высвобождаясь по мере увеличения концентрации глюкозы в крови [30]. И хотя хорошо известно, что гексамер существует в трех конформациях (R6, T3R3 и T6), зависящих от конформации мономерной единицы, тем не менее, до сих пор не ясно, какая из конформаций реализуется при накоплении в клетках островков Лангерганса [31-34].

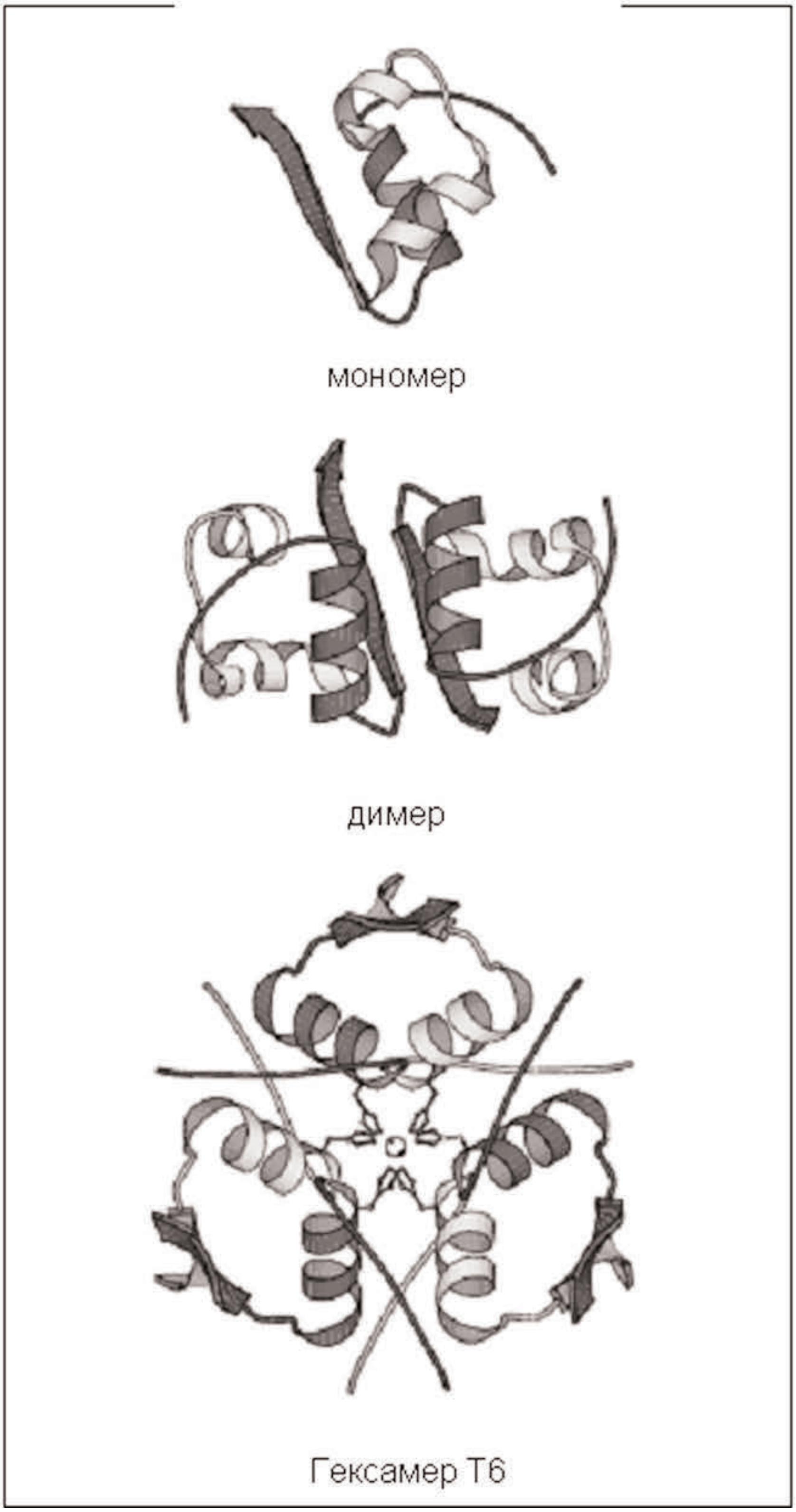


**Рисунок 5.**
Схематическое изображение возможных третичных структур инсулина человека (PDB Protein Database), по [35], с модификацией.

Инсулиновые молекулы можно кристаллизовать в различных конформационных состояниях [35]. Впервые кристаллическая структура инсулина была получена еще в 1969 году и представляла собой гексамер, в котором объединялись три димера вокруг двух ионов цинка [36, 37]. В последствии были описаны гексамерные структуры, содержащие и по четыре иона цинка [38]. В гексамере, содержащем два иона цинка, области в мономерных единицах B1-B8 и B20-B30 отталкиваются $\alpha$-спиральным участком B9-19 [39]. Поэтому это конформационное состояние носит название напряженного (tense, T-состояние). Ионы металла координируют остатки гистидинов в положениях B10 всех трех димеров. В каждом мономере димера A- и B-цепи образуют компактную молекулу, включающую две $\alpha$-спирали A-цепи и одну $\alpha$-спираль B-цепи (состояние T6).

В конформации, содержащей четыре иона цинка, при высоких концентрациях хлорид-ионов три N-конца B-цепи (остатки аминокислот в положениях B1-B8) ассоциируются в $\alpha$-спираль. Подобная конформация называется R6, или ослабленной (relaxed) [40]. Переход из T6 в R6 состояние возможен при связывании молекулы с такими лигандами, как фенол, крезол, метилпарабен, резорцин и т.д.[29]. Подобное связывание происходит по участкам молекулы инсулина, названным гидрофобными карманами. В состоянии T3R3 (несимметричная структура, в которой 4 иона цинка координируются B10 гистидинами) имеется три таких кармана, а в состоянии R6 – шесть. Известно, что фенол и его производные можно использовать в лекарственных препаратах инсулина и как антибактериальные консерванты [41], и как добавки, препятствующие протеканию реакций дезамидирования [42]. Недавно было показано, что соединения фенольного ряда способствуют также стабилизации T3R3 и R6 гексамеров, увеличивая тем самым устойчивость молекулы к термической денатурации и полимеризации [29].

**2. Лекарственные препараты инсулина.**

Инсулин человека начали производить еще в 1979 году, используя реакцию трансаминирования для замены C-концевого аминокислотного остатка аланина в свином инсулине на остаток треонина [43-46]. Одновременно с этим, развитие методов генной инженерии, позволило получить рекомбинантный инсулин человека в *E. coli* [47-54], а с 1987 года - с помощью дрожжевых культур *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastories* [55-57]. Возрастающие требования к лекарственным препаратам инсулина стимулировали постоянные усовершенствования методов производства гормона за последние двадцать лет [6, 58, 59]. Методология производства АФС инсулина хорошо изучена и представлена в литературе, но необходимо отметить, что из субстанции могут быть получены отличающиеся по продолжительности гипогликемического действия лекарственные препараты, из которых наиболее распространены инсулины короткого и пролонгированного действия. Традиционно используются инъекционные формы препаратов инсулина, новейшей разработкой является ингаляционная форма, активно разрабатываются пероральные, трансдермальные и другие препараты.

Как было отмечено выше, для поддержания нормального уровня глюкозы в крови, больной сахарным диабетом нуждается в многократных инъекциях препаратов инсулина. Классическая терапия сахарного диабета в настоящее время базируется в основном на использовании растворимой формы инсулина и суспензии протамин-цинк-инсулина (инсулин НПХ).

Растворимая лекарственная форма гормона обладает быстрым и непродолжительным сахаропонижающим действием. Подобные препараты начинают действовать через 30-40 минут после инъекции, достигая максимума действия через 2-4 часа, при этом длительность гипогликемического эффекта составляет до 8 часов [60]. Наиболее известны быстродействующие инсулины Хумулин Регуляр (“Eli Lilly”, США), Актрапид НМ (“NovoNordisk”, Дания) и Инсуман Рапид (“Sanofi-Aventis”, Франция-Германия). В нашей стране производятся Инсуран Р (ИБХ РАН), Биосулин Р (“Фармстандарт-Уфавита”), Ринсулин Р (Национальные биотехнологии).

Среди инсулинов пролонгированного действия в мире наиболее используются НПХ-инсулины: гипогликемический эффект в случае их использования более предсказуем, также они легко смешиваются с короткодействующими инсулинами [61]. Реже используются цинк-инсулины, продление эффекта которых обеспечивается наличием кристаллов цинка различной величины. Инсулины пролонгированного действия обычно назначаются подкожно, что связано с необходимостью лекарственного депонирования, которое увеличивает длительность гипогликемического эффекта. Подобные препараты начинают действовать только через 2-4 часа, достигая пика действия через 4-10 часов; продолжительность эффекта обычно не превышает 12-18 часов [60]. НПХ-форма образуется соосаждением инсулина при нейтральных значениях pH с протаминовыми пептидами в присутствие катионов цинка и фенола и/или фенольных производных [28]. В результате этого процесса образуется устойчивый комплекс, включающий отрицательно заряженные молекулы инсулина и поликатионные молекулы протаминовых пептидов, стабилизированный ионами цинка и ароматическими соединениями фенольного ряда. Этот комплекс преимущественно состоит из тетрагональных кристаллов [62]. В НПХ-инсулинах (NPH, neutral protamine Hagedorn), инсулин и протамин сульфат связаны в изофановом соотношении, т.е. в отсутствии избытка одного из компонентов [62].

Протамины – это коммерческое название группы сильно основных пептидов, входящих в состав молок осетровых рыб [63]. Для получения НПХ-инсулина обычно используют протамин сульфат, полученный из молок лососевых рыб [64]. Эффект пролонгации обеспечивается за счет медленной деградации протаминового комплекса под действием фибринолитических ферментов [28].

Наиболее известны инсулиновые препаратов этого класса Хумулин НПХ (“Eli Lilly”, США), Протафан НМ (“NovoNordisk”, Дания) и Инсуман Базал (“Sanofi-Aventis”, Франция-Германия). В России производятся Инсуран НПХ (ИБХ РАН), Биосулин Н (“Фармстандарт-Уфавита”), Ринсулин Н (Национальные биотехнологии).

С недавнего времени пристальное внимание уделяется не только инъекционным препаратам инсулина, но и пероральным, интраназальным и другим лекарственным формам, которые могли бы в значительной степени облегчить жизнь больным сахарным диабетом.

Пероральная форма инсулина могла бы быть наиболее удобной в терапии диабета, если бы не деградация инсулиновой молекулы в желудочно-кишечном тракте под действием протеолитических ферментов [65]. Но в настоящее время ведутся серьезные исследования в попытке решить данную проблему. Так, например, изучены различные неацилированные аминокислоты как носители инсулина, которые образуют нековалентный комплекс, вызывающий конформационные изменения в белке (раскручивание конформации), облегчая тем самым пассивную диффузию инсулиновых молекул через липидные бислои раньше, чем молекулы успевают диссоциировать, проходя через мембраны клеток кишечника [66]. Описаны липосомальные капсулы для доставки инсулина перорально [67]. Также были использованы карбоксиметилцеллюлозные конъюгаты инсулина, которые способны абсорбироваться эпителием кишечника без денатурации молекулы гормона [68]. На сегодняшний день многообещающим является так называемый гексил-инсулин-моноконъюгат-2 (HIM2, hexyl-insulin-monoconjugate-2), представляющий собой рекомбинантный инсулин человека, к лизину B29 которого присоединена группа полиэтиленгликоль-7-гексил [69, 70]. HIM2 в состоянии обеспечить абсорбцию инсулина эпителиальными клетками без деградации инсулиновой молекулы. Более того, данный пероральный препарат в состоянии воспроизводить физиологический путь инсулина, который в организме человека секретируется поджелудочной железой и до попадания в кровеносную систему попадает непосредственно в печень [71].

Сравнивая инъекционные и пероральные формы инсулина, можно прийти к следующим выводам. Безусловно, многократные дневные инъекции неудобны для пациента и в значительной степени осложняют его жизнь. Подобных недостатков пероральные формы гормона лишены. Но стоимость пероральной терапии может в несколько раз превосходить стоимость инъекционной. Пероральная терапия основана на системе спрейной доставки, состоящей из собственно препарата инсулина и устройства, которое создает аэрозоль частиц определенного и одинакового размера и впрыскивает аэрозоль в ротоглотку со скоростью 160 кг/ч [72, 73]. Детальное изучение свойств пероральных форм показало, что подобная система является особенно удобной для применения пациентом после небольших принятий пищи, что соответствует примерно 6-8 дневным дозам [72].

Интраназальное назначение инсулина является еще одним потенциальным способом избежать неудобства использования инъекций. Тем более, что слизистая оболочка носа обеспечивает относительно большую площадь абсорбции и обладает огромным количеством кровеносных капилляров [65]. Биодоступность инсулина, вводимого в организм человека интраназально, можно повышать, используя различные добавки (соли желчных кислот, 1-4% гликохолат натрия и дезоксихолат натрия), сурфактанты (0,8% лаурет-9), а также фосфолипиды (2% дидеканоилфосфатидилхолин) [65, 74]. Для интраназального применения предложены препараты в форме спрея или капель.

Особенное внимание следует уделить так называемым “легочным кристаллам” инсулина (система, позволяющая вдыхать от 3 до 9 МЕ инсулина, представляющего собой пудру). Несмотря на то, что сам принцип вдыхания кристаллов инсулина был предложен еще в 1925 году [75], только через сорок шесть лет стало возможно снизить уровень глюкозы в крови больного сахарным диабетом с помощью легочных кристаллов смешанного инсулина свиньи и крупного рогатого скота [76]. Несомненно, принцип имеет ряд преимуществ: использование легочных кристаллов безболезненно; легкие обладают огромной абсорбционной поверхностью и громадным количеством сосудов; в легких отсутствуют какие-либо пептидазы, способные разрушать полипептидные молекулы [65, 77]. Таким образом, инсулиновые молекулы могут быстро абсорбироваться, проникать через тонкие альвеолярно-капиллярные барьеры непосредственно в кровь и вызывать необходимый гипогликемический эффект. Тем не менее, назначение легочных кристаллов имеет и ряд недостатков. Во-первых, подобный способ доставки оказывается проблематичен в случае больных сахарным диабетом, страдающих астмой, хроническим бронхитом; его использование также затруднено в случае, если больной сахарным диабетом отказывается бросить курить [65]. Во-вторых, было показано, что легочные кристаллы намного чаще вызывают производство антител к чужеродному инсулину в организме больного, чем инъекционные формы инсулина [78].

Пероральный и интраназальный пути доставки инсулина в организм человека, а также легочные кристаллы могут применяться для снижения уровня глюкозы в крови после принятия пищи. Но необходимо также в течение дня снижать уровень глюкозы до базальных значений. Помимо подкожных инъекций инсулина НПХ были предложены другие, неинъекционные способы достижения нужного гипогликемического эффекта - трансдермальные методы доставки. Эти методы были основаны на увеличении проницаемости кожного покрова для макромолекул либо за счет низкочастотного ультразвука [79], либо за счёт включения инсулина в состав липидных трансферосом [80]. Тем не менее, в настоящий момент в литературе недостаточно информации, чтобы оценить трансдермальный способ доставки инсулина должным образом.

Несмотря на потенциальные перспективы подобных способов доставки инсулина, все они носят пока экспериментальный характер и тщательно изучаются.

**3. Фармацевтические аналоги инсулина.**

Неоднократно показано, что интенсивная инсулиновая терапия сопряжена для пациента, страдающего сахарным диабетом, с увеличенным риском гипогликемического шока как в дневное, так и в ночное время [81, 82]. Это, главным образом, связано с тем, что фармакодинамические и фармакокинетические свойства традиционных инсулиновых препаратов неидеально повторяют свойства, которые присущи гормону, вырабатываемому в организме здорового человека [83, 84]. Так, например, обычно абсорбция инсулина короткого действия может быть заторможена из-за тенденции инсулиновой молекулы к самоассоциации в димеры, тетрамеры и гексамеры [85, 86]. И наоборот, время действия пролонгированных препаратов инсулина, таких как инсулин НПХ, слишком мало, чтобы поддерживать необходимый гликемический контроль в течение ночи [83, 87]. Также необходимо отметить, что препараты пролонгированного действия представляют собой суспензии. Поэтому возможно недостаточное перемешивание препарата пациентом перед введением в организм [88, 89]. Для решения подобных проблем был разработан ряд аналогов человеческого инсулина; некоторые из них, такие как инсулин-аспарт и инсулин-лизпро, являются аналогами инсулина быстрого действия, а некоторые, такие как инсулин-гларгин и инсулин-детемир, обладают пролонгированными свойствами (табл. 1, 2).

*Таблица 1.* Сравнение физиологических свойств препаратов инсулина и аналогов.

| **Препарат инсулина** | **Начало действия, ч** | **Максимум действия, ч** | **Длительность эффекта, ч** |
|---|---|---|---|
| **Инсулин Р** | **0,5-1** | **2-4** | **5-8** |
| **Лизпро** | **0,1-0,25** | **1-2** | **4-5** |
| **Аспарт** | **0,1-0,25** | **1-2** | **4-5** |
| **Инсулин НПХ** | **2-4** | **4-10** | **12-18** |
| **Гларгин** | **1-2** | **4-5, плохо выражен** | **20-24** |
| **Детемир** | **1-2** | **6-8** | **10-18** |

Ранее было показано, что профиль сахаропонижающего действия ближе к базальному при использовании пациентом инъекций инсулинов, в которых произведены специальные замены аминокислотных остатков. Например, сообщалось, что абсорбция препарата при введении в организм значительно ускоряется, если в используемом для инъекции инсулине произведены искусственные замены аминокислот в области B9-B12 и B26-28 [90]. Подобным образом подавляется тенденция инсулиновой молекулы к самоассоциации. Тем не менее, первые инсулиновые производные сверхбыстрого действия обладали низкой активностью [91]. Исследования влияния замен на связывание молекулы гормона с рецептором выявили, что вклад замен в положении B22-B29 является наиболее существенными, и повышение активности аналога можно достичь при правильном изменении последовательности аминокислотных остатков именно в этой области [92, 93]. Также было выявлено, что сильнее всего активность снижается при замене фенилаланинов в положении B24 или B25 [90]. В таблице 3 приведены некоторые наиболее известные аналоги инсулина сверхкороткого действия.

*Таблица 2.* Аминокислотная последовательность (однобуквенный код) А- и В-цепей инсулина и его аналогов.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Инсулин А-цепь** | G | J | V | E | Q | C | C | T | S | J | C | S | L | Y | Q | L | E | N | Y | C | N | OH | | | | | | | | | | | |
| **Гларгин А-цепь** | G | J | V | E | Q | C | C | T | S | J | C | S | L | Y | Q | L | E | N | Y | C | G | OH | | | | | | | | | | | |
| **Инсулин В-цепь** | F | V | N | Q | H | L | C | G | S | H | L | V | E | A | L | Y | L | V | C | G | E | R | G | F | F | Y | T | P | K | T | OH | | |
| **Гларгин В-цепь** | F | V | N | Q | H | L | C | G | S | H | L | V | E | A | L | Y | L | V | C | G | E | R | G | F | F | Y | T | P | K | T | R | R | OH |
| **Лизпро В-цепь** | F | V | N | Q | H | L | C | G | S | H | L | V | E | A | L | Y | L | V | C | G | E | R | G | F | F | Y | T | K | P | T | OH | | |
| **Аспарт В-цепь** | F | V | N | Q | H | L | C | G | S | H | L | V | E | A | L | Y | L | V | C | G | E | R | G | F | F | Y | T | D | K | T | OH | | |
| **Глулизин В-цепь** | F | V | K | Q | H | L | C | G | S | H | L | V | E | A | L | Y | L | V | C | G | E | R | G | F | F | Y | T | P | E | T | OH | | |
| **Детемир В-цепь** | F | V | N | Q | H | L | C | G | S | H | L | V | E | A | L | Y | L | V | C | G | E | R | G | F | F | Y | T | P | K α | OH | | | |

*Таблица 3.* Быстродействующие аналоги инсулина человека.

| Клиническое название | Модификация в молекуле | Свойство препарата |
|---|---|---|
| «AspB10» | Гистидин B10 заменили на аспарагиновую кислоту | Увеличенное сродство к инсулиновому рецептору; быстрая абсорбция |
| Лизпро | Пролин B28 и лизин B29 поменяли местами | Пониженная способность молекулы к самоассоциации; быстрая абсорбция; короткое действие |
| Аспарт | Пролин B28 заменили на аспарагиновую кислоту | Пониженная способность молекулы к самоассоциации |
| Глулизин | Аспарагин B3 заменили на лизин; лизин B29 заменили на глутаминовую кислоту | Сверхбыстрая абсорбция; короткое действие |

Первым быстродействующим аналогом инсулина был так называемый инсулин “AspB10” [9]. Как было сказано выше, в молекуле инсулина человека остаток гистидина в положении B10 принимает участие в образовании и стабилизации гексамера за счет связывания с ионом цинка. Таким образом, замена этого аминокислотного остатка на остаток аспарагиновой кислоты могла бы обеспечить модифицированный инсулин способностью к повышенной абсорбции. Было продемонстрировано, что абсорбция “AspB10” протекает примерно в два раза быстрее, чем абсорбция нативного инсулина [94]. Несмотря на потенциальные преимущества этого аналога перед обычным инсулином, клиническое использование его стало невозможным после того, как было доказано, что применение “AspB10” может вызвать раковые новообразования у пациентов [95].

Первым удачным аналогом сверхкороткого действия был инсулин-лизпро, характеризующийся изменением аминокислотной последовательности в положениях B28 (лизин) и B29 (пролин) [96-99]. Назначение ежедневных подкожных инъекций инсулина-лизпро пациентам, страдающим сахарным диабетом I типа, вместо инъекций обычного инсулина приводит к значительному снижению риска гипогликемии [100]. После внутримышечной инъекции препарата, инсулин-лизпро попадает в плазму крови быстрее, чем обычный инсулин; действие инсулина-лизпро также короче действия обычного инсулина. Это связано с отсутствием самоассоциации (молекула инсулина-лизпро в растворе находится только в мономерной форме) [9, 101]. В отличие от обычного инсулина короткого действия, инсулин-лизпро можно принимать непосредственно перед едой или (что лучше) после еды, в зависимости от предпочтений пациента или прочих условий [102, 103]. Отмечено, что фармакокинетика инсулина-лизпро меньше зависит от дозы препарата [104] или места инъекции [105], чем кинетика обычного инсулина. Некоторые исследования проводились по использованию инсулина-лизпро совместно с инсулином НПХ. Было отмечено, что это обеспечивает гораздо лучшее поддержание необходимого уровня глюкозы как до принятия пищи, так и после, по сравнению с совместным использованием растворимого инсулина и инсулина НПХ [106]. Другие клинические исследования показали, что использование инсулина-лизпро совместно с пролонгированной формой инсулина-лизпро, так называемым инсулином НПЛ (протамин-лизпро), приводит к улучшению динамики всасывания инсулина по сравнению с использованием только инсулина-лизпро [107-109].

Поиск инсулинового производного сверхкороткого действия в основном проводили, изменяя аминокислотную последовательность в области B22-B29 молекулы инсулина. Получали аналоги, в которых фенилаланин в положении B25 заменялся на гистидин или тирозин [110]. Заменой аминокислоты в положении B28 на лизин или аргинин получены производные с подобными свойствами [111]. Перечисленные манипуляции главной целью имели обойти патентные права Eli Lilly and Co на производство такого аналога сверхкороткого действия, как инсулин-лизпро (коммерческое название “Хумалог”).

В 2001 году конкурирующей фирме Novo Nordisk A/S удалось вывести на фармацевтический рынок быстродействующий аналог инсулина, который оказался равноценен инсулину-лизпро (коммерческие названия “НовоРапид” и “НовоЛог”). Интересно, что разработка этого модифицированного инсулина была предложена гораздо раньше, чем появился инсулин-лизпро [112, 113]. Этот аналог, называемый инсулин-аспарт, образован заменой пролина B28 на аспарагиновую кислоту [86, 114]. Клинические исследования достоверно показали, что применение инсулина-аспарт обеспечивает заметное улучшение в контролировании уровня глюкозы в крови пациента, страдающего сахарным диабетом, после принятия пищи [86, 115-117]. Было показано, что, с точки зрения пациентов, качество их жизни повышалось при замене инъекций обычного быстродействующего инсулина именно на инсулин-аспарт [118-120]. Сообщалось, что во многих случаях использование инсулина-аспарта целесообразнее, чем использование обычного инсулина, в силу отсутствия или уменьшения уровня гиперчувствительности у пациентов к препарату [121, 122]. Интересно, что в отличие от препаратов инсулина-лизпро [100], при подкожных инъекциях препараты инсулина-аспарт не только снижают уровень глюкозы в крови, но и уровень ацетилированного гемоглобина, что обеспечивает максимальное моделирование физиологической секреции инсулина в организме человека [123-125]. Большинство клинических исследований показало, что между инсулином-аспартом и инсулином-лизпро нет существенной разницы, если сравнивать их профили абсорбции и относительное влияние на уровень глюкозы в крови [124-126]. Тем не менее, некоторые исследователи указывают на то, что инсулин-аспарт абсорбируется быстрее, что выражается в большей концентрации инсулина в крови через 40-120 минут после назначения препарата (максимум эффективности) в случае инсулина-аспарта, чем в случае инсулина-лизпро [127, 128]. На рисунках 6 и 7 показаны фармакокинетические/динамические профили для инсулина-аспарта и инсулина-лизпро в сравнении с инсулином.

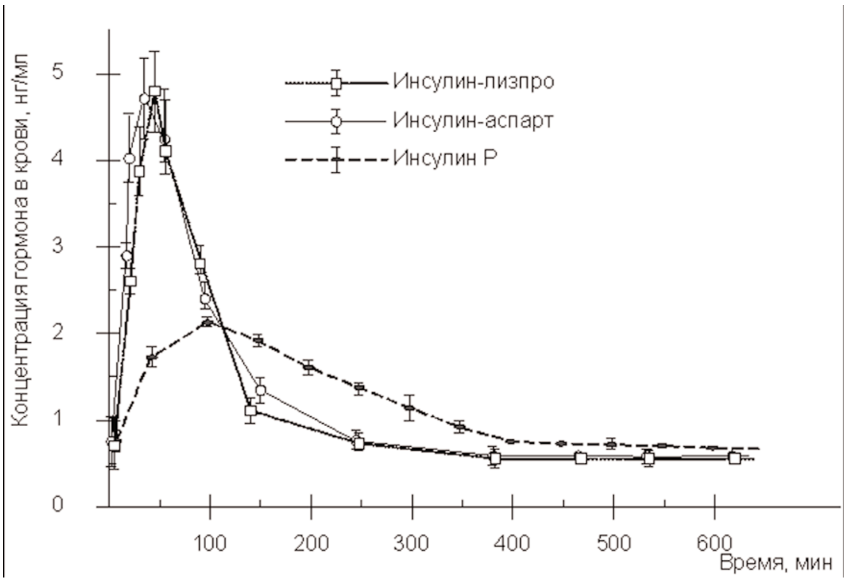


**Рисунок 6.**
Фармакодинамическая характеристика препаратов инсулина Р, лизпро и аспарта, по [65, 96, 97, 104, 128], с модификацией.

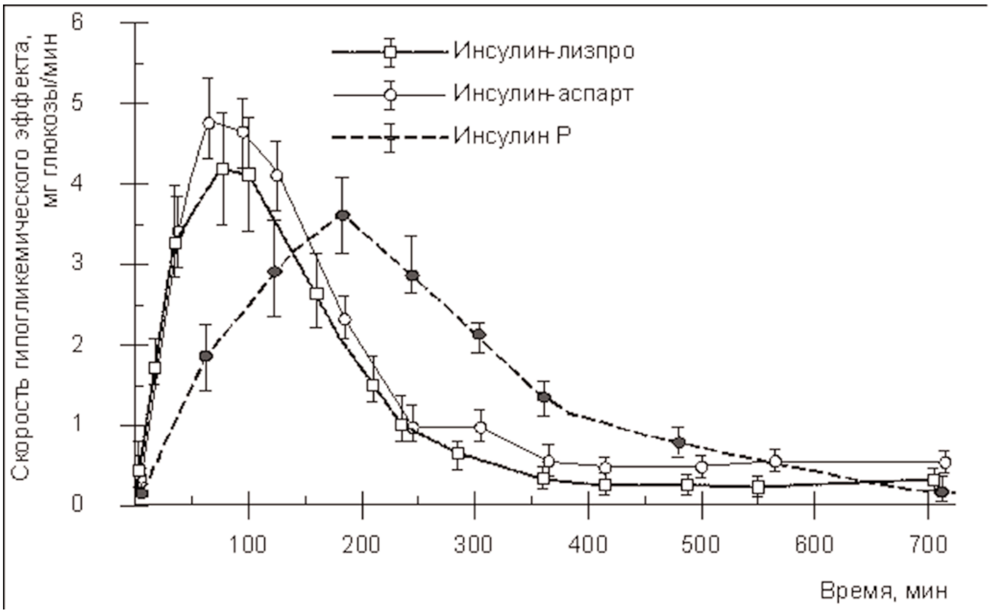


**Рисунок 7.**
Фармакокинетическая характеристика препаратов инсулина Р, лизпро и аспарта, по [65, 96, 97, 104, 128], с модификацией.

Необходимо также сказать несколько слов о новом инсулиновом аналоге, так называемом глулизине. Глулизин, разработанный как аналог сверхбыстрого действия, на рынке фармпрепаратов появился относительно недавно (“АПИДРА”, Авентис) [65, 129, 130]. Этот аналог отличается от человеческого инсулина заменой остатка аспарагина на лизин в положении B3, а также лизина на глутаминовую кислоту в положении B29 [131, 132]. Новый фармацевтический продукт обладает преимуществом понижать уровень ацетилированного гемоглобина до базальных значений и рекомендован для терапии совместно с такими пролонгированными формами инсулина как НПХ [132].

Как было сказано выше, для поддержания необходимого гликемического контроля, особенно в ночное время, необходимы препараты инсулина пролонгированного действия. Пролонгирующий эффект достигается, в первую очередь, за счет подкожного введения препарата, представляющего собой суспензию (протамин-инсулин). Подобная суспензия может включать в себя как кристаллы инсулина, так и кристаллы инсулиновых аналогов короткого действия [107, 108, 133, 134]. Подобный метод, однако, не лишен определенных недостатков. Во-первых, ресуспендирование препарата пациентом может привести к неверной дозировке. Во-вторых, инъекция препарата, представляющего собой суспензию, достаточно болезненна. Другой, более предпочтительный способ - использование специальных аналогов, среди которых наиболее известными являются инсулин-гларгин и инсулин-детемир (см. табл. 4).

*Таблица 4.* Инсулиновые аналоги пролонгированного действия.

| Клиническое название | Модификация в молекуле | Свойство препарата |
|---|---|---|
| **Гларгин, HOE901** | **Аспарагин A21 заменили на глицин; два аргинина добавлено в положение B30** | **Медленная абсорбция** |
| **Детемир, NN304** | **Треонин B30 удалили; лизин B29 ацилировали жирной миристиновой кислотой ($C_{14-0}$)** | **Медленная абсорбция; низкое сродство к инсулиновому рецептору** |

В 2000 году корпорация Aventis Pharmaceuticals выпустила на рынок инсулиновый аналог пролонгированного действия, инсулин-гларгин, имеющий коммерческое название “Лантус” [135-137]. Пролонгирование свойств препарата было достигнуто за счет замены аспарагина A21 на глицин и удлинение B-цепи на два аминокислотных остатка аргинина [138-140]. Подобные манипуляции привели к тому, что, во-первых, молекула образует достаточно стабильные гексамеры, во-вторых, значение изоэлектрической точки белка было увеличено до 6,7 (изоэлектрическая точка человеческого инсулина 5,4), т.е. более близкому к pH крови (примерно 7,3). Таким образом, с одной стороны, требуется время после введения препарата для того, чтобы гексамер распался до мономерной формы, проявляющей биологическую активность. С другой стороны, растворимость препарата снижена из-за значений кислотности среды, близких к изоэлектрической точке. Неоднократно было продемонстрировано, что использование гларгина целесообразнее использования инсулина НПХ, т.к. гипогликемический эффект при подкожном введении аналога более продолжителен и практически не обладает максимумом действия [139], что снижает риск гипогликемического шока, особенно в ночное время [138, 141]. Но препарат не лишен и серьезных недостатков. Во-первых, почти нейтральное значение изоэлектрической точки гларгина лишает возможности смешивать препарат с короткодействующими формами инсулина [65, 97]. А во-вторых, раствор препарата имеет pH 4, что в свою очередь причиняет некоторую боль пациенту при инъекции [142, 143]. Также возникает ряд вопросов, касающихся митогенности гларгина. Так как сродство гларгина к IGF-1 рецептору (инсулиноподобный фактор роста) в шесть раз выше, чем сродство человеческого инсулина, и этот рецептор ответственен за управление реваскуляризацией сосудов глаз, то были сделаны предположения, что гларгин может ускорять ретинопатию при сахарном диабете [114, 136, 144].

Одним из наиболее современных инсулиновых производных, обладающих пролонгированным действием, является инсулин-детемир (коммерческое название “ЛЕВЕМИР”), разработанный корпорацией Novo Nordisk A/S [83, 145, 146]. Этот аналог представляет собой ацилированный инсулин (лизин (B29)-тетрадеканоил-дезтреонил (B30)-инсулин). Он обладает выраженным пролонгированным действием, в первую очередь, из-за увеличенной способности к самоассоциации, а во вторую, за счёт связывания с альбумином [147]. Клинические исследования показали, что использование инсулина-детемира является более предпочтительным по сравнению с инсулином НПХ, т.к. при применении аналога уровень глюкозы можно легко контролировать и предсказывать, что снижает риск гипогликемии до минимума [148, 149]. В отличие от инсулина-гларгина и инсулина НПХ инсулин-детемир растворим при нейтральных значениях pH, поэтому не вызывает боли при инъекции. Но в связи с тем, что детемир обладает сродством к инсулиновому рецептору, которое намного меньше сродства инсулина НПХ, то требуемая для достижения одинакового эффекта доза детемира должна быть в 2,35 раз выше, чем доза НПХ [150]. Тем не менее, как сообщается, повышение дозы не сказывается на увеличении вероятности гиперчувствительности к препарату.

Необходимо отметить, что наиболее точная имитация нормального уровня и динамики глюкозы в крови достигается при одновременном использовании инсулина-детемира и инсулина-аспарта [83].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В настоящее время заместительная инсулиновая терапия сахарного диабета все еще несовершенна. Поэтому непрерывно ведется поиск новых, более перспективных шагов для улучшения качества жизни людей, страдающих сахарным диабетом. Основные направления подобного поиска включают попытки отказаться от некомфортных и зачастую болезненных инъекционных препаратов, заменяя их пероральными, интраназальными и другими неинъекционными; а также, поиск более удачных по сравнению с обычным инсулином фармацевтических аналогов, лучше моделирующих гликемический профиль. Исследования, которые проводятся как в нашей стране, так и за рубежом, уже позволили выпустить на фармацевтический рынок новые лекарственные формы инсулиновых препаратов и фармацевтические аналоги инсулина, которые моделируют близкие к нормальным физиологические изменения в организме, связанные с принятием пищи (аналоги короткого действия), или воспроизводят нормальные базальные инсулинемические уровни в течение суток (аналоги пролонгированного действия).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Banting F.G., Best C.H.* (1922) J. Lab. Clin. Med., **7,** 464.
2. *Barfoed H.C.* (1987) Chem. Eng. Prog., **83,** 49-54.
3. *Ladish M.R., Kohlmann K.L.* (1992) Biotechnol. Prog., **461,** 469-478.
4. *Kjeldsen T., Ludvigsen S., Diers I., Balschmidt P., Sorensen A.R., Kaarsholm N.C.* (2002) J. Biolog. Chem., **277,** 18245-18248.
5. *Klyushnichenko V., Brush R., Bulychev A.* (2004) Bioprocess Int., **2,** 45-59.
6. *Баирамашвили Д.И.* (2005) Рос. хим. ж., **XLIX**, №1, 34-45.
7. *Zimmet P., Alberti K.* (2001) Nature, **414,** 782-787.
8. *Ten S., McLaren N.K.* (2004) Endocrinology Web Textbook.
9. *Bhatnagar S., Srivastava D., Jayadev M.S.K., Dubey A.K.* (2006) Progress in Biophysics and Molecular Biology, **91,** 199-228.
10. *Brown H., Sanger F., Kitai R.* (1955) Biochem J., **60,** 556-565.
11. *Stern K.G., White A.* (1936) J. Biol. Chem., **117,** 95-110.
12. *Freudenberg K., Wegmann T.* (1930) Z. Physiol. Chem., **187,** 89.
13. *Vigneaud V. du, Fitch A., Pekarek E., Lockwood W.W.* (1935) Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **33,** 371.
14. *Jensen H., Evans E.A., Pennington W.D., Schock E.D.* (1936) J. Biol. Chem., **114,** 199-208.
15. *Steiner D.F.* (1977) Diabetes, **26,** 322-340.
16. *Grant P.T.* (1971) Essays in Biochemistry, **6,** 69-92.
17. *Howell S.L., Kostianovsky M., Lacy P.E.* (1969) J. Cells Biol., **42,** 695-705.
18. *Kemmler W., Steiner D.F., Borg J.* (1973) J. Biol. Chem., **248,** 4544-4551.
19. *Steiner D.F., Cunningham D., Spigelman L., Aten B.* (1967) Science, **157,** 697-700.
20. *Docherty K., Carrol R.J., Steiner D.F.* (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **79,** 4613-4617.
21. *Tager H.S., Emdin S.O., Clark J.L., Steiner D.F.* (1973) J. Biol. Chem., **248,** 3476-3482.
22. *Kemmler W., Peterson J.D., Steiner D.F.* (1971) J. Biol. Chem., **246,** 6786-6791.
23. *Given B.D., Cohen R.M., Shoelson R.M., Frank B.H., Rubenstrein A.H., Tager H.S.* (1985) J. Clin. Invest., **76,** 1398-1405.
24. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* (1993) Биохимия человека, М: Мир.
25. *Mackin R.B.* (1998) CLMS Cellular and Molecular Life Sciences, **54,** 696-702.
26. *Cowley D.J., Mackin R.B.* (1997) FEBS Lett., **402,** 124-130.
27. *Munte C.E., Vilela L., Kalbitzer H.R., Garratt R.C.* (2005) FEBS J., **272,** 4284-4293.
28. *Brange J.* (1987) Galenics of Insulin, Berlin: Springer-Verlag, pp. 20-29.
29. *Huus K., Havelund S., Olsen H.B., Weet M. van de, Frokjaer S.* (2006) Biochemistry, **45,** 4014-4024.
30. *Blundell T.L.* (1972) Diabetes, **21,** 492-505.
31. *Grant P.T., Frank B.H.* (1972) Biochem. J., **126,** 433-440.
32. *Goldman J., Carpenter F.H.* (1974) Biochemistry, **13,** 4566-4574.
33. *Summerell J.M., Osmand A., Smith G.H.* (1965) Biochem. J., **95,** 31.
34. *Emdin S.O., Dodson G.G., Gutfield J.M., Gutfield S.M.* (1980) Diabetologia, **19,** 174-182.
35. *Whittingham J.L., Scott D.J., Chance K., Wilson A., Finch J., Brange J., Dodson G.G.* (2002) J. Mol. Biol., **318,** 479-490.
36. *Adams M.J.* (1969) Nature, **224,** 491-495.

37. *Peking Insulin Structure Group* (1971) Peking Rev., **40,** 10-16.
38. *Shlichtkrull J., Brange J., Christiansen A.H., Hallund O., Heding L.G., Jorgensen K.H., Munkgaard S., Rasmussen M., Sorensen E., Volund A.A.* (1974) Horm. Metab. Res., **5,** 134-143.
39. *Ciszak E., Smith G.D.* (1994) Biochemistry, **33,** 1512-1517.
40. *Ciszak E., Beals J.M., Frank B.H., Baker J.C., Carter N.D., Smith G.D.* (1995) Structure, **3,** 615-622.
41. *Derewenda U., Derewenda Z., Dodson E.J., Dodson G.G., Reynolds C.D., Smith G.D., Sparks C., Swenson D.* (1989) Nature, **338,** 594-596.
42. *Brange J., Langkjaer L.* (1992) Acta Pharm. Nord., **4,** 149-158.
43. *Овчинников Ю.А.* (1987) Биоорганическая химия, М: Просвещение, с. 151-153.
44. United States Patent #4183849, 1980.
45. *Petrides D.* (1995) Biotechnol. Bioeng., **48,** 529-541.
46. United States Patent # 4029642, 1977.
47. *Goeddel D.V., Kleid D.G., Bolivar F., Heyneker H.L., Yansura D.G., Crea R., Hirose T., Kraszewski A., Itakura K., Riggs A.D.* (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **76,** 106-110.
48. *Miller W.L., Baxter J.D.* (1980) Diabetologia, **18,** 431-436.
49. United States Patent #4421685, 1983.
50. *Williams D.C., Van Frank R.M., Muth W.L., Burnett J.P.* (1982) Science, **215,** 687-689.
51. *Johnson I.* (1983) Nature, **219,** 632-637.
52. *Burnett J.* (1983) Experimental manipulation of gene expression. Academic Press, NY, pp. 259-277.
53. *Chance R.E.* (1981) Peptides: Synthesis-structure-function. Pierce Chemical Co., pp. 721-728.
54. *Kroeff E.P., Owens R.A., Campbell E.L., Johnson R.D., Marks H.I.* (1989) J. Chromatogr., **461,** 45-61.
55. *Kjeldsen T.* (2000) Appl. Microbiol. Biotechnol., **54,** 277-286.
56. *Cereghino G.P.L., Cregg J.M.* (1999) Curr. Opin. Biotech., **10,** 422-427.
57. United States Patent Application #20030104607, 2003.
58. *Гусаров Д.А., Востриков В.В., Ручко Е.А., Ласман В.А., Михалев А.В., Баирамашвили Д.И.* (2006) Биотехнология, **2,** 44-49.
59. *Gusarov D., Lasman V., Bayramashvili D.* (2007) J. Chromatogr. B, **853,** 354-359.
60. *Thompson R., Christie D., Hindmarsh P.C.* (2006) Current Paediatrics, **16,** 117-122.
61. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М.* (2006) Лечащий врач, **2,** 117-122.
62. *Hvaas A., Skelbaek-Pedersen B.* (2005) J. Pharmaceutical Biomedical Analysis, **37,** 551-557.
63. *Ando T., Yamasaki M., Suzuki K.* (1973) Protamines, Isolation, Characterization Structure and Function, Springer-Verlag, Berlin.
64. *Hoffman J.A., Chance R.E., Johnson M.G.* (1990) Prot. Exp. Purif., **1,** 127-133.
65. *Gomez-Perez F.J., Rull J.A.* (2005) Archives of Medical Research, **36,** 258-272.
66. *Vila A., Sanchez A., Tobio M., Calvo P., Alonso M.J.* (2002) J. Control Release, **78,** 15-24.
67. *Ramadas M., Paul W., Dileep K.J., Anitha Y., Sharma C.P.* (2000) J. Microencapsul., **17,** 405-411.
68. *Marschutz M.K., Caliceti P., Bernkop-Shnurch A.* (2000) Pharm. Res., **17,** 1468-1474.
69. *Prego C., Garcia M., Torres D., Alonso M.J.* (2005) J. Control Release, **101,** 151-162.
70. *Wajsberg E., Miyazaki Y., Triplitt C., Cersosimo E., DeFonzo R.A.* (2004) Diabetes Care, **27,** 2868-2873.
71. *Clement S., Still J.G., Kosutic G., McAllister R.G.* (2002) Diabetes Technol. Ther., **4,** 459-466.
72. *Cernea S., Kidron M., Wohlgernter J., Modi P., Raz I.* (2004) Clin. Ther., **12,** 2084-2091.

73. *Modi P., Mihic M., Lewin A.* (2002) Diabetes Metab. Res. Rev., **18,** 838-842.
74. *Laley-Bennis D., Boillot J., Bardein C., Zirinis P., Coste A., Escudier E., Chast F., Peynegre R., Slama G., Selam J.L.* (2001) Diabetes Metab., **27,** 372-377.
75. *Gänslen M.* (1925) Klin. Wochenschr, **4,** 71.
76. *Wigley W.F., Londono J.H., Wood S.H., Shipp J.C., Waldman R.H.* (1971) Diabetes, **20,** 552-556.
77. *Cefalu W.T., Skyler J.S., Kourides I.A., Landschulz W.H., Balgtas C.C., Cheng S.-L., Gelfand R.A.* (2001) Ann. Intern. Med., **134,** 203-207.
78. *Stoever J.A., Palmer J.P.* (2002) Diab. Technol. Ther., **4,** 157-161.
79. *Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R.* (1995) Science, **269,** 850-853.
80. *Owens D.R.* (2002) Nature, **1,** 529-540.
81. *Reichard O., Nilsson B.-Y., Rosenqvist U.* (1993) N. Engl. J. Med., **329,** 304-309.
82. *Wang P.H., Lau J., Chalmers T.C.* (1993) Lancet, **341,** 1306-1309.
83. *Hermansen K., Fontaine P., Kukolja K.K., Peterkova V., Leth G., Gall M.A.* (2004) Diabetologia, **47,** 622-629.
84. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (1997) Diabetes, **46,** 271-286.
85. *Kang S., Brange J., Burch A., Volund A., Owens D.R.* (1991) Diabetes Care, **14,** 1057-1065.
86. *Østerberg O., Erichsen L., Ingwersen S.H., Plum A., Poulsen H.E., Vicini P.* (2003) J. Pharmacokinetics Pharmacodynamics, **30,** 221-235.
87. *Starke A.A., Heinemann L., Hohmann A., Berger M.* (1989) Diabet. Med., **6,** 239-244.
88. *Jehle P.M., Micheler C., Jehle D.R., Breitig D., Boehm B.O.* (1999) Lancet, **354,** 1604-1607.
89. *Kølendorf K., Bojsen J., Deckert T.* (1983) Horm. Metab. Res., **15,** 274-278.
90. European Patent Application #214,826, 1989.
91. *Mrke E.A.* (1979) Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem., **260,** 1619-1632.
92. *Shoelson S., Fickova M., Haneda M., Nahum A., Musso G., Kaiser E.T., Rubenstern A.H., Tager H.* (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **80,** 7390-7394.
93. *Kobayashi Y.* (1984) Biomed. Res., **5,** 267-272.
94. *Schwartz G.P., Burke G.T., Katsoyannis P.G.* (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **84,** 6408-6411.
95. *Dreier K.* (1992) Diabetes Metab. Rev., **8,** 259-285.
96. *Howey D.C., Bowsher R.R., Brunelle R.L., Woodworth J.R.* (1994) Diabetes, **43,** 396-402.
97. *Lindholm A.* (2002) Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, **3,** 475-492.
98. *Milicevic Z., Profozic V., Wyatt J., Ristic S., Woodworth J.R., Seger M., Kaliterna D., Bates P., Metelko Z.* (2001) Diabet. Med., **18,** 562-566.
99. *Tsui E., Barnie A., Ross S., Parkes R., Zinman B.* (2001) Diabetes Care, **24,** 1722-1727.
100. *Lunt H., Kendall D., Moore M.P., Scott R.S., Cole D., Frampton C.M., Cullens M.* (2004) Intern. Med. J., **34,** 320-323.
101. *Blundell T., Dodson G., Hodgkin D., Merkola D.* (1972) Adv. Protein Chem., **26,** 279-402.
102. *Fujiwara M., Baba T., Neugebauer S., Hasegawa K., Hosoya E., Tanaka K., Shimada K., Yamada D., Watanabe T.* (2004) Diabet. Med., **21,** 285-297.
103. *Schernthaner G., Wein W., Shnawa N., Bates P.C., Birkett M.A.* (2004) Diabet. Med., **21,** 279-284.
104. *Woodworth J., Howey D., Bowsher R.* (1993) Diabetes, **42,** 54A.
105. *Ter Braak E.W., Woodworth J.R., Bianchi R., Cerimele B., Erkelens D.W., Thijssen J.H., Kurtz D.* (1996) Diabetes Care, **19,** 1437-1440.
106. *Altuntas Y., Ozen B., Ozturk B., Sengul A., Ucak S., Ersoy O., Karul S.* (2003) Diabetes Obes.Metab., **5,** 371-378.

107. *Roach P., Woodworth J., Gudat U., Cerimele B., Diebler F., Pein M., Dreyer M.* (2003) Diabet. Med., **20,** 946-952.
108. *Herz M.* (2002) Diabet. Med., **19,** 917-923.
109. *DeFellipis M.R., Bakaysa D.L., Bell M.A., Heady M.A., Li S., Pye S., Youngman K.M., Radziuk J., Frank B.H.* (1998) J. Pharm. Sci., **87,** 170-176.
110. United States Patent #5149777, 1992.
111. United States Patent Application #0020013269, 2002.
112. *Brange J., Ribel U., Hansen J.F., Dodson G., Hansen M.T., Havelund S., Malberg S.G., Norris F., Norris K., Snel L.* (1988) Nature, **333,** 679-682.
113. *Brange J.* (1997) Diabetologia, **40,** S48-S55.
114. *Owens D.R., Zinman B., Bolli G.B.* (2001) Lancet, **358,** 739-746.
115. *Heinemann L., Kapitza C., Starke A.A., Heise T.* (1996) Diabet. Med., **13,** 683-684.
116. *Lindholm A., McEwen J., Riis A.P.* (1999) Diabetes Care, **22,** 801-805.
117. *Home P.D., Lindholm A., Hylleberg B., Round P.* (1998) Diabetes Care, **21,** 1904-1909.
118. *Bott U., Ebrahim S., Hirschberger S., Skovlund S.E.* (2003) Diabet. Med., **20,** 626-634.
119. *Robinson R.T.C.E., Harris N.D., Ireland R.H., Lindholm A., Heller S.R.* (2003) Br. J. Clin. Pharmacol., **55,** 246-251.
120. *Pettitt D.J., Ospina P., Kolaczynski J.W., Jovanovic L.* (2003) Diabetes Care, **26,** 183-186.
121. *Airaghi L., Lorini M., Tedeschi A.* (2001) Diabetes Care, **24,** 2000.
122. *Yasuda H., Nagata M., Moriyama H., Fujihira K., Kotani R., Yamada K., Ueda H., Yokono K.* (2001) Diabetes Care, **24,** 2008-2009.
123. *Ушакова О.В., Шапиро И.А.* (2006) Пробл. эндокринол., **52,** 9-12.
124. *Bode B., Weinstein R., Bell D., McGill J., Nadeau D., Raskin P., Davidson J., Henry R., Huang W.-C., Reinhardt R.R.* (2002) Diabetes Care, **25,** 439-444.
125. *Plank J., Wutte A., Brunner G., Siebenhofer A., Semlitsch B., Sommer R., Hirschberger S., Pieber T.R.* (2002) Diabetes Care, **25,** 2053-2057.
126. *Homko C., Deluzio A., Jimenez C., Kolaczynski J.W., Boden G.* (2003) Diabetes Care, **26,** 2027-2031
127. *Von Mach M.A., Brinkmann C., Hansen T., weilemann L.S., Beyer J.* (2002) Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **110,** 416-419
128. *Bartolo P.Di, Pellicano F., Scaramuzza A., Fabbri T., Malandri P., Miselli V., Casetti T., Cannata F.* (2006) Diabetes Research Clinical Practice, **74,** S119-S122.
129. *Rakatzi I., Ramrath S., Ledwig D., Dransfeld O., Bartels T., Seipke G., Eckel J.* (2003) Diabetes, **52,** 2227-2238.
130. *Rakatzi I., Seipke G., Eckel J.* (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun., **310,** 852-859
131. *Becker R., Frick A., Wessels D., Scholtz H.* (2003) Diabetes, **52,** A110.
132. *Dailey G., Rosenstock J., Moses R.G., Ways K.* (2004) Diabetes Care, **27,** 2363-2368.
133. United States Patent #5547929, 1996.
134. United States Patent #5970973, 1999.
135. *Plakogiannis R., Nathan J.P., Rosenberg J.M.* (2000) Drug Topics, **144,** 41.
136. *Bolli G.B., Owens D.R.* (2000) Lancet, **356,** 443-445.
137. *Bolli G.B., Di Marchi R.D., Park G.D., Pramming S., Koivisto V.A.* (1999) Diabetologia, **42,** 1151-1167.
138. *Tan C.Y., Wilson D.M., Buckingham B.* (2004) Pediatric Diabetes, **5,** 80-86.
139. *Yki-Jarvinen H.* (2004) Eur. J. Clin. Invest., **34,** 410-416.
140. *Alemzadeh R., Ellis J.N., Holzum M.K., Parton E.A., Wyatt D.T.* (2004) Pediatrics, **114**, e91-e95.
141. *Schober E., Schoenle E., Van Dyk J., Wernicke-Panten K.* (2001) Diabetes Care, **24,** 2005-2006.
142. *Raskin P., Klaff L., Bergenstal R., Halle J.P., Donley D., Mecca T.* (2000) Diabetes Care, **23,** 1666-1671.

143. *McKeage K., Goa K.L.* (2001) Drugs, **61,** 1599-1624.
144. *Berger M.* (2000) Lancet, **356,** 2013-2014.
145. *Pieber T.R., Draeger E., Kristensen A., Grill V.* (2005) Diabet. Met., **22,** 850-857.
146. *Hermansen K., Madsbad S., Perrils H., Kristensen A., Axelsen M.* (2001) Diabetes Care, **24,** 296-301.
147. *Vague P., Selam J.-L., Skeie S., Leeuw I.D., Elte J.W.F., Haahr H., Kristensen A., Draeger E.* (2003) Diabetes Care, **26,** 590-596.
148. *Russell-Jones D., Simpson R., Hylleberg B., Draeger E., Bolinder J.* (2004) Clin. Ther., **26,** 724-736.
149. *Kiess W., Raile K., Galler A., Kapellen T.* (2004) Diabetes Care, **27,** 2567-2568.
150. *Brunner G.A., Sendhofer G., Wutte A., Ellmerer M., Sogaard B., Siebenhofer A., Hirschberger S., Krejs G.J., Pieber T.R.* (2000) Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **108,** 100-105.

Поступила: 29. 08. 2007.

## HUMAN INSULIN AND ITS PHARMACEUTICAL ANALOGS

***D.A. Gusarov[1, 2], V.D. Gusarova[1, 2], D.I. Bayramashvili[1], A.F. Mironov[2]***

[1]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Mikloukho-Maklaya st., 16/10, Moscow, 117997 Russia
[2]Lomonosov Moscow State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo, 86, Moscow, 119571 Russia; tel.: (495) 429-87-40; e-mail: gusarovda@mail.ru

Studies of replacement therapy of diabetes mellitus resulted in introduction of series of forms of insulin and new insulin analogs which exhibit better control of blood glucose level. The present paper deals with basic tendencies in this field.

**Key words**: human insulin, diabetes mellitus, aspart, glargin, detemir, lyspro.