

# Применение тетрапептида **Панкраген®** у пациентов с сахарным диабетом II-го типа

- Обоснование эффективности в терапии сахарного диабета тетрапептида Панкраген®
- Влияние тетрапептида на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета
- Сахароснижающий эффект тетрапептида у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

# Пептидные регуляторы в эндокринологии

Установлено гипогликемическое действие:

- **декапептидного фрагмента инсулина** (Хавинсон В.Х., Шута Т.С. Санкт-Петербург, 2000)
- **аналогов пептида p277 — эпитопа человеческого белка теплового шока (hsp 60)** (Chang A.M., Halter J.B. Aging and insulin secretion // Am. J. Physiol. Endocr. Metab. — 2003)
- **фрагментов С-пептида** (Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Санкт-Петербург, 2003)

Установлено инсулинотропное действие  
инкретинов ЖКТ

# Инкретины обеспечивают до 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей

Таблица 2

## Эффект инкретинов

ГПП-1	ГИП
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина</li><li>2. Усиливает биосинтез инсулина</li><li>3. Повышает экспрессию гена инсулина</li><li>4. Способствует пролиферации бета-клеток</li><li>5. Подавляет апоптоз бета-клеток</li><li>6. Подавляет секрецию глюкагона</li><li>7. Замедляет перистальтику ЖКТ</li><li>8. Снижает аппетит</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина</li><li>2. Способствует пролиферации бета-клеток</li></ol>

Гормонами, играющими основную роль в инсулиновом ответе на прием пищи (инкретинами), являются глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1).

# У больных СД 2-го типа этот эффект инкретина значительно снижен

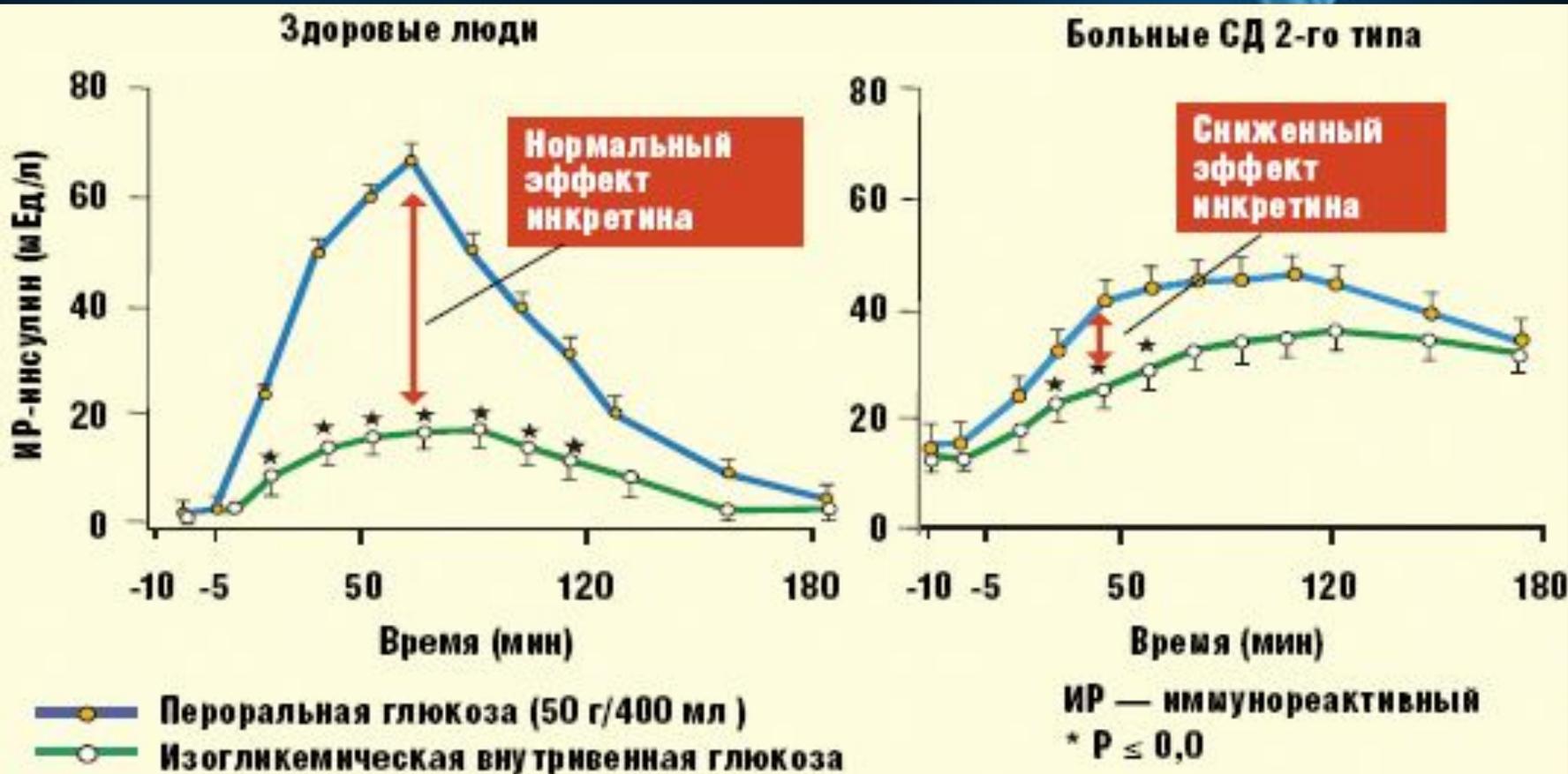


Рис. 2. Эффект инкретина у здоровых людей и у больных СД 2-го типа

# Тетрапептид Панкраген

## молекулярно-генетическое обоснование гипогликемического действия

- Учитывая инсулинотропное действие пептидного гормона ЖКТ инкретина, в том числе гастроингибирующего пептида для формирования концепции их механизмов действия на  $\beta$ -клетки, изучена их аминокислотная последовательность
- Аминокислотная последовательность инкретинов:  
*MVALKTCSLL LVLLFLAVGL GEKEEVEFRS HAKFAGPRPR*  
*GPRYAEGTFI50 SDYSIAMDKI ROODFVNWLL*  
*AQK GK **KNDW** K HNL TQREARA LELAGQSQRN100*  
*EEKEAQGSSL PKSLSDVDL RDLLIQELLA WMADQAELCR*  
*LRSQ144 \**
- Инсулинотропные гормоны ЖКТ содержат в структуре короткий участок из четырех аминокислотных остатков **KNDW**, который не обнаружен в составе других регуляторных пептидов человека [11].
- На основании полученных данных был сконструирован и синтезирован тетрапептид Панкраген, защищенный от действия протеиназ желудочно-кишечного тракта

# Промоторный участок гена препроинсулина

2433 bp (пар оснований)

ctcgaggggctagacattgcctccagagagagacaccaacacctccaggcttgaccggccagggtgtccccttctaccttgagagagcagccccaggg  
catcctgcaggggtgtctgggacaccagctggcctcaaggctctgcctccctccagccacccactacacgctgctgggatccggatctcagctcctggccgac  
aacactggcaaaactcctactcatccacgaaggcctcctgggcatgggtgtcctccagcctggcagctgttctcacaacacctgtagtcccagccccctgag  
gttcagctgggggtgtctctgaagggctgtgagccccaggaagccctggggaagtg**CCTGCC**ttgctccccccggc**CCTGCC**agcgcctggctctg  
ccctctacctgggtcccccatccagcctccctccctacacactcctctcaaggaggcaccatgtcctctccagctgcccggcctcagagcactgtggcgtct  
ggggcagccaccgcatgtcctgtgtggatggctcagggtggaagggcggaaggagggtcctgcagatagctggtgccactaccaaacccgctcgg  
**GGCAGG**agagccaaaggctgggtgtgtgcagagcggccccgagaggtccgaggctgaggccagggtgggacatagggatgcgagggggccggggc  
acaggatactccaa**CCTGCCTGCC**cccattgtctatcctcctgtcttgggacctcctgat**CCTGCC**cctggtgctaaga**GGCAGG**taaggggtg  
caggcagcagggctcggagcccatgccccctaccatgggtcagggtggacctccaggtgctgttctggggagctgggagggccggaggggtgtaccccag  
gggctcagcccagatgacactatgggggtgatgggtcatgggacctggccaggagaggggagatgggctcccagaagaggagtgggggctgagaggggtg  
ctggggggccaggacggagctgggcccagtgacagcttccaca**CCTGCC**caccccagagt**CCTGCC**gccacccccagatcacacggaagatga  
ggtccgagtggcctgctgaggactgtctgttcccagggtcccagggtatgcctcctctgccacccctggggagctgagggctcagctggggctgtctgcta  
a**GGCAGG**gtgggaactaggcagccagcagggaggggaacccctcctcactcccactctcccacccccaccacctggcccatccatggcggcatctggg  
ccatccgggactggggacaggggtcctggggacaggggtccggggacaggggtcctggggacaggggtgtggggacaggggtctggggacaggggtgtggg  
gacaggggtgtggggacaggggtctggggacaggggtgtggggacaggggtccggggacaggggtgtggggacaggggtctggggacaggggtgtgggg  
acaggggtgtggggacaggggtctggggacaggggtgtggggacaggggtcctggggacaggggtgtggggacaggggtgtggggacaggggtgtgggg  
caggggtgtggggacaggggtcctggggataggggtgtggggacaggggtgtggggacaggggtcccggggacaggggtgtggggacaggggtgtgggg  
caggggtcctggggacaggggtctgaggacaggggtgtggggacaggggtcctggggacaggggtcctggggacaggggtcctggggacaggggtctggg  
gacagcagcgcgaaagagccccgccccctgcagcctccagctcctgggtctaagtggaaagtggcccagggtgagggtctgctcctggagacattgccccag  
ctgtgagcagggacaggtctgcccaccgggccccctggttaagactctaatagcccgtggtcctgaggaagaggtgctgacgaccaaggagatctcccaag  
accagcaccagggaaatgtccggaaatgcagcctcagccccagccatctgcccagccccccccccccccctaatgggcccaggc**GGCAGG**gggtga  
caggtaggggagatgggctctgagactataaagccagcggggggccagcagccctcagccctccaggacaggtgcatcagaagaggccatcaagcaggt  
ctgtccaagggccttgcgtcaggtgggtcaggggtccaggggtgctggaacccaggccccagctctgcagcagggaggacgtggctgggctcgtgaagcat  
gtgggggtgagcccagggggccca**GGCAGG**gcacctggcctcag**CCTGCC**cagc**CCTGCC**tgtctcccagatcactgtcctctgccc

Сайты связывания пептида KEDW: **GGCAGG** - на ведущей цепи - 5 сайтов

**CCTGCC** - на комплементарной цепи - 9 сайтов

# Механизм действия тетрапептида Панкраген

Обладает эффектом инкретиновых гормонов,  
снижение синтеза которых происходит на фоне  
сахарного диабета 2-го типа



- Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина
- Повышает экспрессию гена инсулина
- Усиливает биосинтез инсулина
- Подавляет апоптоз  $\beta$ -клеток
- Стимулирует пролиферацию  $\beta$ -клеток
- Подавляет секрецию глюкагона

# Влияние Панкрагена на содержание инсулина и глюкозы в крови в экспериментальной модели аллоксанового диабета у крыс

Группа крыс	Показатель, ед. изм.	Исходный уровень	20 сутки после аллоксана	1 сутки после панкрагена в основной группе	18 сутки после панкрагена в основной группе
Контроль	Инсулин, МкМЕ/мл	24,3±2,1	0,8±0,25	0	0
	Глюкоза, мг/%	78,6±4,2	272,1±9,8	275,7±9,7	277,9±11,1
Панкраген	Инсулин, МкМЕ/мл	23,8±2,8	3,1±1,1*	3,6±0,7*	4,3±0,5*
	Глюкоза, мг/%	83,9±3,4	252,2±7,9	193,3±6,7*	205,6±8,4*

## Экспериментальное изучение тканеспецифических свойств пептидов



а



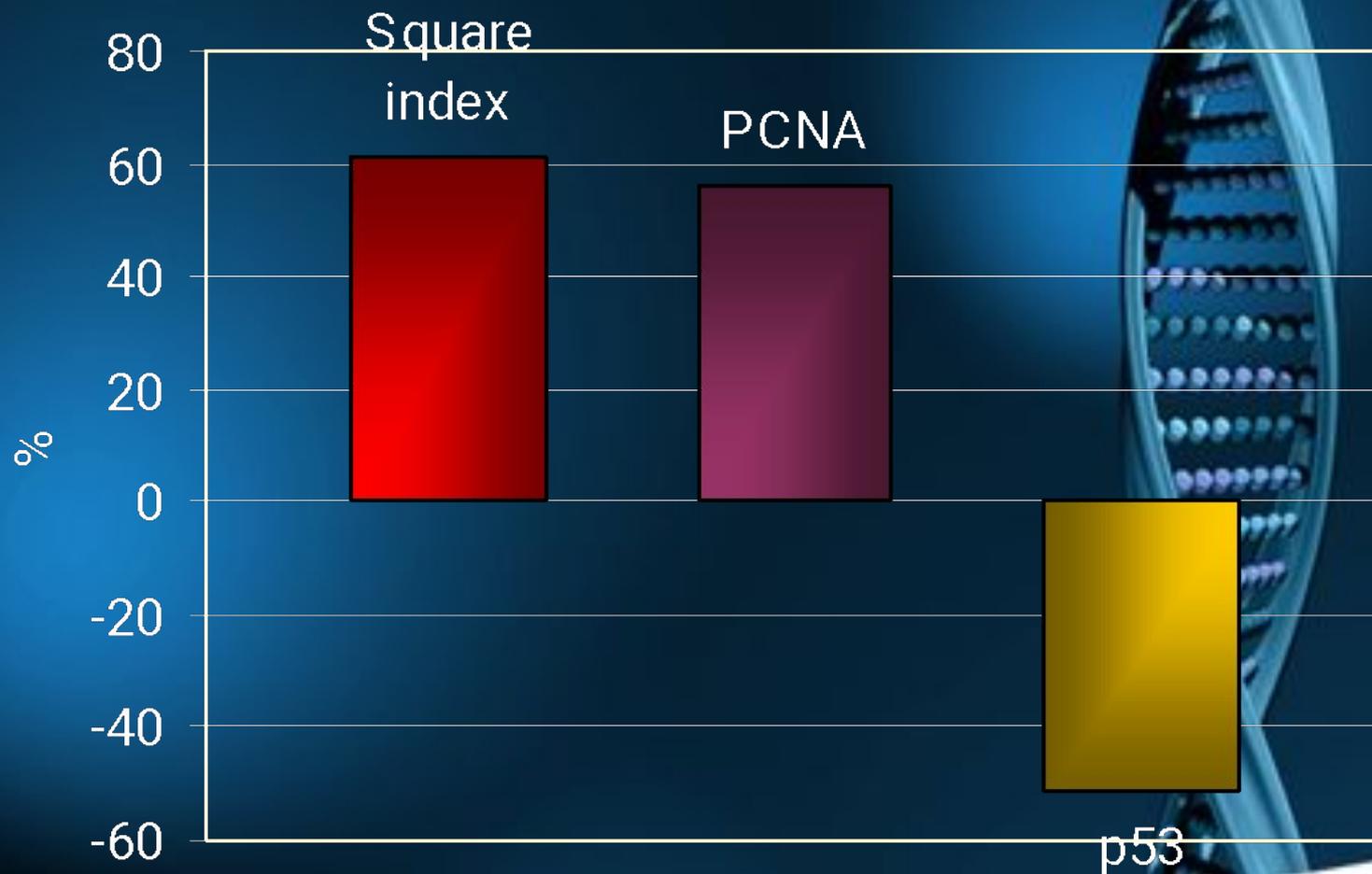
б

Эксплантаты поджелудочной железы в органотипической культуре крыс.  
3-й день культивирования

а - контроль, б - добавление панкрагена (1 нг/мл). x70

# Панкраген® - увеличение числа делений клеток в сравнении с контролем на 42,5%

Пролиферативная активность панкрагена



# Сахароснижающий эффект Панкрагена у пожилых пациентов с субкомпенсированным течением СД2\*

\*НИИ геронтологии, Киев, 2009г.

Таблица 1

Характеристика групп больных СД2 на этапе рандомизации

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Количество больных	14	16
Возраст, лет	64,2±2,6	62,6±2,2
Мужчины / Женщины	6 / 8	5 / 11
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,4±0,9	27,2±0,8
Гликозилированный гемоглобин, %	8,7±0,3	8,8±0,4
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л	9,1±0,4	9,4±0,3
Доза глибенкламида, мг/сут	14,8±0,5	14,5±0,6

# Сахароснижающий эффект Панкрагена у пожилых пациентов с субкомпенсированным течением СД2\*

\*НИИ геронтологии, Киев, 2009г.

Таблица 2

Динамика концентрации глюкозы в плазме натощак у пожилых больных СД2 под влиянием разных схем лечения ( $M \pm m$ )

Группа	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	До лечения	После лечения	Сдвиг
Контрольная (n=14)	9,1±0,4	9,0±0,4	-0,1±0,3
Основная (n=16)	9,4±0,3	8,5±0,4	-0,9±0,3**

**Примечание:** Достоверность сдвига показателя под влиянием лечения: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

## Сахароснижающий эффект Панкрагена у пожилых пациентов с субкомпенсированным течением СД2\*

\*НИИ геронтологии, Киев, 2009г.

	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 120 мин
	Контрольная группа		
До лечения	11.6±0.5	12±0.5	11.2±0.4
После лечения	11.4±0.4	11.7±0.5	11±0.4
Сдвиг	(-0.2±0.2)	(-0.3±0.2)	(-0.2±0.3)
	Основная группа		
До лечения	11.8±0.3	12.8±0.4	11.5±0.3
После лечения	10.7±0.3	11.5±0.4	10.3±0.3
Сдвиг	(-1.1±0.3)*#	(-1.3±0.4)*#	(-1.2±0.4)*#

- Достоверность изменения показателя под влиянием лечения \* $p < 0,05$ ; достоверность различия между сдвигами #  $p < 0,05$

## Панкраген® -динамика концентрации иммунореактивного инсулина в плазме и индекса инсулинорезистентности НОМА (M±m)\*

\*НИИ геронтологии, Киев, 2009г.

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	Исходный уровень	Через 3 нед лечения	Исходный уровень	Через 3 нед лечения
Концентрация ИРИ в плазме натощак, мкЕд/мл	19,2±2,0	18,8±1,9	20,5±1,9	18,3±1,7
Концентрация глюкозы натощак, ммоль/л	9,1±0,4	9,0±0,4	9,4±0,3	8,5±0,4**
Индекс НОМА, отн.ед.	7,8±0,8	7,5±0,7	8,5±0,8	6,9±0,7*

• Достоверность изменения показателя под влиянием лечения \*p<0,05; \*\*p<0,01

## **Основные выводы по данным экспериментального изучения Панкрагена:**

- проявил высокий уровень тропности к  $\beta$ - клеткам поджелудочной железы
- достоверно повышает уровень пролиферации  $\beta$ - клеток поджелудочной железы на 42%
- Панкраген снижает уровень апоптоза  $\beta$ - клеток поджелудочной железы

## **Основные выводы по данным клинического изучения Панкрагена:**

- у пациентов с СД2 Панкраген снижает уровень инсулинорезистентности периферических тканей
- Панкраген достоверно повышает глюкозозависимую продукцию инсулина  $\beta$ -клетками
- Панкраген снижает уровень гиперинсулинемии, что проявляется в снижении уровня ИРИ в плазме
- достигнутый эффект сохранялся через 2 недели после отмены препарата

## **Показания и режим дозирования препарата Панкраген:**

**Сахарный диабет 2 типа - по 2 капсулы 2  
раза в течение 1 месяца с частотой  
курсов:**

- При легкой (I степень) форме - каждые  
0,5 года**
- II-III степень – каждые 4 месяца**
- диагностированная  
инсулинорезистентность / нарушенная  
толерантность к глюкозе: по 1 капсуле 2  
раза в день в течение 1 месяца каждые  
0,5 года**