

УДК 615.272:616.379-008.64

©Коллектив авторов

## НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛА КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

*Т.И. Галенова\*, М.Ю. Кузнецова, А.Н. Савчук, Л.И. Остапченко*

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, УНЦ “Институт биологии”,  
01601 Украина, Киев, ул. Владимирская, 64/13; эл. почта: galenovatanya@rambler.ru

Инсулинорезистентность – характерный признак сахарного диабета 2 типа. Данное состояние проявляется в снижении чувствительности периферических тканей к биологическому действию инсулина и выражается в угнетении как поглощения, так и внутриклеточного метаболизма глюкозы клетками в ответ на гормональную стимуляцию. На клеточном уровне предпосылкой к формированию инсулинорезистентности могут служить нарушения, которые реализуются как на рецепторном, так и на пострецепторном уровнях и связаны с изменением количества или же нарушением функционирования основных молекул сигнального каскада. Таким образом, инсулиновый рецептор, как и другие связанные с ним сигнальные молекулы, можно рассматривать как идеальные мишени воздействия терапевтических агентов для коррекции инсулинорезистентности, а соответственно низкомолекулярные эффекторы, которые воздействуют на отдельные звенья инсулинового сигнального каскада, могут позиционироваться как новое поколение антидиабетических агентов. В обзоре представлены и систематизированы данные о регуляторах каскада инсулинового рецептора, проанализированы основные преимущества и недостатки их влияния на биологические мишени, а также рассмотрены перспективы для их клинического применения в современной медицине в качестве антидиабетических препаратов.

**Ключевые слова:** инсулиномиметики, сахарный диабет, инсулинорезистентность, инсулиновый рецептор

**DOI:** 10.18097/PBMC20166201031

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространённых заболеваний современности, что позволило иностранным авторам классифицировать его новой неинфекционной эпидемией начала XXI века. Согласно оценке экспертов Международной Федерации Диабета, в настоящее время в мире насчитывается более 371 млн. больных, из которых 80-90% страдают сахарным диабетом второго типа (СД 2 типа) [1]. Медико-социальное значение данной проблемы обусловлено не только высокими показателями распространенности, но и большой частотой развития осложнений, что является, в свою очередь, основной причиной ранней инвалидизации и смертности больных [2]. Несмотря на то, что в последнее десятилетие сделаны важнейшие научные достижения относительно многих аспектов патогенеза СД 2 типа и найдены некоторые новые пути нормализации метаболических процессов, все же много вопросов, в том числе метаболического контроля этого заболевания, остаются нерешёнными.

Лечение СД 2 типа прежде всего направлено на нормализацию патогенетических процессов, лежащих в основе заболевания – нормализации концентрации глюкозы в крови, снижению инсулинорезистентности периферических тканей и улучшения функционирования  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [3]. К основным принципам лечения СД 2 типа относят физические нагрузки, которые уменьшают уровень гипергликемии

и повышают чувствительность мышечной ткани к инсулину, диетотерапию как средство ограничения поступления углеводов, инсулинотерапию как заместительную форму. Кроме того, неотъемлемым элементом в лечении СД 2 типа является применение пероральных гипогликемических агентов, которые характеризуются разнонаправленным воздействием на патогенетические процессы. На сегодня, для медикаментозной терапии используются средства, стимулирующие образование и секрецию инсулина (препараты группы сульфонилмочевины, меглитиниды), повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы), уменьшающие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы) [4-7]. Однако, несмотря на бурное развитие исследований проблемы СД 2 типа, это заболевание остается относительно недоступным для лечения и сегодня существует риск преждевременной смертности у пациентов с диагнозом СД. Именно поэтому борьба против СД путём разработки новых препаратов является непрерывным процессом противодействия тревожному глобальному распространению данного заболевания и предупреждению развития его осложнений.

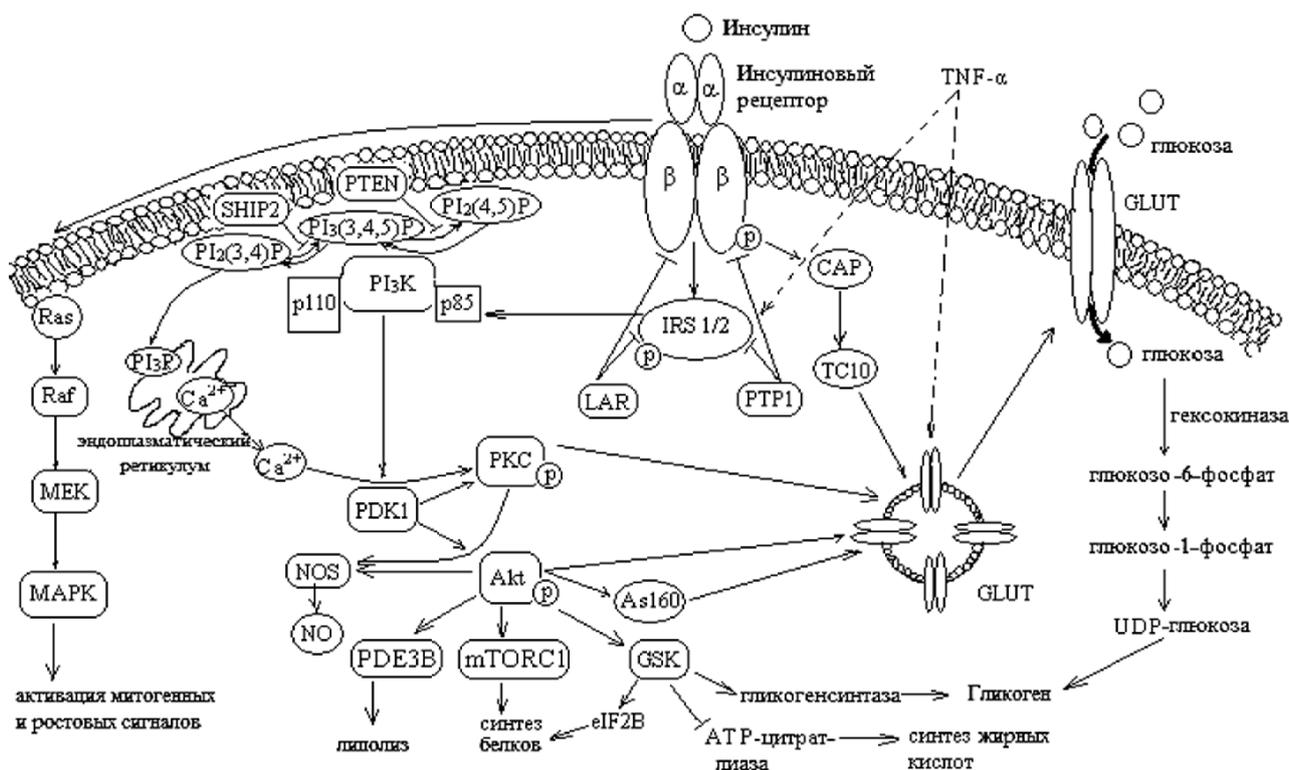
Ключевым метаболическим дефектом СД 2 типа является нарушение переноса глюкозы через цитоплазматическую мембрану клеток инсулинозависимых тканей вследствие их резистентности к метаболическому действию гормона [8, 9]. Трансмембранный транспорт глюкозы в таких тканях происходит при участии

\* - адресат для переписки

специфического белка-переносчика – GLUT4 (рисунок). Показано, что вследствие инсулиновой стимуляции количество GLUT4 в составе плазматической мембраны увеличивается в 10-20 раз при одновременном уменьшении его содержания во внутриклеточном пуле [10]. На сегодняшний день описаны два независимых пути транслокации GLUT4-содержащих везикул к плазматической мембране в ответ на действие инсулина: фосфатидилинозитол-3-киназный каскад и путь CAP/Cbl [11, 12]. Общим элементом для обоих является их начальное звено – инсулиновый рецептор (ИР) – трансмембранный гетеротетрамерный гликопротеин, проявляющий тирозинкиназную активность. Взаимодействие инсулина с соответствующими сайтами связывания, которые расположены на внеклеточной части рецептора, приводит к конформационным изменениям, обуславливающим его активацию. Как следствие, ИР приобретает способность фосфорилировать ряд цитоплазматических белков-субстратов, среди которых белки IRS-1 и IRS-2, обеспечивающие активацию фосфатидилинозитол-3-киназы, и белок Cbl, который является непосредственным участником альтернативного механизма контроля перемещения GLUT4 [13-15].

Учитывая вышесказанное, неудивительно, что снижение тирозинкиназной активности ИР и/или изменения функционирования основных внутриклеточных звеньев сигнального каскада ряд авторов рассматривают как основную причину нарушений сигнальной трансдукции, что, в свою очередь, служит предпосылкой к развитию клеточной инсулинорезистентности [16, 17]. Таким образом, выяснение механизмов активации и внутриклеточной передачи инсулинового сигнала стало важным толчком в поиске новых агентов, которые способны на молекулярном уровне оказывать влияние на клетки-мишени инсулина, имитируя таким образом, эффекты данного гормона.

В этом отношении особый интерес представляют низкомолекулярные соединения небелковой природы, которые могут влиять на функционирование как ИР, так и других внутриклеточных белков, вовлечённых в его сигнальный каскад. Необходимо отметить, что действие некоторых эффекторов на ИР может быть непосредственным и осуществляться в отсутствие инсулина, в то время как другие – могут проявлять свою активность только в присутствии инсулина и усиливать его биологические эффекты, выступая таким образом сенситизаторами данного гормона.



**Рисунок.** Функционирование и регуляция инсулинового сигнального каскада (адаптировано по [8, 9]). Сокращения: Akt - протеинкиназа (также называемая протеинкиназа В (PKB)); As160 (англ. Akt substrate of 160 kDa) - субстрат протеинкиназы Akt; CAP - адапторный белок прото-онкобелка Cbl; GLUT - белок-переносчик глюкозы; IRS 1/2 - субстраты инсулинового рецептора; LAR (англ. leucocyte common antigen related phosphatase) - протеинтирозинфосфатаза; mTORC1 - протеинкиназа 1; NOS - синтаза оксида азота; PDE3B - фосфодиэстераза; PDK1 - фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа 1; PI3K - фосфатидилинозитол-3-киназа; p110 - каталитическая субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы; p85 - регуляторная субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы; PKC - протеинкиназа C; PTEN - фосфатидилинозитол-3-фосфатаза; PTP1 - протеинтирозинфосфатаза 1; Raf - протеинкиназа; Ras - малый GTP-связывающий белок; SHIP2 - инозитол-5-фосфатаза; TC10 - малый GTP-связывающий белок; TNF $\alpha$  - фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; Gsk - киназа гликогенсинтазы.

Одним из первых идентифицированных активаторов ИР было соединение небелковой природы, метаболит грибов рода *Pseudomassaria*, регуляторные свойства которого наблюдались в отсутствии инсулина [18, 19]. Данное соединение – диметиластерихинон (DMAQ-B1, L783,281, соединение 1 по номенклатуре Merck's) является производным бисиндол-дигидроксibenзохинона (таблица). Установлено, что DMAQ-B1, не конкурируя с инсулином за сайты связывания во внеклеточной части ИР, может проникать через плазматическую мембрану клетки-мишени и индуцировать тирозинкиназную активность рецептора путём активации фосфорилирования его  $\beta$ -субъединицы. Несмотря на то, что сегодня структура тирозинкиназного домена ИР и механизмы его активации достаточно хорошо исследованы, сайт связывания для DMAQ-B1 остаётся неизвестным.

Стоит отметить, что сила активации ИР вследствие влияния данного соединения подобна таковой, которую оказывает его естественный лиганд. Экспериментально доказано, что взаимодействие DMAQ-B1 с ИР приводит к реализации таких инсулиноподобных эффектов как: фосфорилирование белков-субстратов ИР, активация ключевых сигнальных молекул каскада (фосфатидилинозитол-3-киназы и киназы Akt) и стимуляция поглощения глюкозы клетками. В экспериментах *in vivo* показано, что результатом перорального введения DMAQ-B1 является дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови диабетических мышей [18, 19].

Показано, что, несмотря на достаточно высокую селективность к ИР, соединение DMAQ-B1 в высоких концентрациях также может вызывать активацию рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1, фактора роста нервов и эпидермального фактора роста [20, 21]. Однако другими исследованиями доказано, что DMAQ-B1 не оказывает митогенных эффектов на клетки-мишени [22]. Также необходимо отметить, что в условиях низких концентраций DMAQ-B1 может усиливать действие инсулина, выступая таким образом его сенсibilизатором [18, 19].

Позже соединение DMAQ-B1 было модифицировано в другое, которое получило название Cpd.2 или соединение 2 по номенклатуре Merck's (таблица). Данный агент характеризовался меньшей токсичностью, большей специфичностью и в десятки раз лучшей способностью активировать тирозинкиназный домен ИР [20, 23].

В экспериментах на культуре клеток показано, что Cpd.2 повышает уровень фосфорилирования остатков тирозина  $\beta$ -субъединицы ИР, что сопровождается активацией других молекул сигнального каскада: IRS-1, киназы Akt, киназы гликогенсинтазы-3 и p70 рибосомальной протеин-S6-киназы – фермента, важного для сигнальной трансдукции фосфатидилинозитол-3-киназного пути [24, 25]. Подобно инсулину, соединение Cpd.2 стимулировало поглощение глюкозы, синтез гликогена и ингибировало липолиз в клетках [25].

Установлено, что при концентрациях на порядок ниже, чем в предыдущих исследованиях,

данное соединение может также исполнять роль сенсibilизатора инсулина. Экспериментально доказано, что Cpd.2 может значительно повышать гормон-стимулируемую активацию ИР гепатоцитов нормальных мышей. Также было показано, что пероральное введение Cpd.2 *db/db* мышам приводило к коррекции гипергликемии, а у животных с стрептозотоцин-индуцированной моделью диабета наблюдалось усиление сахароснижающего эффекта инсулина [24].

Тем не менее, в основе соединений DMAQ-B1 и Cpd.2 содержится гидроксидинольная часть, которая может способствовать генерации токсичных свободных радикалов при взаимодействии с высокоэнергетическими электронами и приводить к выраженному цитотоксическому эффекту на клетки [26]. Поэтому, логическим продолжением исследований в данном направлении был поиск новых активаторов ИР в составе молекул которых будет отсутствовать гидроксидинольный остаток.

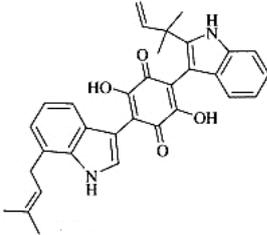
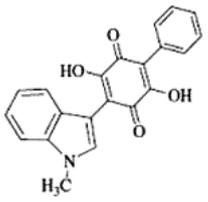
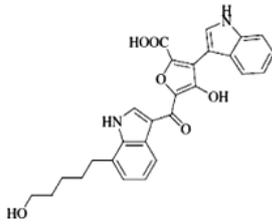
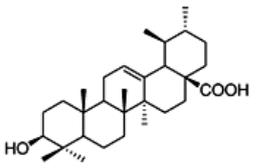
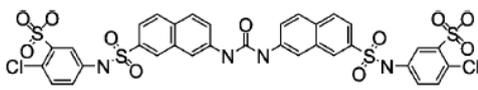
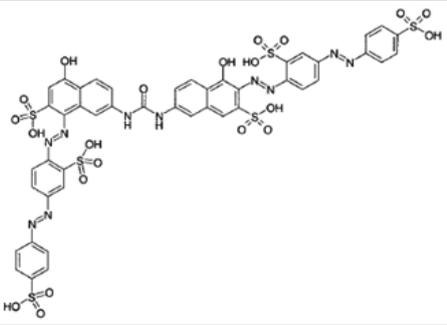
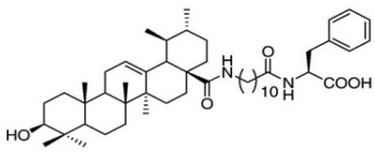
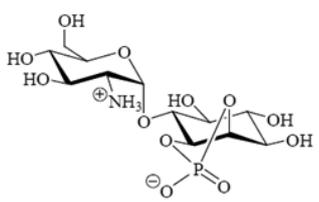
В 2009 году было получено соединение D-410639 (таблица). Синтез данной молекулы базировался на том, что в результате биотрансформации соединения DMAQ-B1, его хинольная часть была замещена остатком 2-фурановой кислоты, при этом потенциал активировать ИР не был утрачен [27]. Соединение D-410639 характеризовалось активационной способностью, подобной соединению Cpd.2, но значительно меньшим цитотоксическим эффектом. Кроме того, D-410639 проявлял ингибирующее влияние на активность рецептора эпидермального фактора роста, что может быть интересно в контексте известной роли данного ростового фактора в развитии васкулярной дисфункции диабетических животных [27]. Таким образом, применение данного соединения может быть полезным при патологиях сосудистой системы, ассоциированных с гипергликемическими состояниями [28], что определяет актуальность дальнейшего испытания D-410639 на различных животных моделях.

Следующее соединение – урсоловая кислота (CG7), которое было выделено из *Campsis grandiflora*, имеет пентациклическое тритерпеноидное строение (таблица) и в зависимости от концентрации может выступать как непосредственным активатором ИР, так и сенсibilизатором инсулина [29]. Соединение CG7 является жирорастворимой молекулой, что объясняет её способность проникать сквозь клеточную мембрану с последующей активацией тирозинкиназного домена ИР. Однако, механизм взаимодействия данного соединения с рецептором на сегодня не до конца изучен [29, 30]. Не исключено, что CG7 может ингибировать клеточные тирозинфосфатазы, ведь на сегодня известно о другом производном урсоловой кислоты, которое способно повышает уровень фосфорилирования ИР и поглощение глюкозы клеткой за счёт ингибирования цитоплазматической тирозинфосфатазы-1B [31].

В экспериментах *in vitro* было показано, что при концентрации CG7 50 мкг/мл фосфорилирование  $\beta$ -субъединицы ИР возрастает в десятки раз, тогда как максимальный её эффект наблюдался

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНОМИМЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Таблица. Химические структуры инсулиномиметических соединений.

Формула	Название	Литература
	DMAQ-B1	[18, 19, 27]
	Cpd.2	[27]
	D-410639	[27]
	CG7	[31]
	TLK19780	[35]
	TLK16998	[33]
	UA0713	[31]
	[1D-6-O-(2-амино-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозил)-миоинозитол 1,2-(циклический фосфат)]	[47]

при концентрации 100 мкг/мл. Установлено, что при низкой концентрации (1 мкг/мл) CG7 в сочетании с инсулином значительно повышает число активированных ИР на поверхности плазматической мембраны клеток, по сравнению с эффектом, который наблюдается под действием только инсулина. Экспериментально на классической инсулин-чувствительной клеточной линии было показано, что данное соединение не только усиливает инсулин-стимулированную активацию сигнального каскада ИР (фосфорилирование  $\beta$ -субъединицы ИР, активацию киназы Akt и киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$ ), но и стимулирует процесс внутриклеточной транслокации глюкозного транспортера GLUT4 [29-32].

## 1. НЕПЕПТИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ-АКТИВАТОРЫ ИНСУЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

Необходимо отметить, что низкомолекулярные препараты, которые действуют не самостоятельно, а путём инсулинозависимой активации ИР, являются потенциально более привлекательными в качестве фармакологических агентов, поскольку модуляция эффективности таких соединений осуществляется инсулином, то есть в ответ на физиологические стимулы.

Например, непептидная молекула TLK16998 (таблица) самостоятельно не активирует инсулиновый сигнальный каскад и не влияет на поглощение глюкозы клетками, но способна повышать чувствительность клеток к действию инсулина, что в перспективе могло бы быть полезным при лечении инсулинорезистентных состояний [33]. Данная молекула не препятствует связыванию инсулина с  $\alpha$ -субъединицей ИР и усиливает метаболические эффекты гормона путём фосфорилирования  $\beta$ -субъединицы ИР и его белков-субстратов, активации фосфатидилинозитол-3-киназы и стимуляции процесса транслокации GLUT4. В экспериментах *in vitro* показано, что в сочетании с инсулином TLK16998 стимулирует усвоение 2-дезоксид-Д-глюкозы клетками в 10 раз эффективнее, чем под действием только инсулина. На животных моделях СД 2 типа установлено, что под влиянием TLK16998 гипогликемический эффект сохранялся в течение 6 ч [33, 34].

Доказано, что TLK16998 не влияет на активацию рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 и эпидермального фактора роста, чем подтверждается высокая специфичность данного соединения по отношению к ИР [33].

Ещё один сенситизатор инсулина – соединение TLK19780 (таблица), которое характеризуется меньшими размерами, однако большей эффективностью [35]. Установлено, что TLK19780, в наномолярных концентрациях действует непосредственно на цитоплазматический домен ИР, повышая его тирозинкиназную активность. Экспериментально подтверждено, что в результате инкубации клеток в среде, которая содержит инсулин и TLK19780, уровень фосфорилирования тирозиновых остатков (Tyr1162/1163, Tyr1158)

в регуляторном сайте тирозинкиназного домена ИР значительно возрастал по сравнению с инкубацией только с инсулином. Такой же эффект был показан и в экспериментах на бесклеточной системе с использованием очищенного тирозинкиназного домена ИР [35].

Одновременное присутствие микромолярных концентраций TLK19780 и инсулина в среде инкубации инсулин-чувствительных клеток приводит к увеличению уровня максимального инсулин-стимулированного автофосфорилирования ИР более чем в 2 раза, по сравнению с действием только гормона. Стоит отметить, что ранее описанное соединение TLK16998 на тех же условиях повышало данный показатель только на 40% [33].

Эффект соединения TLK19780 не распространялся на активацию рецептора инсулиноподобного фактора роста, что указывает на его высокую специфичность по отношению к ИР [35].

## 2. РЕГУЛЯТОРЫ ПОСТРЕЦЕПТОРНЫХ СОБЫТИЙ

Не менее эффективными средствами коррекции инсулинорезистентных состояний могут оказаться соединения, которые имитируют инсулиновые эффекты, без привлечения ИР, модулируя активность ключевых сигнальных молекул инсулинового каскада. К таким можно отнести ингибиторы тирозиновых протеинфосфатаз (ТПФ) [36-38], которые, как известно, могут исполнять роль негативных регуляторов сигнальной трансдукции ИР. Известно, что при участии ТПФ осуществляется дефосфорилирование остатков тирозина в киназном домене  $\beta$ -субъединицы ИР, белков-субстратов рецептора и других сигнальных молекул каскада, что, в свою очередь, приводит к терминции сигнала [39, 40]. Таким образом, повышение активности ТПФ может быть причиной формирования резистентности тканей к действию инсулина, что увеличивает риск развития СД 2 типа [41].

Среди возможных низкомолекулярных небелковых претендентов на роль фармакологических агентов претендует соединение UA0713, которое по своей природе является производным урсоловой кислоты (таблица) [31]. Данная молекула является конкурентным ингибитором ТПФ-1В и в меньшей степени – Т-клеточной ТПФ, Src-гомологической фосфатазы-2 – ферментов, вовлечённых в сигнальный каскад ИР. Экспериментально на культуре клеток показано, что UA0713 значительно повышает уровень фосфорилирования  $\beta$ -субъединицы ИР. Необходимо также отметить, что данное соединение не проявляло цитотоксического воздействия на клетки. Установлено, что в отсутствие инсулина, UA0713 может стимулировать поглощение глюкозы клетками, тогда как в присутствии гормона наблюдалось значительное усиление данного эффекта [31].

Совершенно другую группу веществ, индуцирующих инсулиноподобные эффекты, при отсутствии данного гормона и в обход ИР, представляют соединения группы

инозитолфосфолипидов (ИФЛ). Впервые ИФЛ были выделены из печени быка, где они образовывались в ответ на введение экзогенного инсулина [42]. Данные молекулы вызывали окисление глюкозы, активацию липогенеза, стимулировали фосфорилирование клеточных белков. Также было показано, что данные вещества способны влиять на активность инсулинозависимых ферментов метаболизма (фруктозо-1,6-бисфосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы) [43]. Было обнаружено существование разных типов ИФЛ: тип А – ИФЛ, которые в составе молекулы имеют миоинозитол и глюкозамин и тип Р – ИФЛ, содержащие хироинозитол и галактозамин [44, 45]. Как оказалось, оба типа ИФЛ способны имитировать действие инсулина – их внутривенное введение крысам со стрептозотоцин-индуцированной моделью диабета, подобно гормону, вызывало снижение глюкозы в крови [46].

Первый синтетический инозитолфосфолипид, который индуцировал инсулиноподобные эффекты, был получен на основе природного инозитолфосфолипидов, производного GPI-якоря, поверхностного гликопротеина *T. brucei*. Это соединение, подобно инсулину, ингибировало такие процессы как: глюконеогенез в печени, липолиз в адипоцитах [47]. По своей природе данный синтетический аналог, принадлежит к ИФЛ типа А и представляет собой дисахарид – [1D-6-O-(2-амино-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозил)-миоинозитол 1,2-(циклический фосфат)] (таблица) [43].

На сегодняшний день механизм действия ИФЛ на компоненты инсулиновой сигнальной системы изучен недостаточно. Предполагается, что инсулиновый сигнальный каскад пересекается с независимым от инсулинового рецептора каскадом инозитолфосфолипидов через рафт-домены и кавеолы клеточной мембраны. При этом в сигнальную трансдукцию вовлекаются нерецепторные тирозинпротеинкиназы, гетеротримерные G-белки и гликозилфосфатидинозитол (GPI)-заякоренные мембранные белки [48, 49]. Они способствуют активации фосфатидинозитол-3-киназы – ключевого регуляторного фермента инсулинового сигнального каскада.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя научную литературу, можно сделать вывод, что потенциально успешным направлением современной фармакологии сахарного диабета является поиск новых эффективных регуляторов внутриклеточной передачи инсулинового сигнала среди низкомолекулярных соединений небелковой природы [50, 51]. Экспериментальные данные многих исследований *in vitro* и *in vivo* демонстрируют способность данных молекул имитировать эффекты инсулина, путём активации как инсулинового рецептора, так и отдельных молекул его сигнального каскада. Однако известные на сегодня регуляторы системы передачи инсулинового сигнала имеют ряд недостатков и побочных эффектов, связанных с токсическим действием на клетки,

неспецифичностью взаимодействия соединения с подходящей мишенью. В связи с этим, поиск новых агентов, имитирующих или усиливающих действие инсулина, продолжается и представляет собой актуальную задачу современной фармакологической биохимии [51, 52].

## ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation (2012) The IDF Diabetes Atlas 5<sup>th</sup> Edition, International Diabetes Federation, Brussels.
2. *Yach D., Stuckler D., Brownell K.D.* (2006) *Nat. Med.*, **12**, 62-66.
3. American Diabetes Association (2008) *Diabetes Care.*, **31**, S61-S78.
4. *Cheng A.Y., Fantus I.G.* (2005) *CMAJ*, **172**, 213-226.
5. *Raz I.* (2013) *Diabetes Care*, **36**, 139-144.
6. *Harrigan R.A., Nathan M.S., Beattie P.* (2001) *Ann. Emerg. Med.*, **38**, 68-78.
7. *McCormick M., Quinn L.* (2002) *J. Cardiovasc. Nurs.*, **16**, 55-67.
8. *Bonadonna R.C., Del Prato S., Bonora E., Saccomani M.P., Gulli G., Natali A., Frascerra S., Pecori N., Ferrannini E., Bier D., Cobelli C., DeFronzo R.A.* (1996) *Diabetes*, **45**, 915-925.
9. *Cline G.W., Petersen K.F., Krssak M., Shen J., Hundal R.S., Trajanoski Z., Inzucchi S., Dresner A., Rothman D.L., Shulman G.I.* (1999) *N. Engl. J. Med.*, **341**, 240-246.
10. *Govers R., Coster A.C., James D.E.* (2004) *Mol. Cell Biol.*, **24**, 6456-6466.
11. *Bryant N.J., Govers R., James D.E.* (2002) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **3**, 267-277.
12. *Watson R.T., Pessin J.E.* (2001) *Recent Progr. Horm. Res.*, **56**, 175-193.
13. *Bogan J.S.* (2012) *Annu. Rev. Biochem.*, **81**, 507-532.
14. *Le Marchand-Brustel Y.* (1999) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, **107**, 126-132.
15. *Pessin J.E., Saltiel A.R.* (2000) *J. Clin. Invest.*, **106**, 165-169.
16. *Moller D.E., Flier J.S.* (1991) *N. Engl. J. Med.*, **325**, 938-949.
17. *Ralph A., DeFronzo M.D.* (2004) *Med. Clin. N. Am.*, **88**, 813-818.
18. *Zhang B., Salituro G., Szalkowski D., Li Z., Zhang Y., Royo I., Vilella D., Díez M.T., Pelaez F., Ruby C. et al.* (1999) *Science*, **284**, 974-977.
19. *Salituro G.M., Pelaez F., Zhang B.B.* (2001) *Recent Progr. Horm. Res.*, **56**, 107-126.
20. *Liu K., Xu L., Szalkowski D., Li Z., Ding V., Kwei G., Huskey S., Moller D.E., Heck J.V., Zhang B.B., Jones A.B.* (2000) *J. Med. Chem.*, **43**, 3487-3494.
21. *Wilkie N., Wingrove P.B., Bilstrand J.G., Young L., Harper S.J., Hefti F., Ellis S., Pollack S.J.* (2001) *J. Neurochem.*, **78**, 1135-1145.
22. *Weber M.A., Lidor A., Arora S., Salituro G.M., Zhang B.B., Sidawy A.N.* (2000) *J. Vasc. Surg.*, **32**, 1118-1126.
23. *Wood H.B.J., Black R., Salituro G., Szalkowski D., Li Z., Zhang Y., Moller D.E., Zhang B., Jones A.B.* (2000) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1189-1192.
24. *Qureshi S.A., Ding V., Li Z., Szalkowski D., Biazzo-Ashnault D.E., Xie D., Saperstein R., Brady E., Huskey S., Shen X. et al.* (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 36590-36595.
25. *Ding V., Qureshi S.A., Szalkowski D., Li Z., Biazzo-Ashnault D.E., Xie D., Liu K., Jones A.B., Moller D.E., Zhang B.B.* (2002) *Biochem. J.*, **367**, 301-306.

26. Wang X., Thomas B., Sachdeva R., Arterburn L., Frye L., Hatcher P.G., Cornwell D.G., Ma J. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **103**, 3604-3609.
27. Tsai H.J., Chou S.Y. (2009) J. Biomed. Sci., **16**, 1-12.
28. Belmadani S., Palen D.I., Gonzalez-Villalobos R.A., Boulares H.A., Matrougui K. (2008) Diabetes, **57**, 1629-1637.
29. Jung S.H., Ha Y.J., Shim E.K., Choi S.Y., Jin J.L., Yun-Choi H.S., Lee J.R. (2007) Biochem. J., **403**, 243-250.
30. Liu J. (1995) J. Ethnopharmacol., **49**, 57-68.
31. Zhang W., Hong D., Zhou Y., Zhang Y., Shen Q., Li J., Hu L., Li J. (2006) Biochim. Biophys. Acta, **1760**, 1505-1512.
32. Kunkel S.D., Elmore C.J., Bongers K.S., Ebert S.M., Fox D.K., Dyle M.C., Bullard S.A., Adams C.M. (2012) PLoS One, **7**, e39332.
33. Manchem V.P., Goldfine I.D., Kohanski R.A., Cristobal C.P., Lum R.T., Schow S.R., Shi S., Spevak W.R., Laborde E., Toavs D.K., Villar H.O., Wick M.M., Kozlowski M.R. (2001) Diabetes, **50**, 824-830.
34. Li M., Youngren J.F., Manchem V.P., Kozlowski M., Zhang B.B., Maddux B.A., Goldfine I.D. (2001) Diabetes, **50**, 2323-2328.
35. Pender C., Goldfine I.D., Manchem V.P., Evans J.L., Spevak W.R., Shi S., Rao S., Bajjalieh S., Maddux B.A., Youngren J.F. (2002) J. Biol. Chem., **277**, 43565-43571.
36. Heneberg P. (2009) Curr. Med. Chem., **16**, 706-733.
37. Barr A.J. (2010) Future Med. Chem., **2**, 1563-1576.
38. Johnson T.O., Ermolieff J., Jirousek M.R. (2002) Nat. Rev. Drug Discov., **1**, 696-709.
39. Ostman A., Bohmer F.D. (2001) Trends. Cell Biol., **11**, 258-266.
40. Cheng A., Dube N., Gu F., Tremblay M.L. (2002) Eur. J. Biochem., **269**, 1050-1059.
41. Wu X., Hoffstedt J., Deeb W., Singh R., Sedkova N., Zilbering A., Zhu L., Park P.K., Arner P., Goldstein B.J. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab., **86**, 5973-5980.
42. Saltiel A.R., Cuatrecasas P. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **83**, 5793-5797.
43. Plourde R., d'Alarcao M., Saltiel A.R. (1992) J. Org. Chem., **57**, 2606-2610.
44. Mato J.M., Kelly K.L., Abler A., Jarett L. (1987) J. Biol. Chem., **262**, 2131-2137.
45. Larner J., Huang L.C., Schwartz C.F., Oswald A.S., Shen T.Y., Kinter M., Tang G.Z., Zeller K. (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun., **151**, 1416-1426.
46. Huang L.C., Fonteles M.C., Houston D.B., Zhang C., Larner J. (1993) Endocrinology, **132**, 652-657.
47. Misek D.E., Saltiel A.R. (1992) J. Biol. Chem., **267**, 16266-16273.
48. Müller G., Hanekop N., Kramer W., Bandlow W., Frick W. (2002) Arch. Biochem. Biophys., **408**, 17-32.
49. Müller G., Frick W. (1999) Cell. Mol. Life. Sci., **56**, 945-970.
50. Галенова Т.И., Кузнецова М.Ю., Кисель А.И., Москвина В.С., Войтенко З.В. (2014) Биофарм. журнал, **6**(2), 18-23.
51. Balasubramanyam M., Mohan V. (2001) J. Biosci., **26**, 383-390.
52. Liu Q., Chen L., Hu L., Guo Y., Shen X. (2010) Biochim. Biophys. Acta., **1799**, 854-865.

Поступила: 30. 09. 2013.  
Принята к печати: 06. 10. 2014.

**LOW MOLECULAR WEIGHT REGULATORS OF THE INTRACELLULAR INSULIN SIGNAL TRANSDUCTION AS A CORRECTION METHOD OF THE INSULIN RESISTANCE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES**

**T.I. Galenova, M.Y. Kyznetsova, O.N. Savchuk, L.I. Ostapchenko**

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Educational and Scientific Centre "Institute of Biology",  
64/13 Volodymyrska str., Kyiv, 01601 Ukraine; e-mail: galenovatanya@rambler.ru

Insulin resistance is the characteristic feature of type 2 diabetes. This condition is manifested in the reduction of peripheral tissues sensitivity to the biological action of insulin and is expressed in the inhibition of cellular glucose absorption and metabolism in response to hormonal stimulation. At the cellular level, disorders which are realized both at the receptor and the postreceptor levels can serve a prerequisite to the formation of insulin resistance and are associated with a change in the amount or dysfunction of major molecular signaling cascade. Thus, the insulin receptor, as well as the other related signaling molecules can be considered as ideal therapeutic targets for the correction of insulin resistance and thus low molecular weight effectors which act on the individual links of insulin signaling cascade may be positioned as a new generation of anti-diabetic agents. This report provides information on the regulators of insulin receptor cascade, main advantages and disadvantages of their impact on biological targets and prospects for their therapeutic use as anti-diabetic drugs.

**Key words:** insulin mimetic, diabetes mellitus, insulin resistance, insulin receptor