



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Стратегия разработки антигликирующих средств для лечения и профилактики осложнений сахарного диабета

Косолапов В.А

Москва, 2026

Сахарный диабет: общемировая угроза*

Страны с наибольшим количеством взрослого населения с СД



Количество людей с СД (20-79 лет) в мире и регионах в 2015 и 2040 гг.



*Дедов И. И., Шестакова М. В., Мокрышева Н. Г. и др. Клинико-эпидемиологический анализ показателей сахарного диабета в Российской Федерации, статус 01.01.2026 г. // Сахарный диабет. — 2026. — Т. 29, № 2. — С. 104–136. — DOI: 10.14341/DM13485 [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.dia-endojournals.ru>

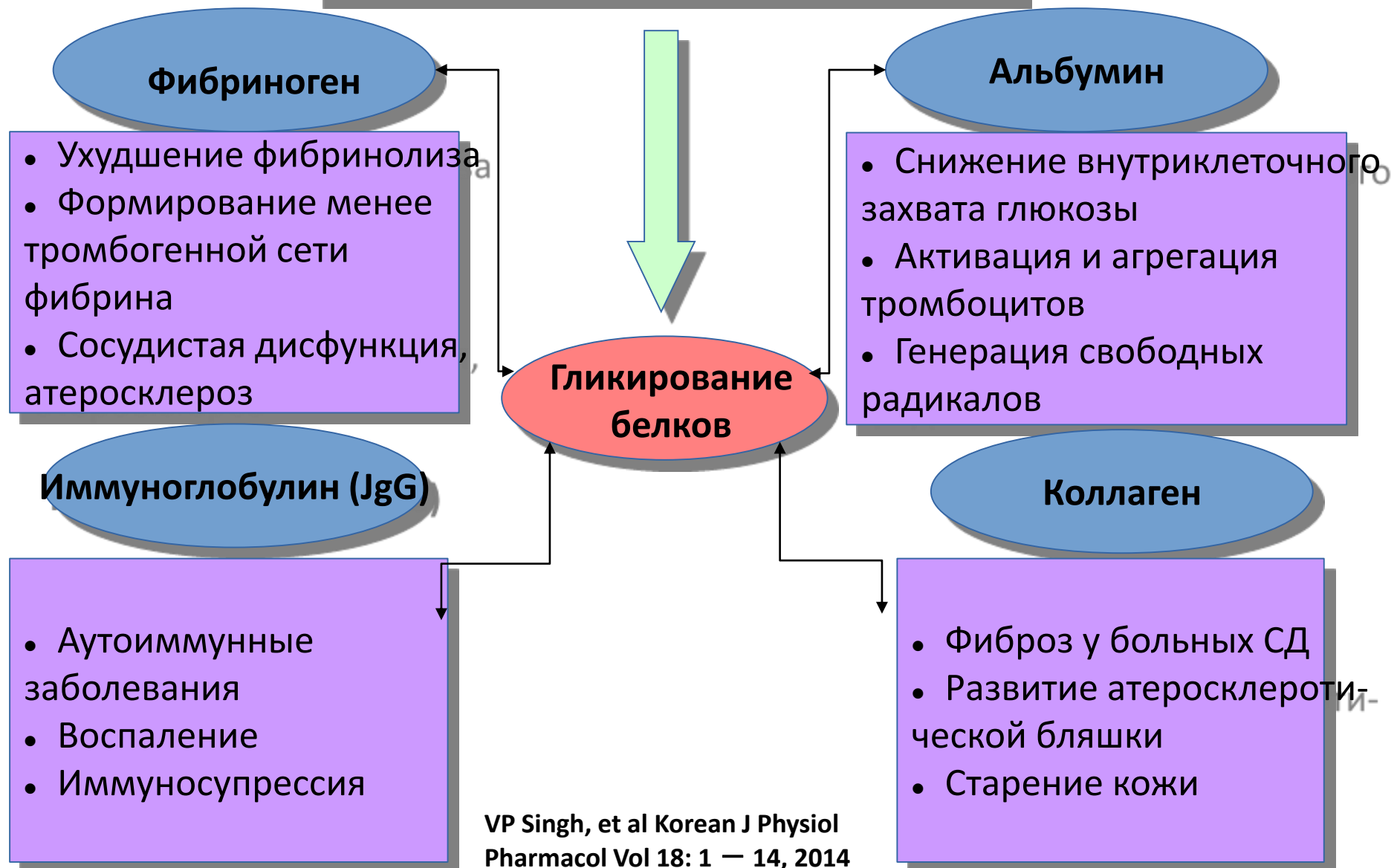
*Diabetes Facts and Figures. International Diabetes Federation [Электронный ресурс]. URL: <http://www.idf.org/WDD15-guide/facts-and-figures.html>

Распространенность осложнений сахарного диабета в РФ

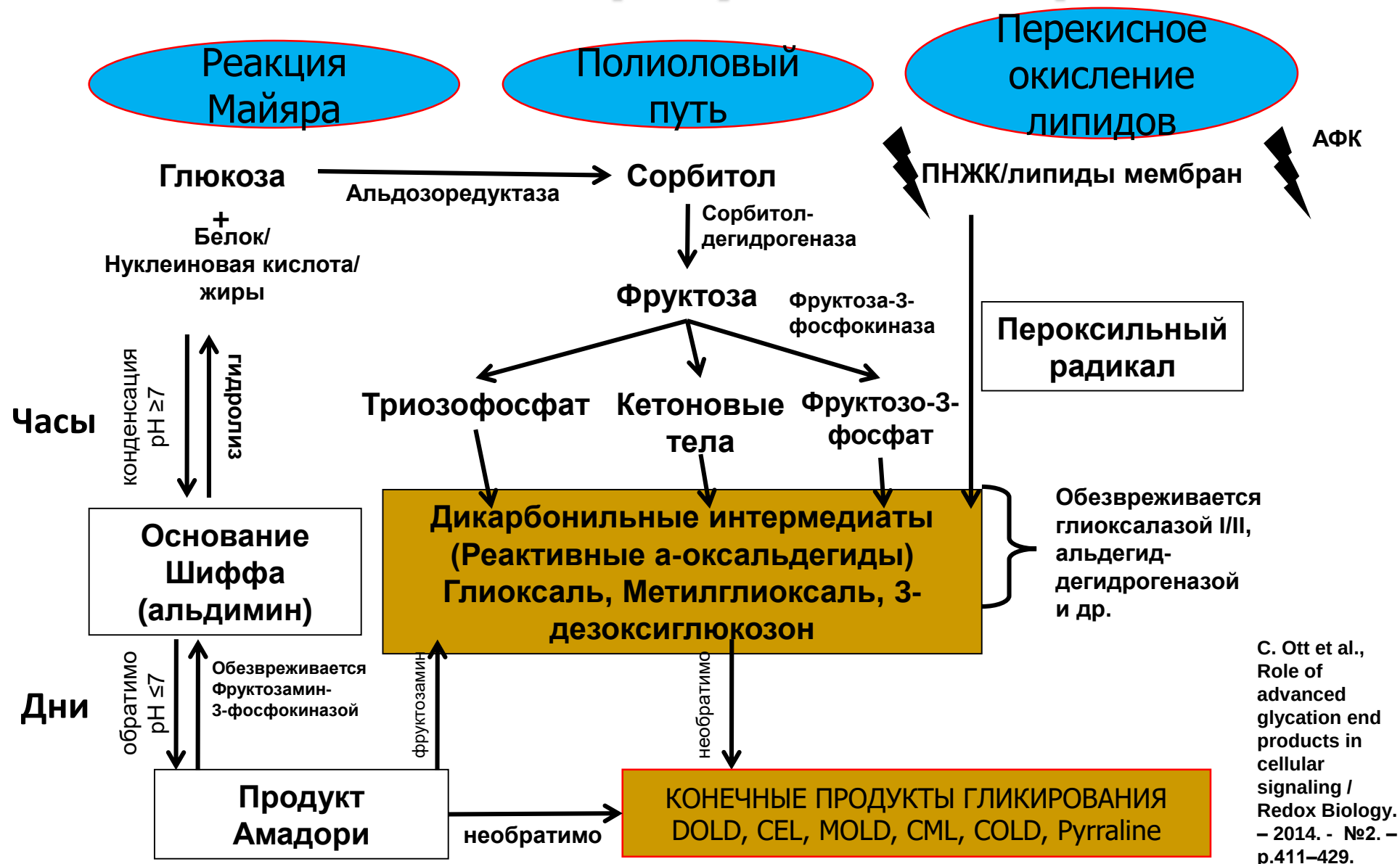


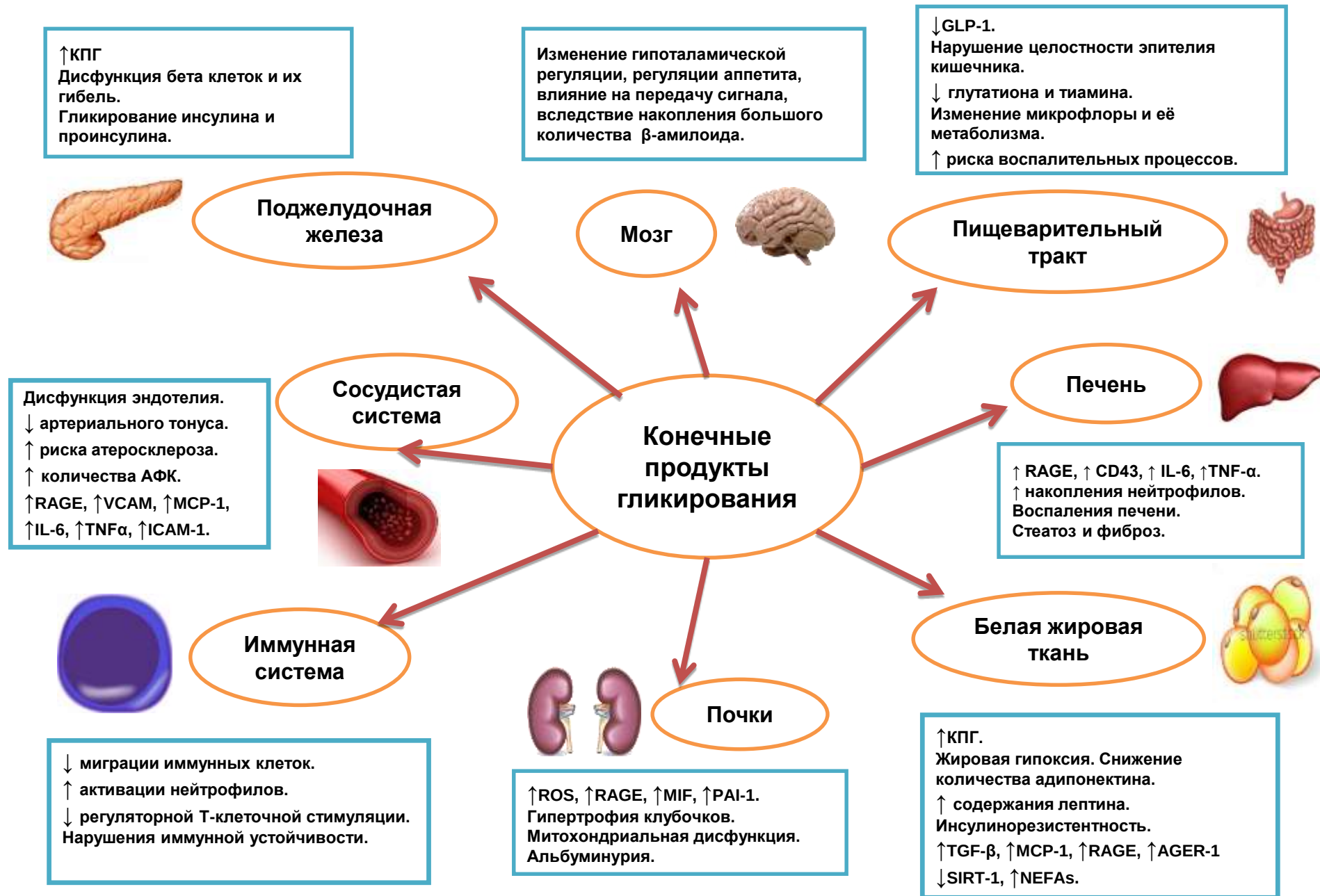
- По данным Государственного регистра больных СД за 2022 г., смерть вследствие патологии сердца и сосудов зарегистрирована у 30% больных СД 1-го типа (СД1) и 51% больных СД 2-го типа (СД2).

Хроническая гипергликемия

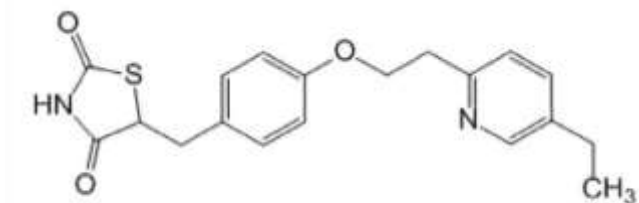


Образование конечных продуктов гликирования





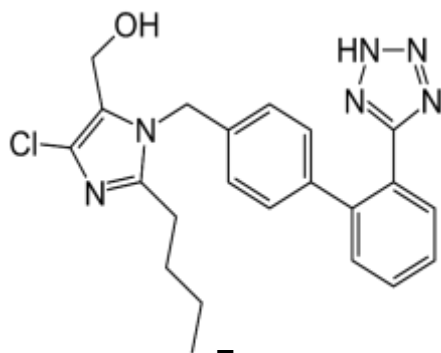
Препараты, используемые при ПО СД в клинической практике



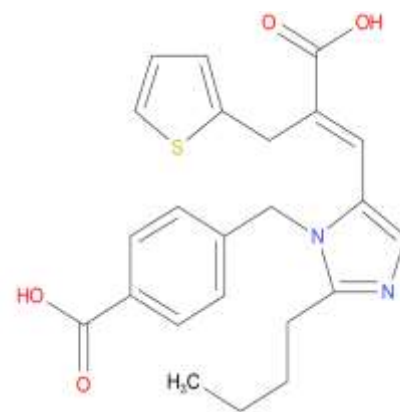
Пиоглитазон



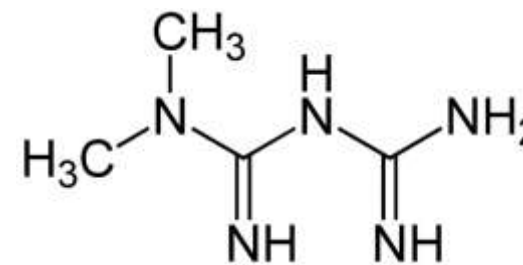
Липоевая
кислота



Лозартан

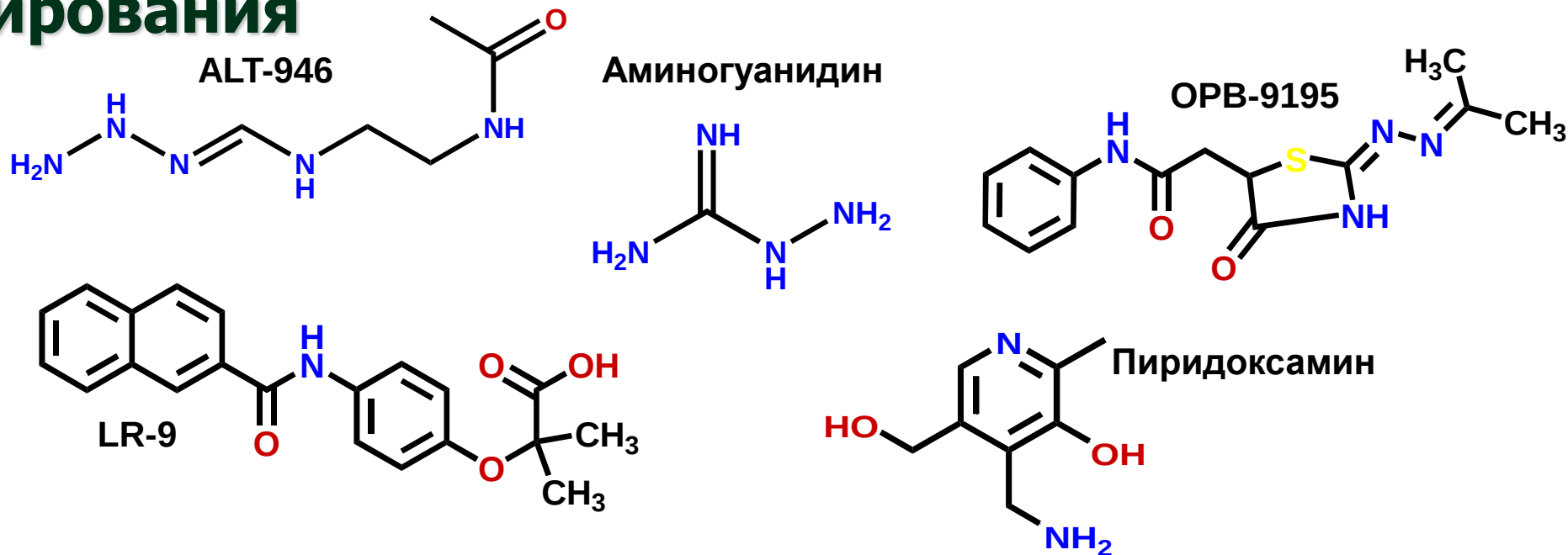


Эпросартан



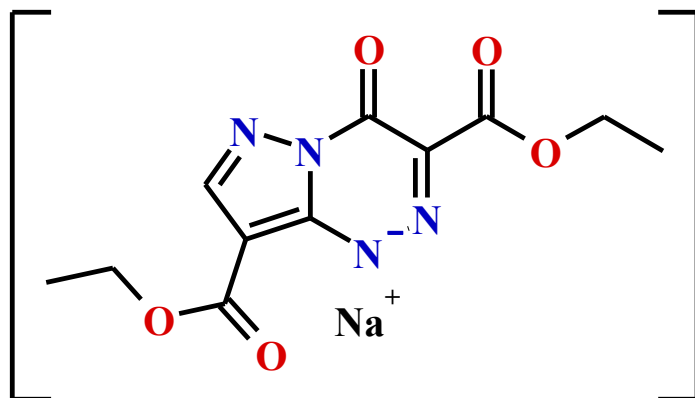
Метформин

Ингибиторы образования конечных продуктов гликирования



Разрушители поперечных сшивок в гликированных белках





AB-19

Субстанция АВ-19 синтезирована в ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург, Россия).

*H₂O АВ-19 относится к группе А10Х Прочие лекарственные препараты для лечения сахарного диабета (АТХ) и является ингибитором образования конечных продуктов гликирования коллагена (КПГ, AGE) и антагонистом рецепторов к ним (РКПГ, RAGE).

Применение АВ-19 планируется при осложнениях сахарного диабета для профилактики и лечения (нефропатии, ангиопатии, энцефало- и нейропатии).



Патент РФ 2 612 300

«Натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрат»
Заявка № 2015147151 (072582) от 02.11.2015

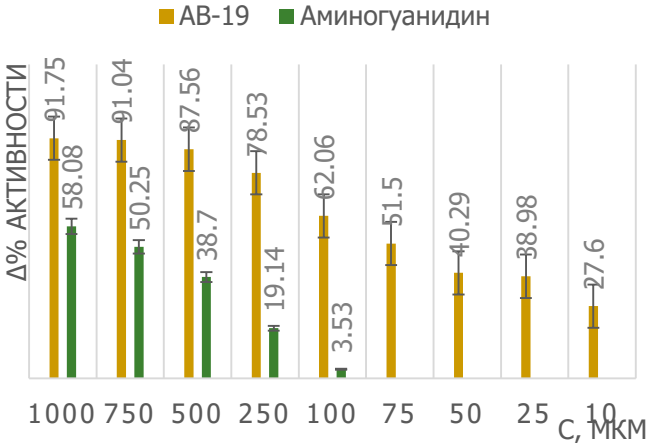
Патент РФ 2 738 804

«Фармацевтическая композиция антигликирующего действия в твердой лекарственной форме в виде капсул и способ ее получения»
Заявка № 2019122542) от 15.07.2019

**Программа
«Фарма -2020»**

Активность in vitro

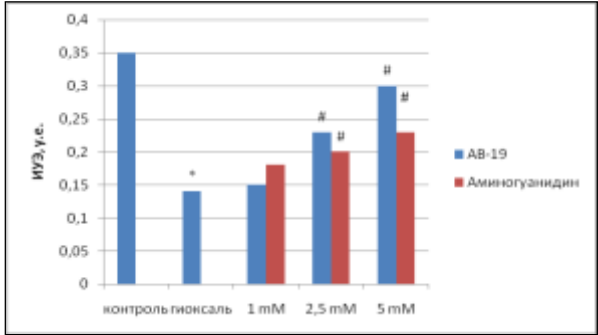
НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА (БСА) ГЛЮКОЗОЙ IN VITRO



В-во	IC ₅₀ , мкМ (R ²)
АВ-19	53,96 (0,96)*
Аминогуанидин	765,00 (0,98)
Пиридоксамин	Нет 50%-й активности (до конц. 10000 мкМ)
Лозартан	3630,8
Эпросартан	3427,7
Пиоглитазон	Нет 50%-й активности (до конц. 3000 мкМ)
Липоевая кислота	1043,7
Метформин	Нет 50%-й активности (до конц. 3000 мкМ)

ВЛИЯНИЕ НА ПРОДУКЦИЮ И МЕМБРАНА- ДЕНАТУРИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ДИКАРБОНИЛОВ (глиоксала, метилглиоксала – продуктов распада глюкозы)

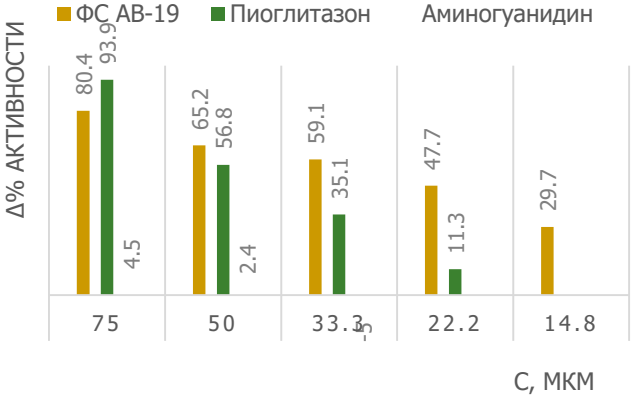
Влияние на снижение деформируемости эритроцитов (денатурация мембран), вызванное глиоксалем



Влияние на продукцию метилглиоксала в реакции гликирования БСА

В-во	Концентрация, мкМ	
Гликированные БСА	-	139,49±13,31
Гликированные БСА + ФС АВ-19	5	-47,33±1,11*
	1	-14,47±2,59
Гликированные БСА + Аминогуанидин	5	-24,98,08±3,53
	1	-18,56±2,03

ХЕЛАТИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ КАТИОНА МЕДИ (II)



В-во	IC ₅₀ , мкМ
АВ-19	24,7
Аминогуанидин	Нет 50%-й активности (до конц. 1000 мкМ)
Пиридоксамин	136,7
Лозартан	73,6
Эпросартан	22,7
Пиоглитазон	44,1
Липоевая кислота	68,9
Метформин	Нет 50%-й активности (до конц. 1000 мкМ)

Дизайн исследования in vivo

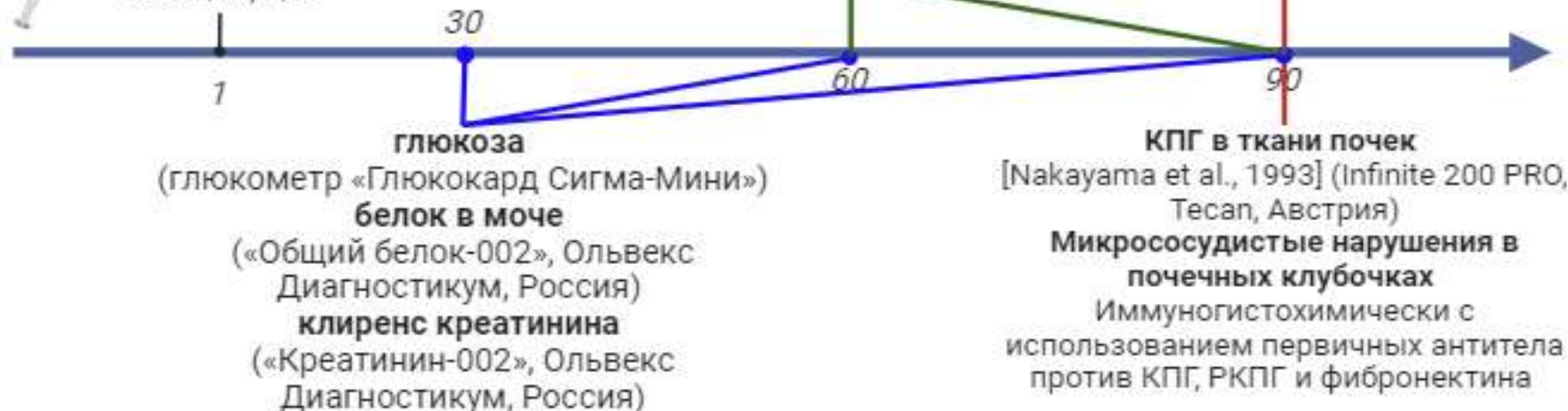
крысы-самцы
Sprague-Dawley
250-270г.
(«Пушино»)

Курсовое (90 дней) внутрижелудочное 1 раз/сутки введение

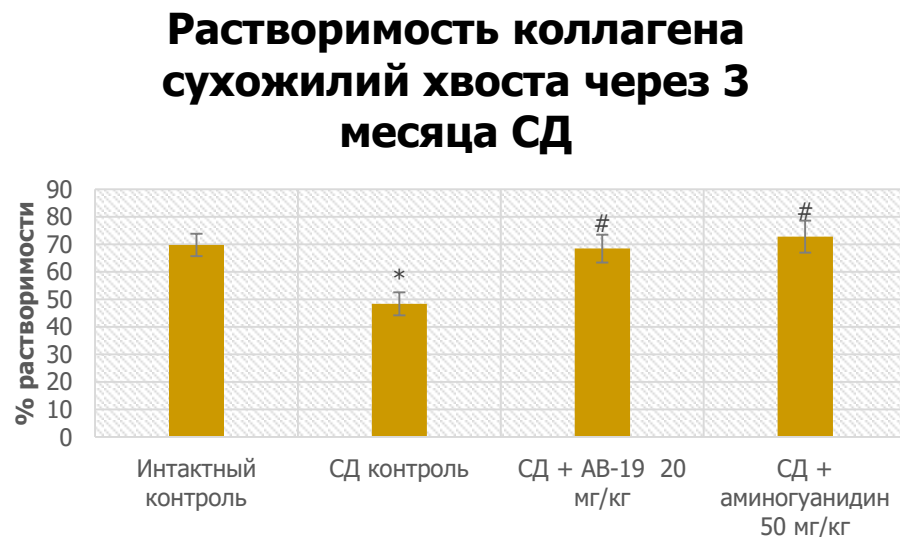
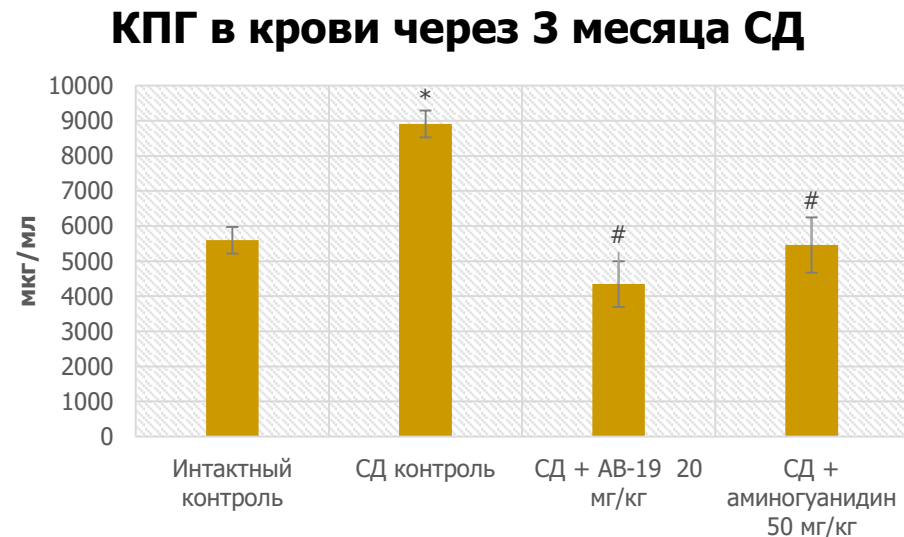
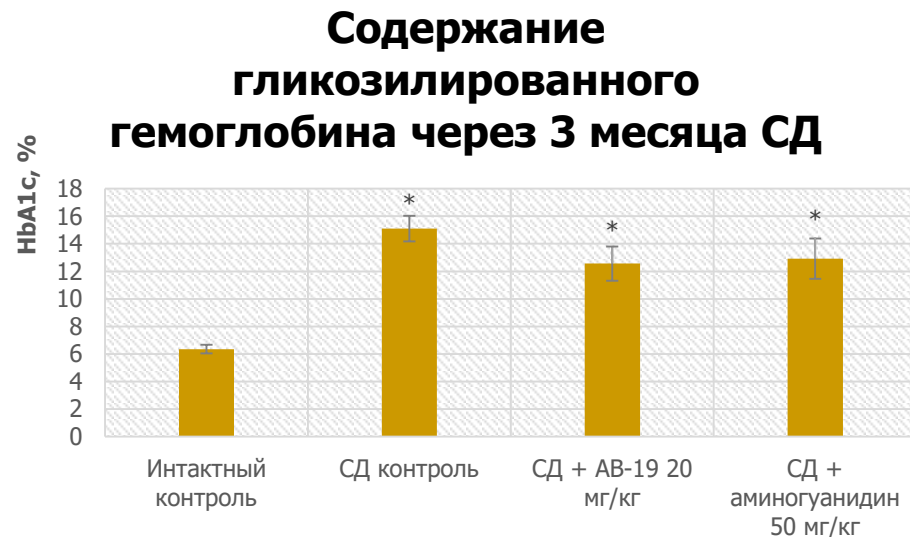
1. Контроль - intactные крысы, получавшие дистиллированную воду, n = 15
2. Контроль СД – крысы с ЭСД, получавшие дистиллированную воду, n = 15
3. СД + АВ-19 - крысы с ЭСД, получавшие 20 мг/кг ФС АВ-19, n = 15
4. СД + Аминогуанидин - крысы с ЭСД, получавшие 50 мг/кг аминогуанидин, n = 15



стрептозотоцин
(Sigma, США)
45 мг/кг, в/в



Показатели углеводного обмена, КПГ и гликирования коллагенового матрикса

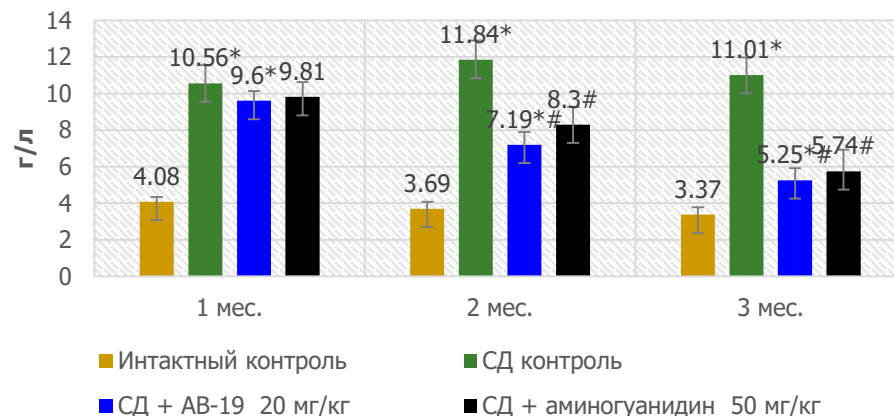


* – $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных из группы интактного контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).

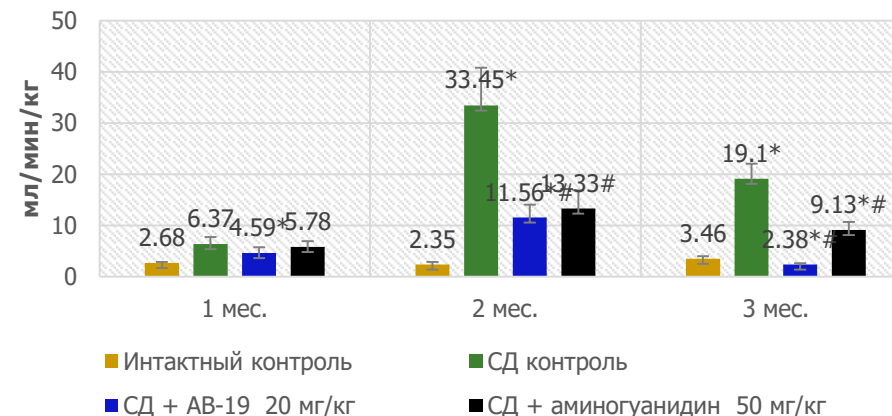
– $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных с СД из группы контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).

Показатели экспериментальной диабетической нефропатии

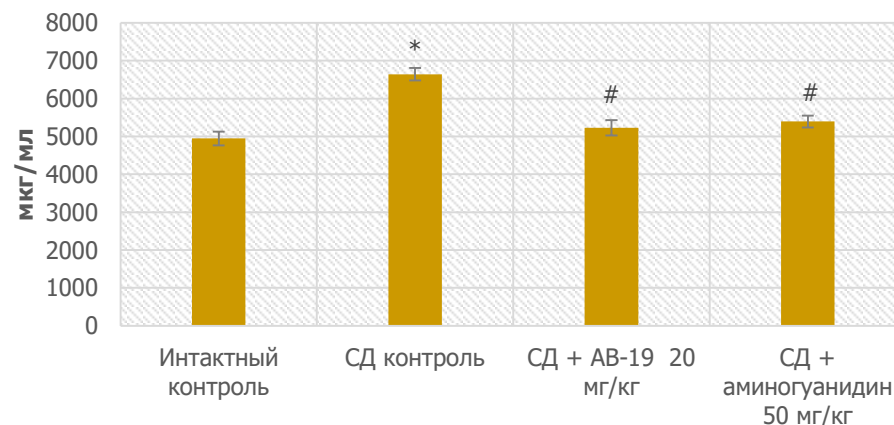
Уровень белка в моче через 1, 2 и 3 месяца СД



Клиренс креатинина через 1, 2 и 3 месяца СД



КПГ в почках через 3 месяца СД

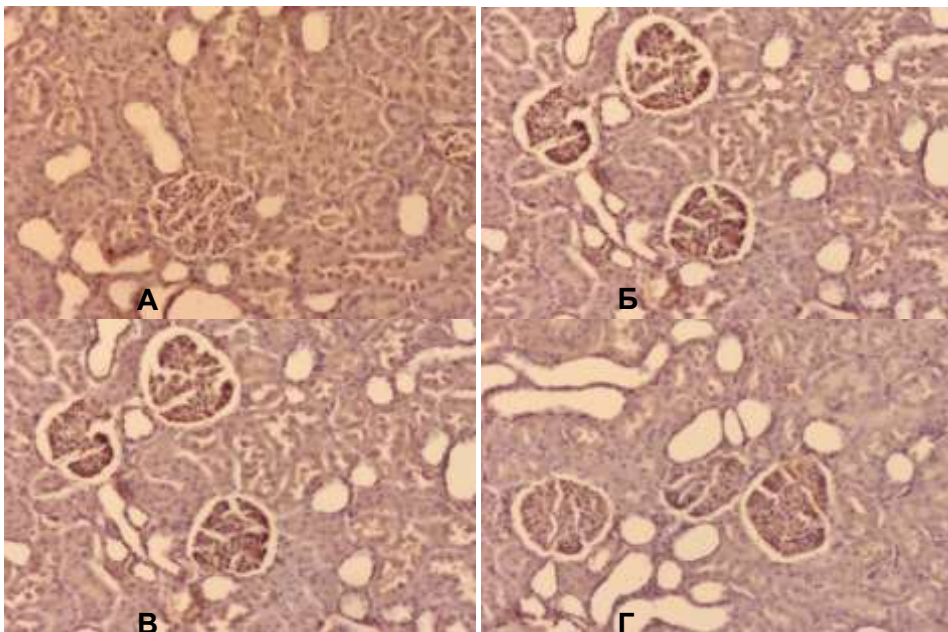


* – $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных из группы интактного контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).

– $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных с СД из группы контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).

Показатели экспериментальной диабетической нефропатии

Иммуногистохимическое исследование микрососудистых нарушений в почечных клубочках у крыс через 3 мес. СД с использованием антител к КПГ



А – Интактный контроль.

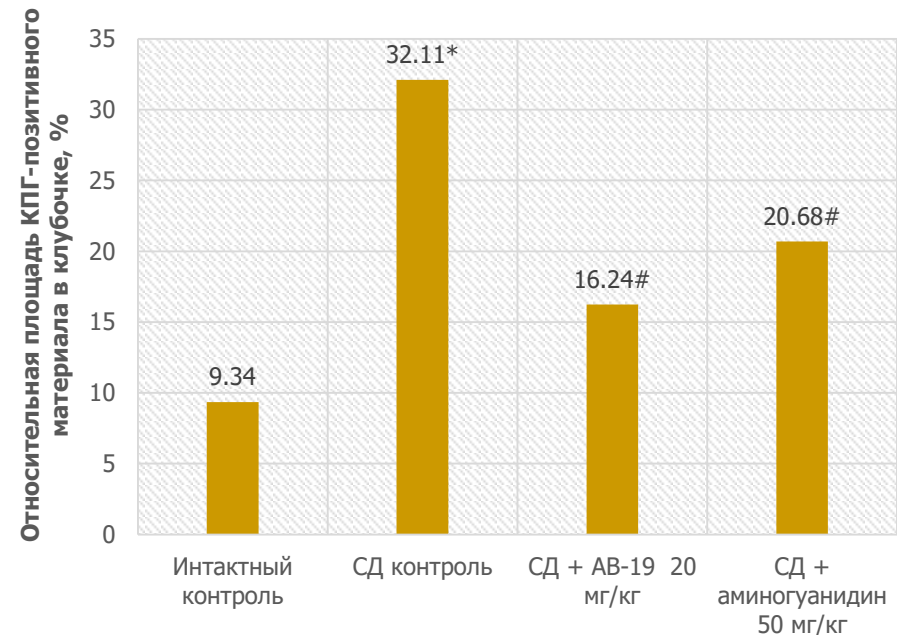
Б – СД контроль.

В – СД + аминогуанидин

Г – СД + АВ-19 20 мг/кг.

Докраска гематоксилином; увеличение $\times 100$.

**Морфометрические изменения
иммунофенотипа почечных телец через 3
месяца СД при использовании антител к
КПГ**

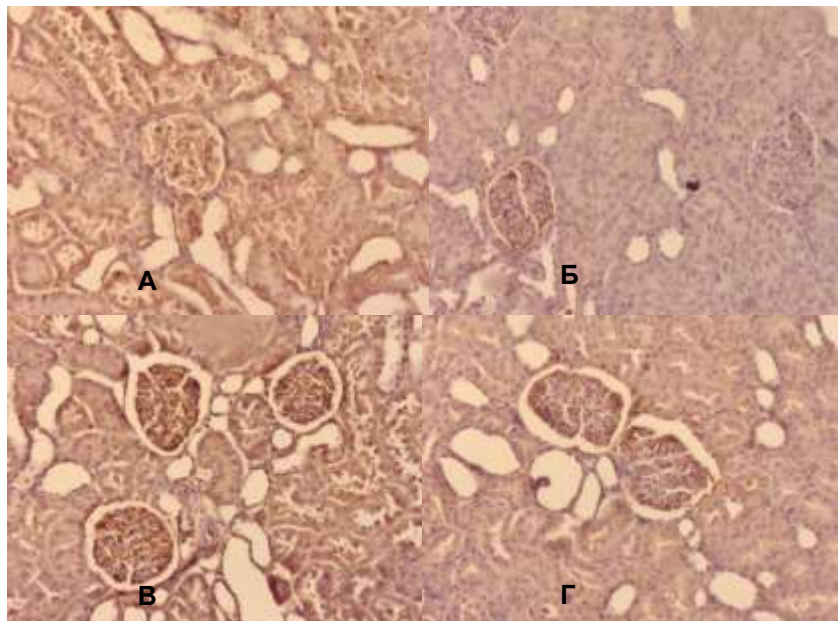


* – $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных из группы интактного контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).

– $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных с СД из группы контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).

Показатели экспериментальной диабетической нефропатии

Иммуногистохимическое исследование микрососудистых нарушений в почечных клубочках у крыс через 3 мес. СД с использованием антител к РКПГ



А – Интактный контроль.

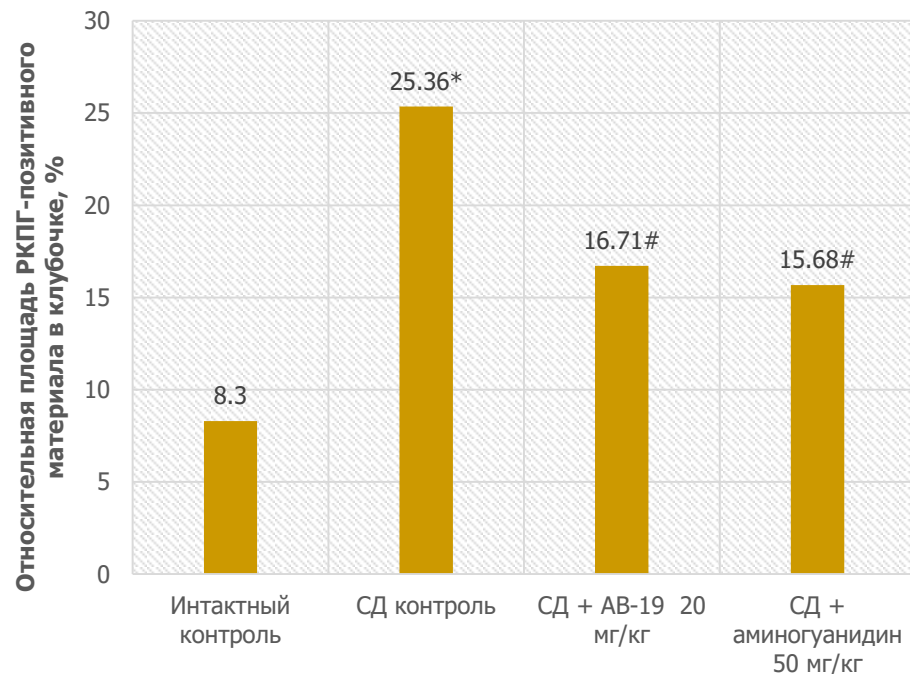
Б – СД контроль.

В – СД + аминогуанидин

Г – СД + АВ-19 20 мг/кг.

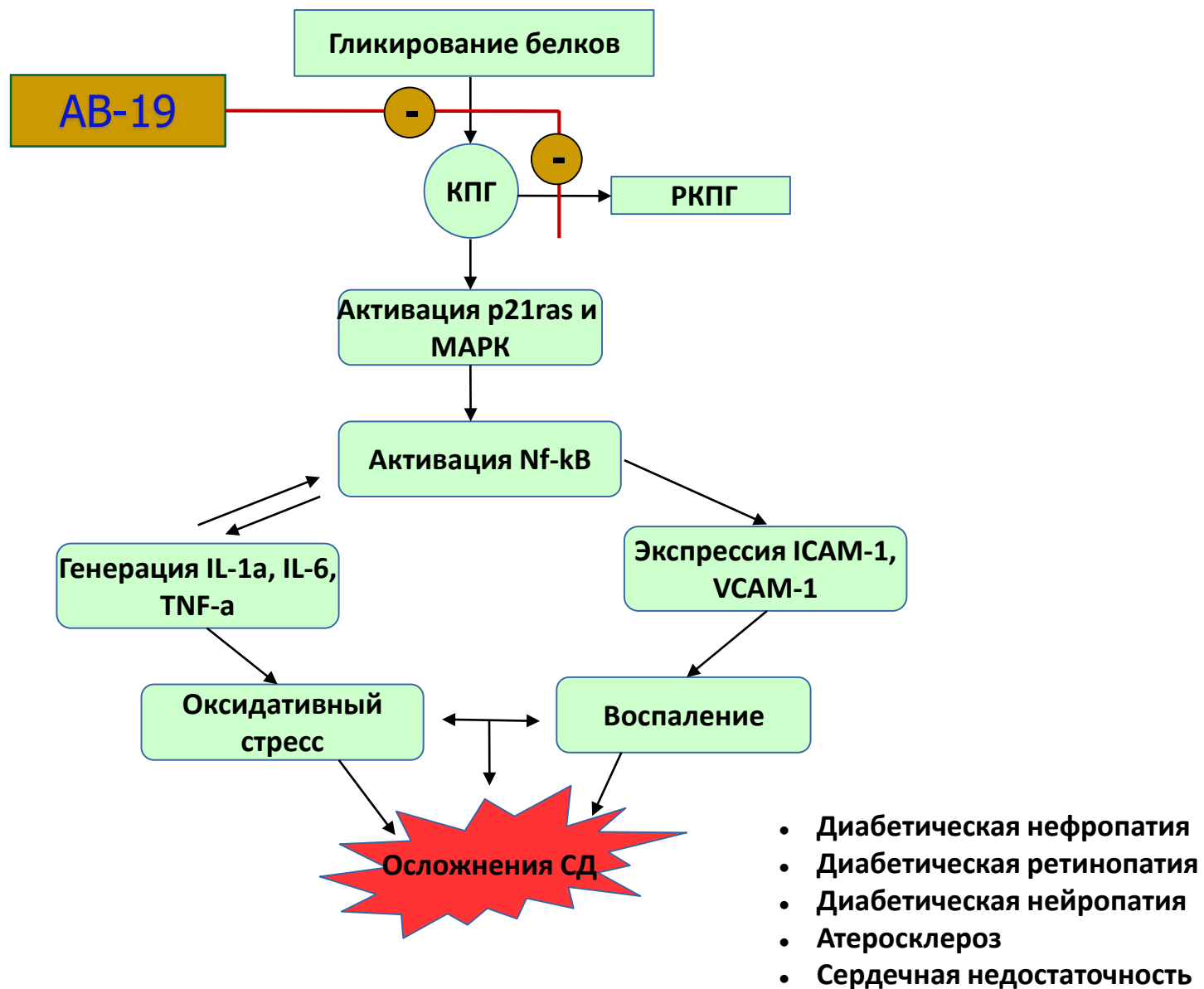
Докраска гематоксилином; увеличение $\times 100$.

Морфометрические изменения иммунофенотипа почечных телец через 3 месяца СД при использовании антител к РКПГ



* – $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных из группы интактного контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).

– $p < 0,05$ по сравнению с результатами, полученными у животных с СД из группы контроля (t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни [Mann-Whitney, U-test] с поправкой Бонферрони).



Индустриальный партнер

- **Лицензионное соглашение с ООО «Компания Элта», Москва**
 - **Отработана технология GMP синтеза**
 - **Регистрируется субстанция**
 - **Готовится пакет документов на фазу I КИ**



Государственный контракт № 14.N08.11.0204

Авторский коллектив:

- **УрФУ им. Б.Н. Ельцина**
 - Русинов В.Л.
 - Чупахин О.Н.
 - Чарушин В.Н.
 - Сапожникова И.М.
 - Близник А.М.
 - Котовская С.К.
- **ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России**
 - Спасов А.А.
 - Косолапов В.А.
 - Бабкова В.А.
 - Бабков Д.А.
 - Таран А.С.
 - Смирнов А.В.
 - Паньшин Н.Г.
 - Шмидт М.В.
- **ПМФИ – филиал ВолгГМУ Минздрава России**
 - Степанова Э.Ф.
 - Шефченко А.М.