



**ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Научный центр инновационных лекарственных средств**



**Агонисты рецепторов GPR-119 – новые подходы и
перспективы лечения сахарного диабета и его
осложнений**

Москва РАН Секция «Фармакология и фармация»
29 сентября 2026 г

Тюренков Иван Николаевич



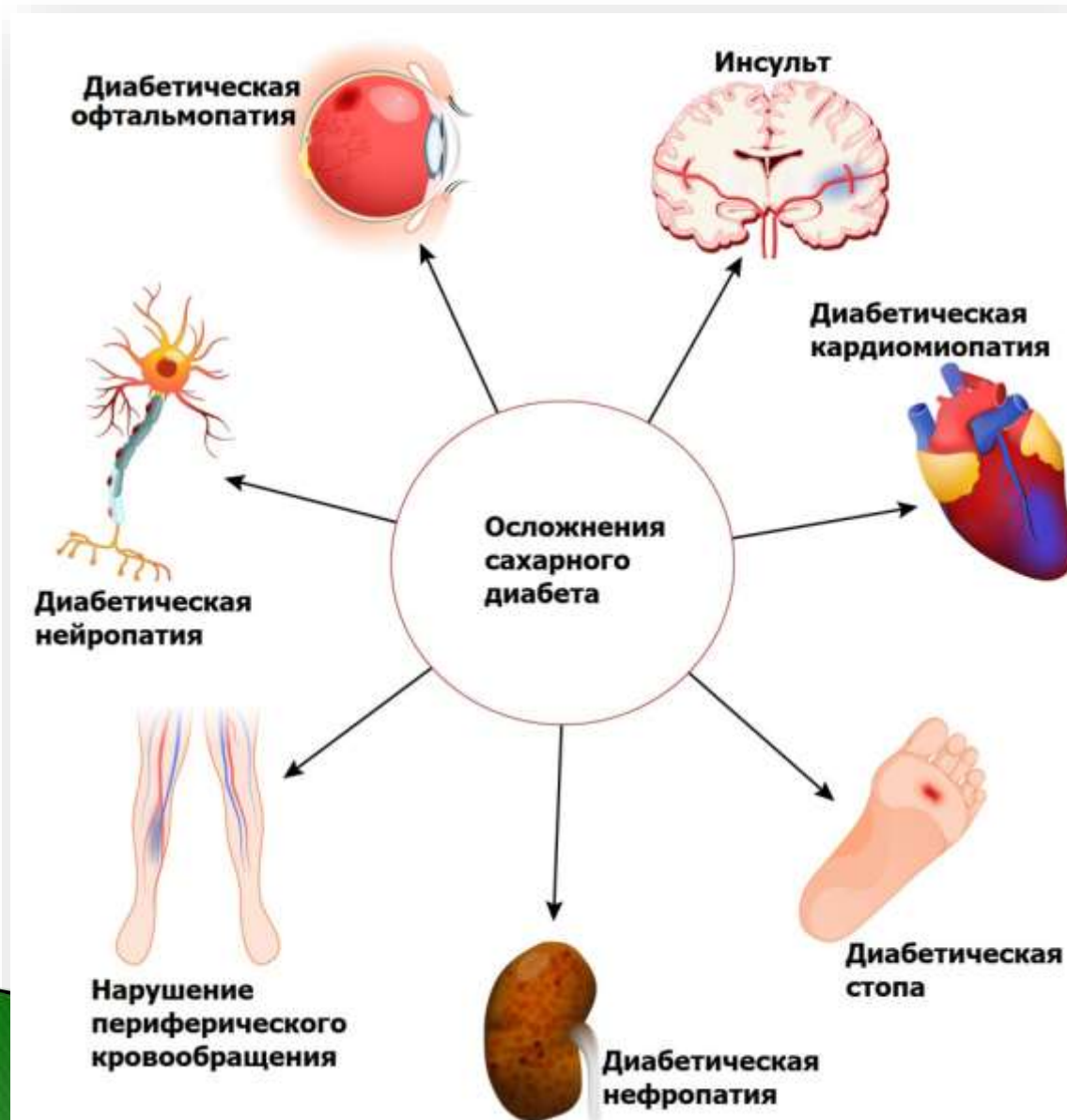
Сахарный диабет является одной из глобальных проблем здравоохранения, борьба с которой является чрезвычайно важной задачей для теоретической и клинической медицины, экономики и общества в целом. Заболеваемость СД приобретает форму нарастающей неинфекционной эпидемии. О чем говорят данные статистики за последние 30 лет.

За период с 1990 по 2025 годы заболеваемость СД1 типа увеличилась в 3,1 раза, СД2 типа в 8,6 раз. Общее количество больных СД в РФ на 01.01.2026 насчитывает 5 814 928 человек. Из них СД1 типа 308 605; СД2 – 5 366 995 и другие типы $\approx$ 140 тыс. больных. Особую озабоченность вызывает рост заболеваемости СД2 среди детей, подростков и молодых взрослых до 40 лет

(Дедов И.И. и соавт. 2024-2026 гг, Zhao et al. 2026)



Осложнения сахарного диабета



Рост заболеваемости сахарным диабетом ассоциирован с увеличением числа его осложнений. Наиболее частой причиной при СД является ССЗ (инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность).

В основе патогенеза практически всех представленных органов и систем лежит микро- и макроангиопатии

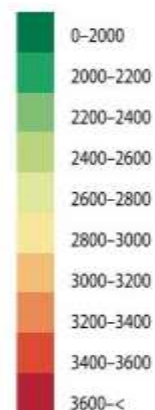


Сахарный диабет 1 типа



в РФ
зарегистрировано
на 01.01.2026
СД 1 типа 308605
человек

в РФ
зарегистрировано
на 01.01.2026
СД 2 типа 5366995
человек



Сахарный диабет 2 типа



Дедов И.И. и др. Сахарный диабет. 2026. Т. 29. № 2. С. 104-136.



В последние годы отмечается положительный сдвиг в борьбе с сахарным диабетом и его осложнениями. Так за последние 25 лет удалось увеличить продолжительность жизни больных с СД 1 типа на 13,5 – 20,4 лет, а с СД 2 типа на 10,2 – 11,8 года.

Повышение эффективности лечения СД и профилактики его осложнений связывают с внедрением в клиническую практику новых противодиабетических средств с новым механизмом действия: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 или глифлозины, или флозины, канаглифлозин, дапалслифлозин, эмпаглифлозин, которые блокируют белки переносчики Na и глюкозы в нефроне, что приводит к снижению уровня сахара в крови и уменьшению сердечно-сосудистых рисков, снижению массы тела.

**Дедов И.И., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г.
и др. Сахарный диабет 2026, т. 29, №2 с. 104-136**



Особое место в лечении СД2 заняли препараты с инкретинподобным действием: ингибиторы ДПП-4 глиптины, ситаглиптин (2006 «Янсуайн»). Вилдаглиптин (2007), саксаглиптин (2009), линаглиптин (2011 «Транжента»), гозаглиптин (зарезервирован в РФ под названием сотарекс)

Агонисты рецепторов ГПП-1 – первый из них был одобрен FDA в 2005 –эксенатид (1 р/д банета), лираглутид (Виктоза, Саксенда 2010), дутаглутид (Трулисити 2014); позднее более длительное действие семаглутид (Оземпик) – одобрен в 2017 году для лечения СД2 и для ожирения, под названием Wegovy 2018, агонисты рецептора ГПП-1 (лираглутид, семаглутид и др.) с двойным механизмом действия (тирзепатид, дулаглутид – в виде шприца-ручки)

Тирзепатид (Моунджаро, Тирзетта) – агонист ГИП и ГПП-1 рецепторов был одобрен в 2022 году для лечения СД, а в 2023 года для лечения ожирения. В 2024 году для лечения обструктивного апноэ сна.

Орфоглипрон – непептидный агонист ГПП-1 рецепторов (Eli Lilly США). Ретатрутид – с тройным действием GLP-1, GIP, глюкагон – тройной механизм.



В последние 10 – 15 лет крупнейшие фармацевтические компании:

Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Metabolex, Arena pharmaceuticals, Biovitrum, Bristol-Myers squibb, Merck, Astellas, Cadila Healthcare, Prosidion ведут поиск и разработку агонистов рецепторов GPR-119 как потенциальных сахароснижающих средств.

К 2026 году выполнено или проводятся около 3-х десятков клинических исследований различных агонистов GPR-119 на основе пептидных и малых молекул (пока все исследования на I – II фазах). На данный момент нет данных о проведении III фазы клинических исследований.



GPR119 рецептор

- ▶ Был открыт в 1999 году при выполнении проекта «Геном человека»
- ▶ С 2001 по 2009 год исследовалось распределение рецептора в тканях. Наиболее высокий уровень экспрессии наблюдался в β -клетках поджелудочной железы, L и K-клетках кишечника.
- ▶ 2009 год – найден первый эндогенный лиганд Oleoylethanolamide, у которого было отмечено гипофагическое действие. Начались работы по изучению механизмов действия агонистов GPR119 рецептора на обмен углеводов.
- ▶ 2009 - 2013 год – начало поиска синтетических более специфичных агонистов GPR119 рецептора для применения в качестве пероральных сахароснижающих средств.



Механизм действия GPR119

GPR119 – связанный с G-белком рецептор, экспрессируемый преимущественно в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе.

- ▶ **Активация его стимулирует синтез cAMP.**
- ▶ **В L-клетках GPR119 регулирует секрецию GPL-1 , а в K-клетках – секрецию GIP.**
- ▶ **Активация GPR119 в бета-клетках регулирует стимулируемую глюкозой выработку инсулина (GSIS).**
- ▶ **GPR119 был валидирован как биомишень для лечения диабета и ожирения, так как он непосредственно влияет на выработку инсулина, GPL1 и GIP**

Примечание:

GPL-1 – глюкагон-подобный пептид

GIP – глюкозо-зависимый инсулиноосвобождающий пептид



Эффекты активации GPR119 рецептора





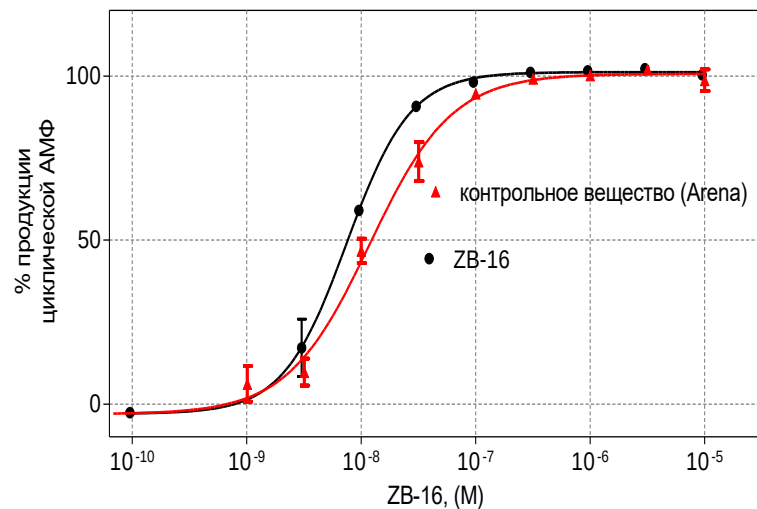
Поиск GPR119 рецептора

- ▶ Наш партнер в разработке агониста GPR-119 рецепторов. По результатам скрининга библиотеки, состоящей из 1,5 миллиона малых органических молекул, были выбраны 5 серий соединений, включающие 50 веществ.
- ▶ Получена принципиально новая серия.
- ▶ Исследование на линии клеток CHO-K1, в которых был стабильно экспрессирован человеческий рецептор GPR-119.
- ▶ Агонистическая активность соединения оценивалась по возрастанию внутриклеточной концентрации цАМФ (с помощью тест-системы Lance Ultra cAMP (Perkin Elmer)).



In vitro

Концентрационная зависимость агонистической активности ZB-16 (Дипиарон) и контрольного вещества (Arena) в отношении целевого рецептора hGPR119

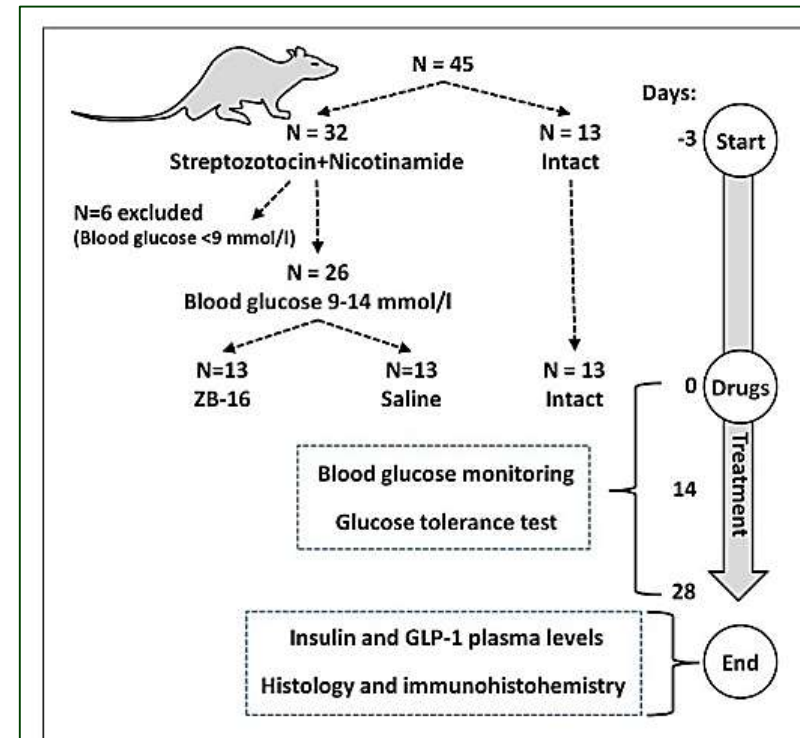


Соединение ZB-16 проявляло наномолярную агонистическую активность на целевом рецепторе GPR119, являясь полным его агонистом

Химическая структура ZB-16



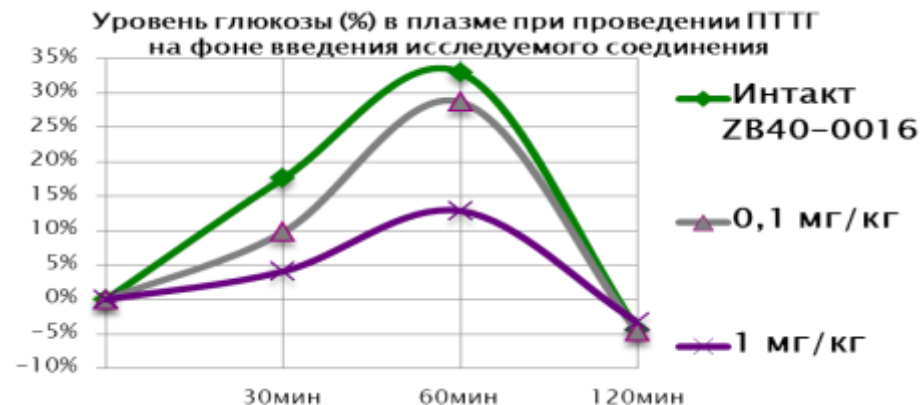
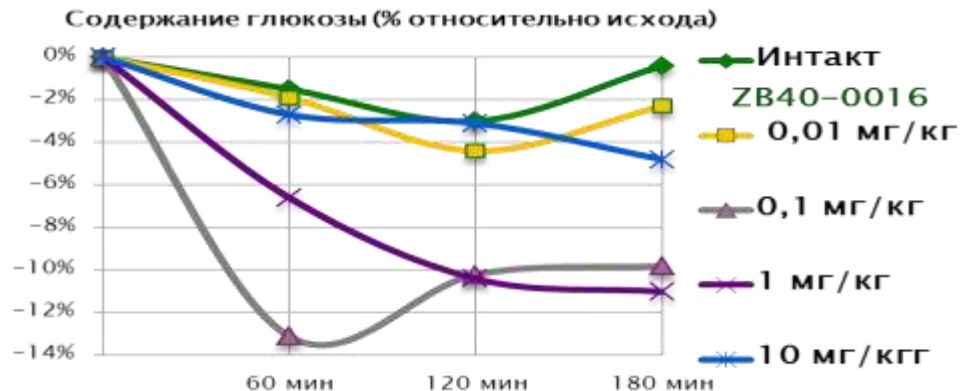
In vivo



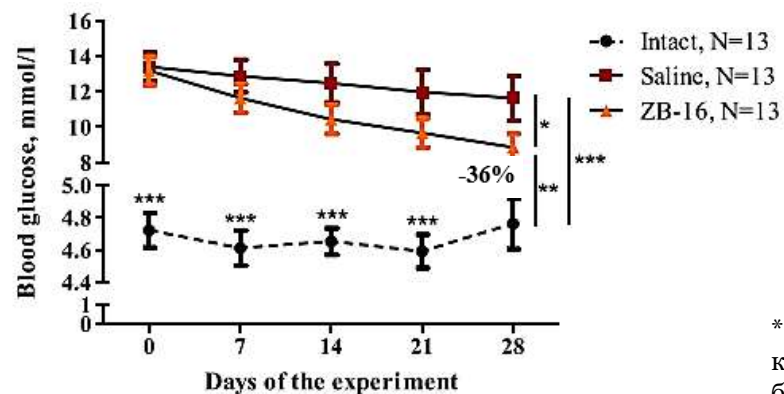
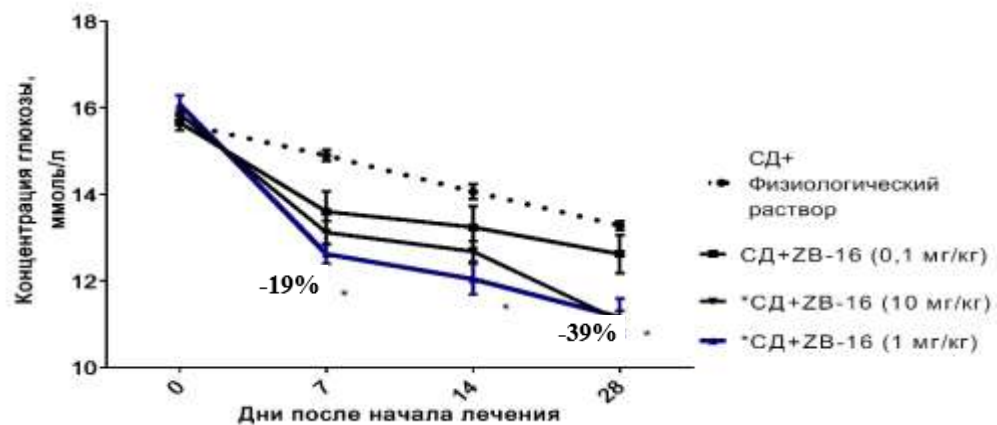
Моделирование сахарного диабета и изучение антидиабетического действия ZB-16



Изучение гипогликемического действия ZB-16 на интактных животных



Изучение гипогликемического действия ZB-16 на животных с никотинамид-стрептозотоциновым сахарным диабетом

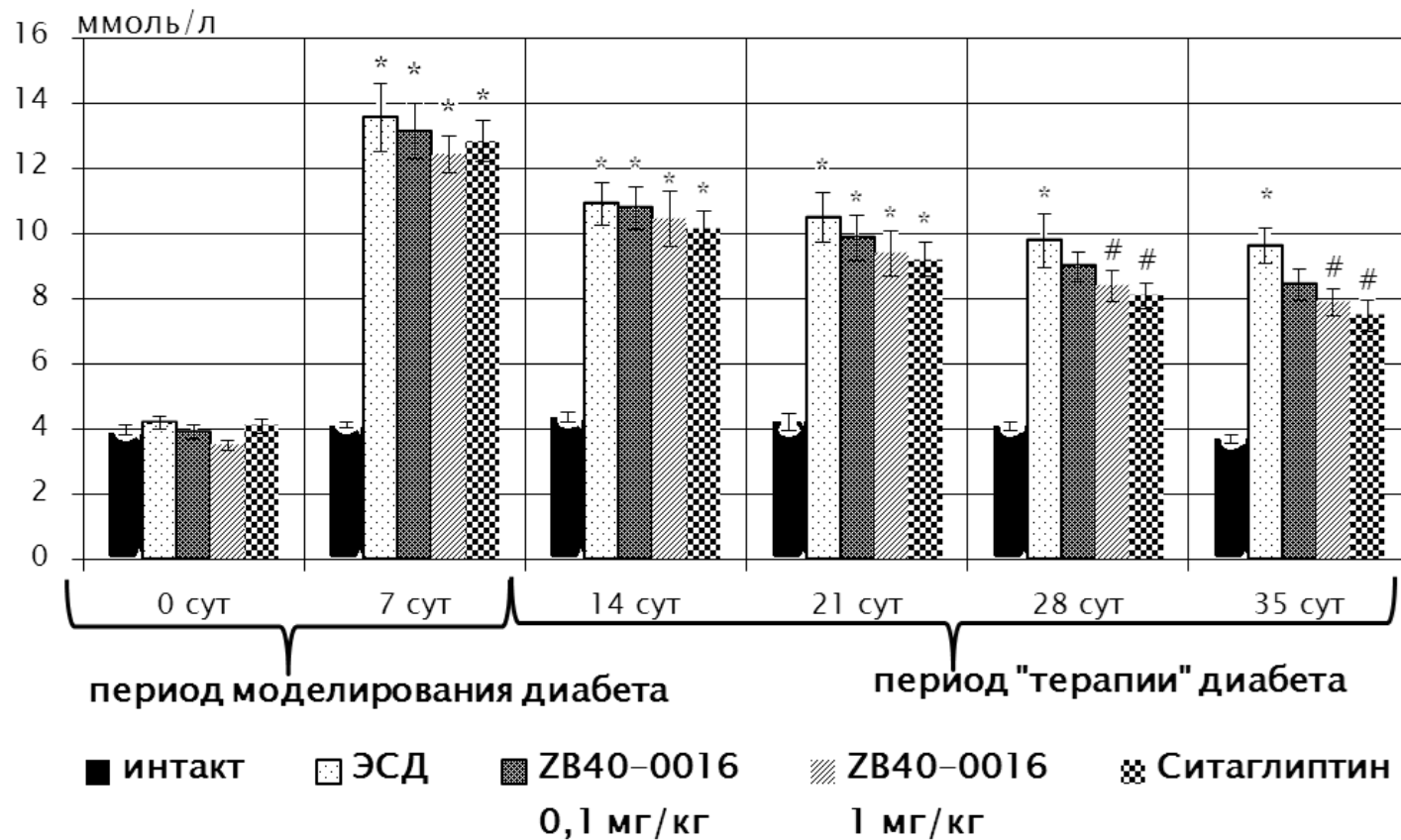


Соединение ZB-16 показало близкие значения в концентрациях 1 мг/кг и 10 мг/кг

* Исследование на линии клеток CHO-K1, в которых был стабильно экспрессирован человеческий рецептор GPR119



У животных с экспериментальной моделью сахарного диабета типа 2 агонист GPR-119 рецепторов (ZB40-0016) достоверно снижал содержание глюкозы в крови относительно исходных значений.



Примечание

Интакт - интактная группа животных;

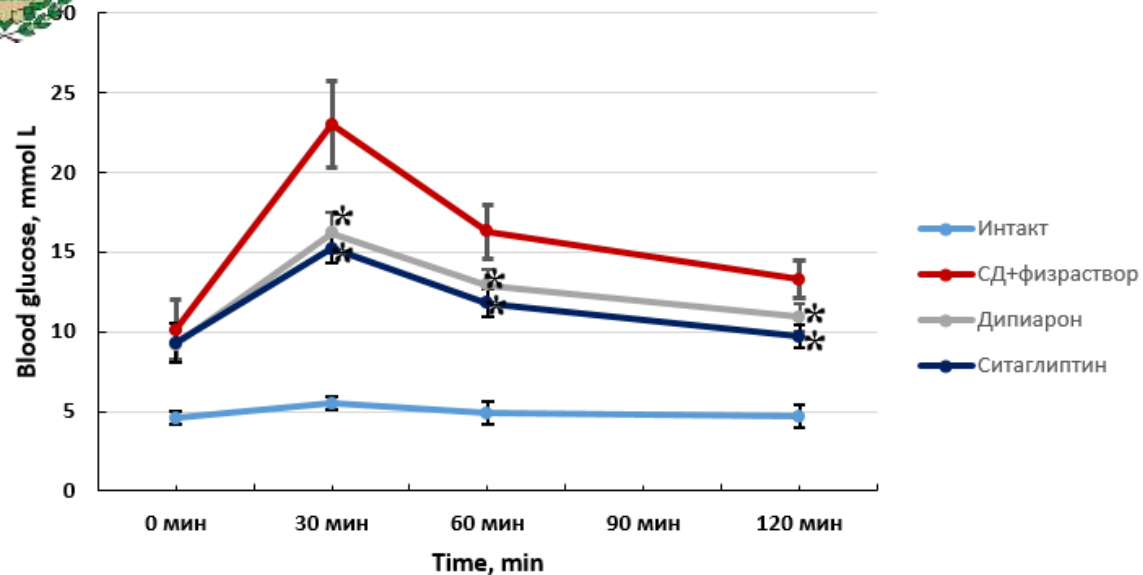
ЭСД – группа животных с экспериментальным сахарным диабетом без лечения;

* - достоверно по отношению к группе интактных животных ($p < 0,05$);

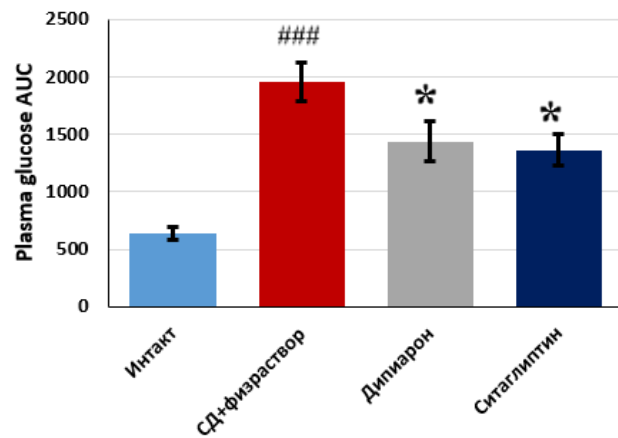
- достоверно по отношению к группе животных с экспериментальным сахарным диабетом без лечения ($p < 0,05$).



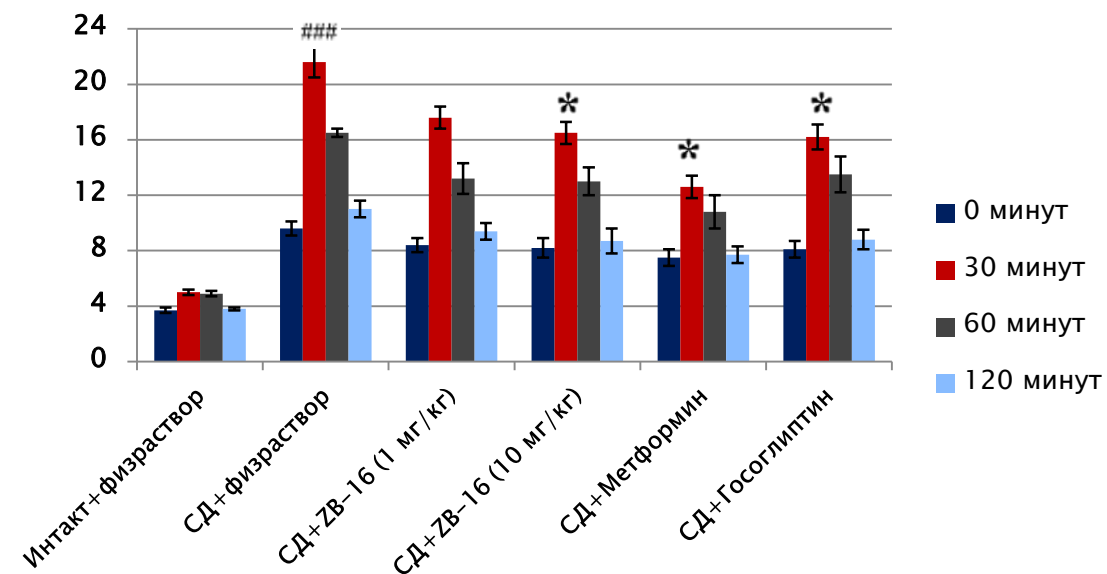
А



Б



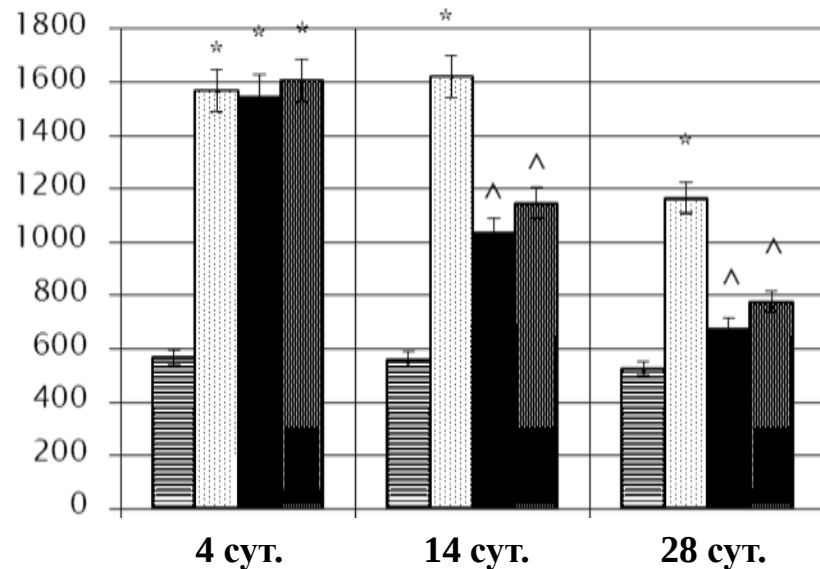
В



Влияние дипиарона на утилизацию глюкозы при проведении ПТТГ (А) и площади под кривой (0-120 АUC) (Б) у животных с экспериментальным сахарным диабетом, получающих дипиарон и ситаглиптин, (В) - у животных, получающих дипиарон, метформин и ситаглиптин



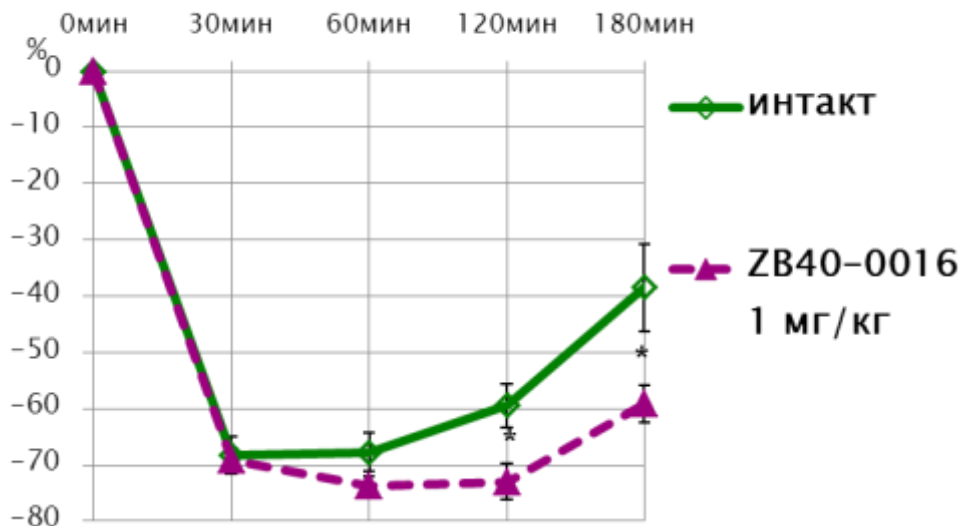
Площадь под кривой «концентрация глюкоза–время» при проведении глюкозотолерантного теста у животных при моделировании развивающегося сахарного диабета



Влияние дипиарона на утилизацию глюкозы у животных с сахарным диабетом и толерантность к инсулину

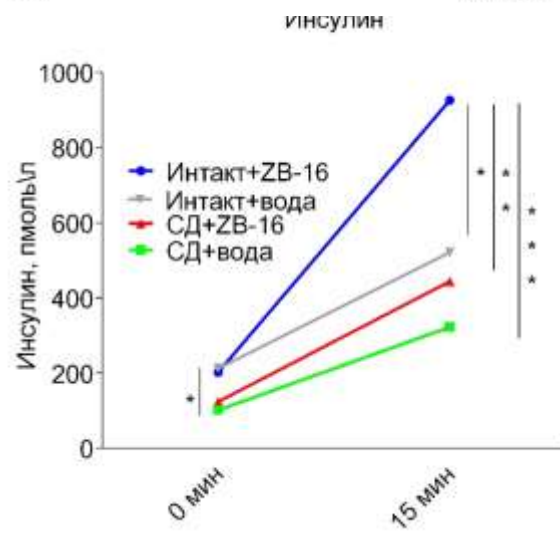
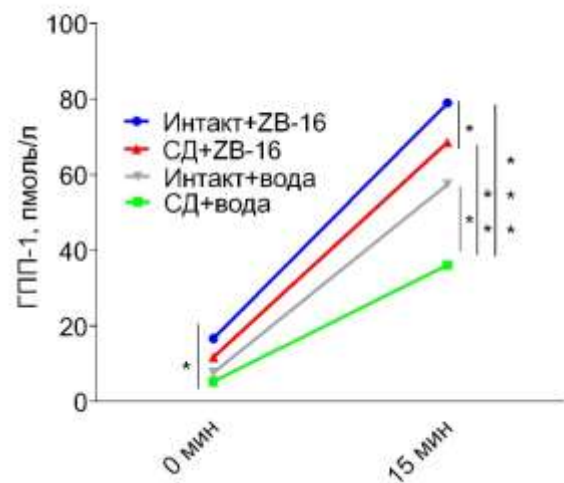
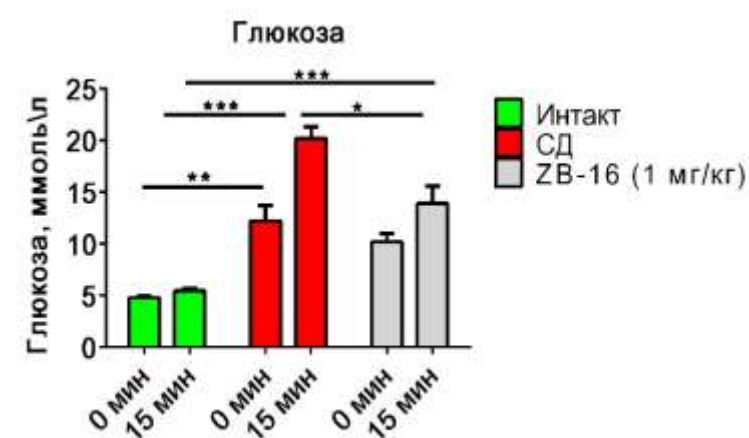
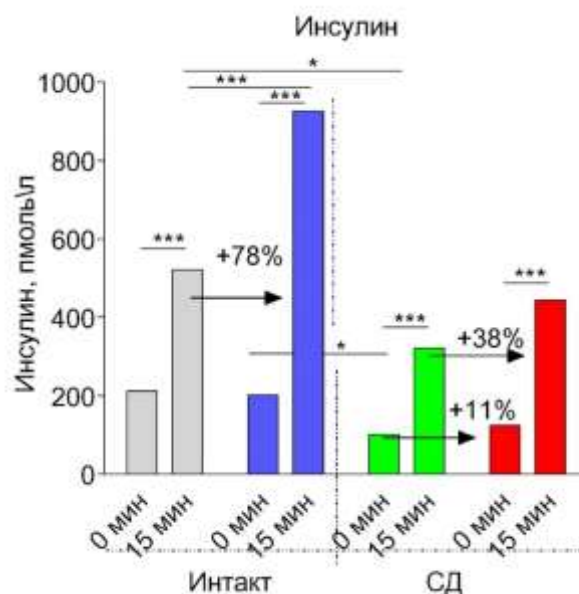
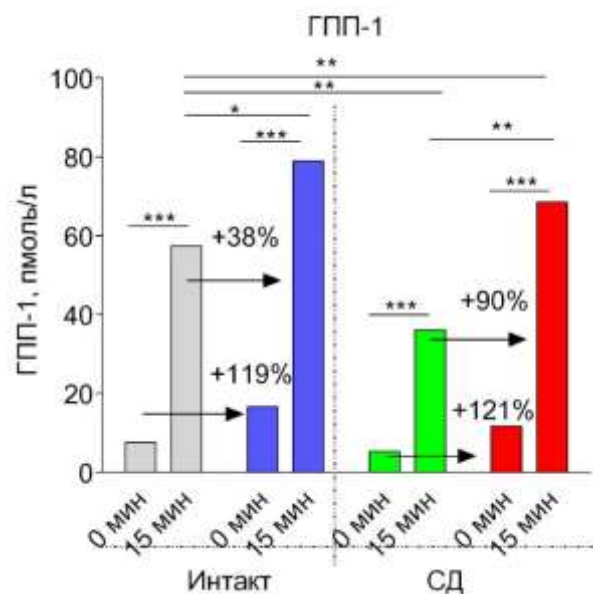
Пролонгирует действие инсулина у интактных животных и у животных с экспериментальным сахарным диабетом

Динамика уровня гликемии (%) при проведении инсулинового теста толерантности на интактных животных





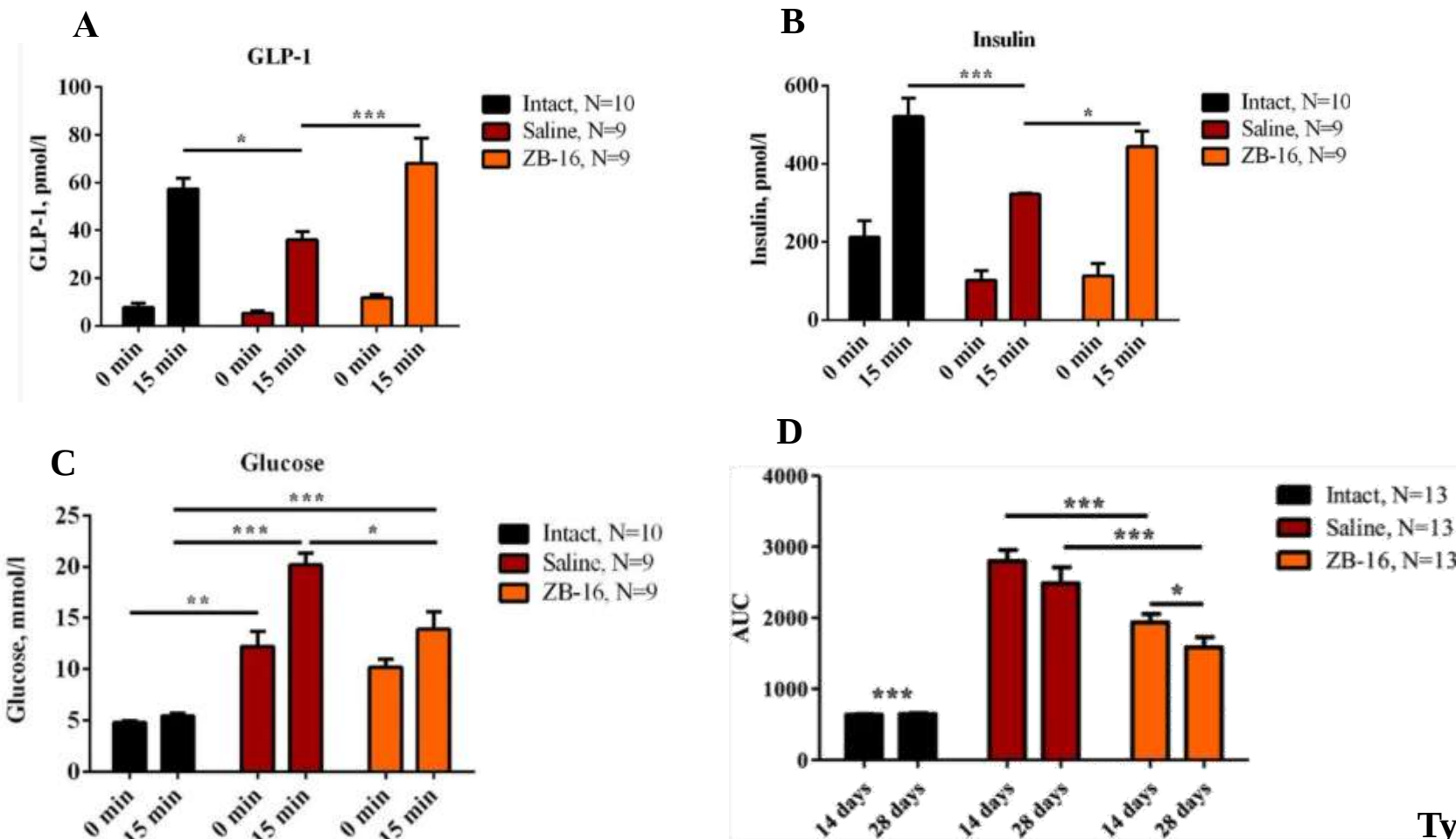
Влияние Дипиарона (ZB40-0016) на концентрации ГПП-1, инсулина, глюкозы при пероральном введении интактным и животным с ЭСД при проведении ПТТГ



Дипиарон (ZB-16)
стимулирует выработку ГПП-1 и инсулина
способствует снижению уровня глюкозы



ZB-16, новый агонист GPR119, уменьшает тяжесть диабета, вызванного стрептозотоцином–никотинамидом, у крыс



Влияние агониста рецептора GPR119 ZB-16 на концентрацию глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) (A), инсулина (B) и глюкозы (C) после нагрузки глюкозой на 28-й день эксперимента.
Площадь под кривой (AUC) во время теста на толерантность к глюкозе (D)

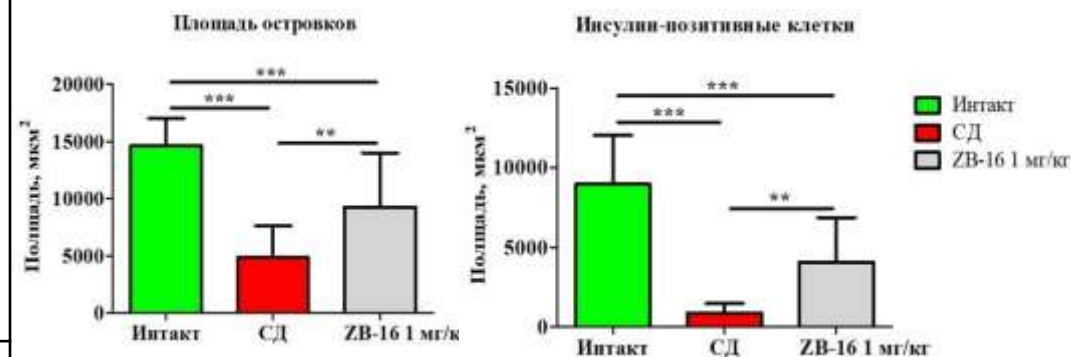
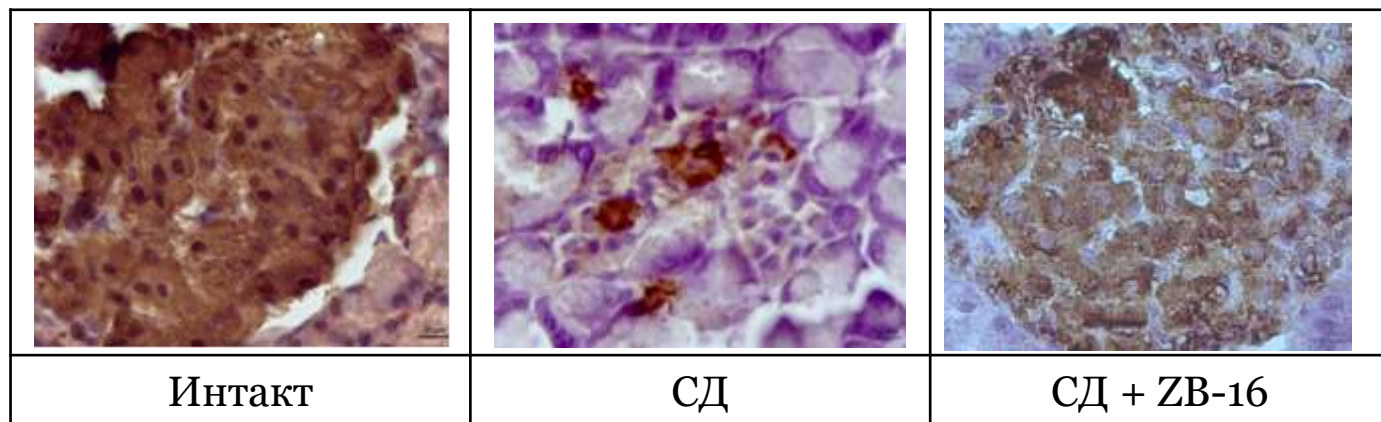
Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA et al (2017) ZB-16, a Novel GPR119 Agonist, Relieves the Severity of Streptozotocin–Nicotinamide-Induced Diabetes in Rats. *Front. Endocrinol.* 8:152. doi: 10.3389/fendo.2017.00152



Иммуногистохимическое исследование

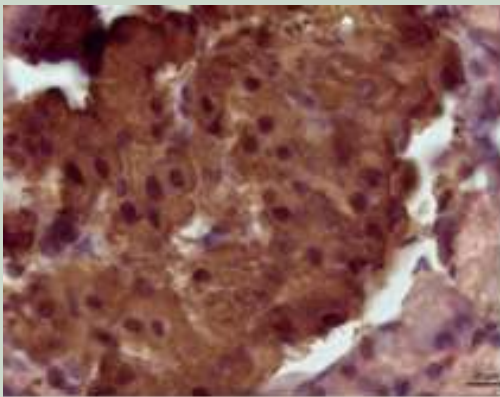
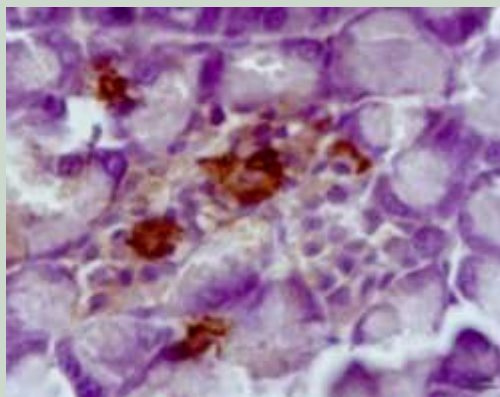
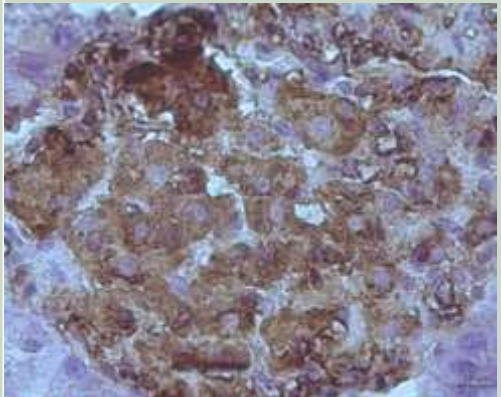
На фоне курсового приема Дипиарона (ZB-16) в условиях СД отмечается:

- выраженное увеличение размеров панкреатических островков и их количества
- возрастание абсолютной и относительной площади иммунореактивного материала, количества инсулин-позитивных β -эндокриноцитов в панкреатических островках во всех отделах железы по сравнению с контрольной группой (СД).



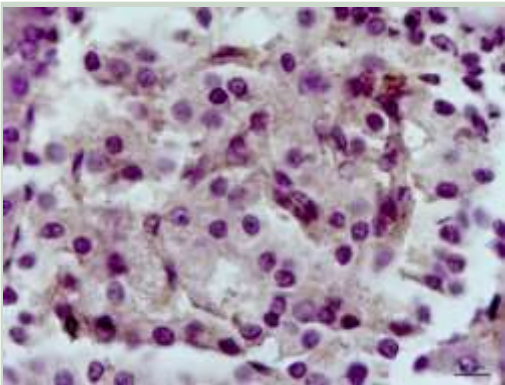
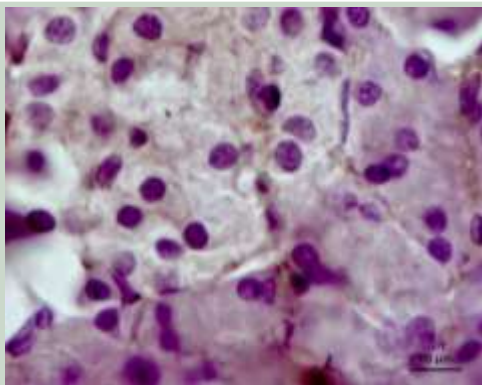
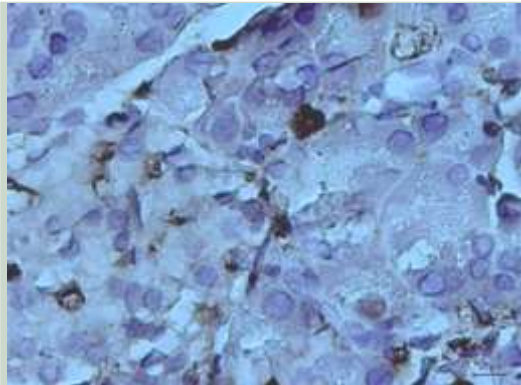
Исследование протективных свойств

Дипиарон при курсовом применении оказывает выраженное эндотелио- и церебропротективное действие на моделях острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, воспроизведенных на фоне экспериментального сахарного диабета, снижая тяжесть возникающего психоневрологического дефицита, сенсомоторные и когнитивные нарушения, повышая эндотелийзависимую вазодилатацию мозговых сосудов, уменьшая выраженность дегенеративных изменений в головном мозге

	Интакт	СД	СД+Z40-0016
Инсулин			

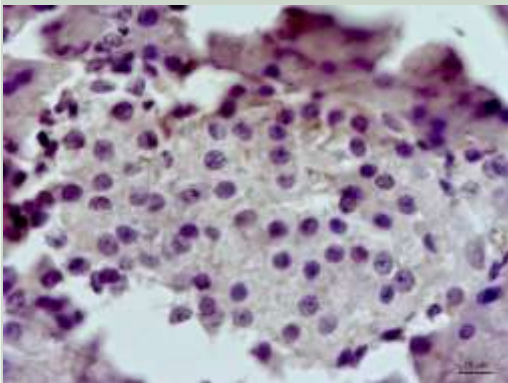
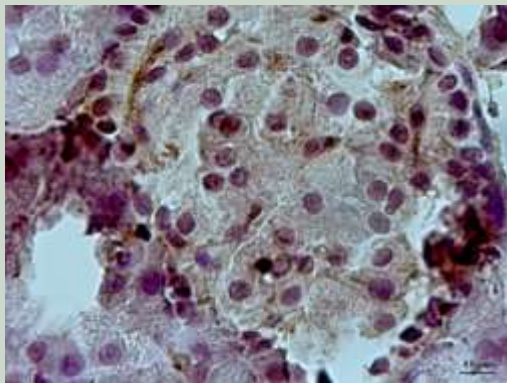
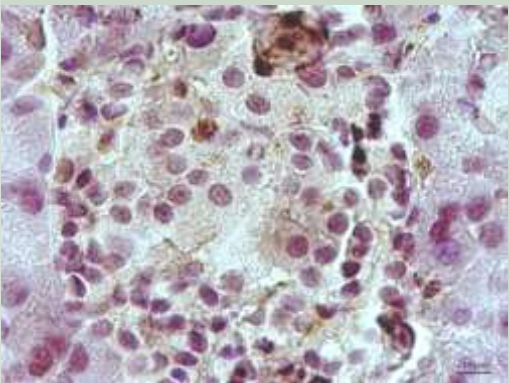
На фоне курсового приема разрабатываемого соединения в условиях СД при иммуногистохимическом исследовании отмечалось

- выраженное увеличение размеров панкреатических островков и их количества
- возрастание абсолютной и относительной площади иммунореактивного материала, количества инсулин-позитивных β -эндокриноцитов в панкреатических островках во всех отделах железы по сравнению с контрольной группой (СД).

	Интакт	СД	СД+Z40-0016
Кі 67 (пролиферация)			

На фоне курсового приема разрабатываемого соединения в условиях СД при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител против белка Ki-67 (маркер пролиферации) отмечалось

➤ увеличение ядерной экспрессии иммунореактивного материала в мелких (предположительно камбиальных) клетках панкреатических островков и в единичных эндокриноцитах (т.е. значительное увеличение уровня экспрессии иммунореактивного материала по сравнению с контрольной группой).

	Интакт	СД	СД+Z40-0016
Каспаза 3 (апоптоз)			

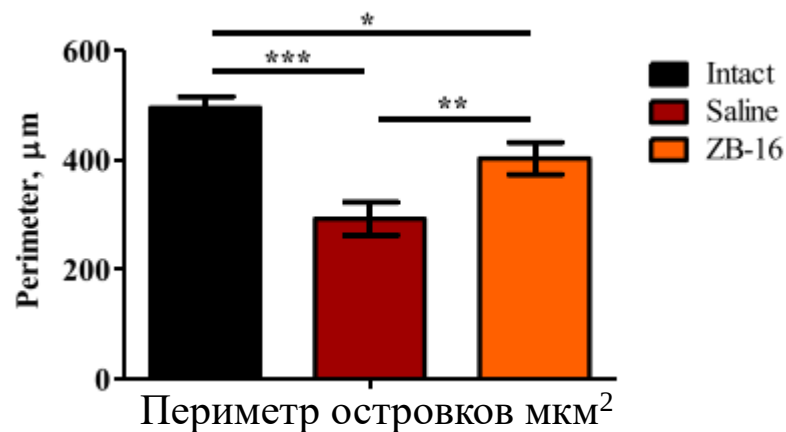
На фоне курсового приема разрабатываемого соединения в условиях СД при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител против каспазы 3 отмечалось

➤отсутствие экспрессии иммунореактивного материала в эндокриноцитах панкреатических островков (т.е. сопоставимый уровень экспрессии иммунореактивного материала по сравнению с интактной группой, ниже уровня контроля).

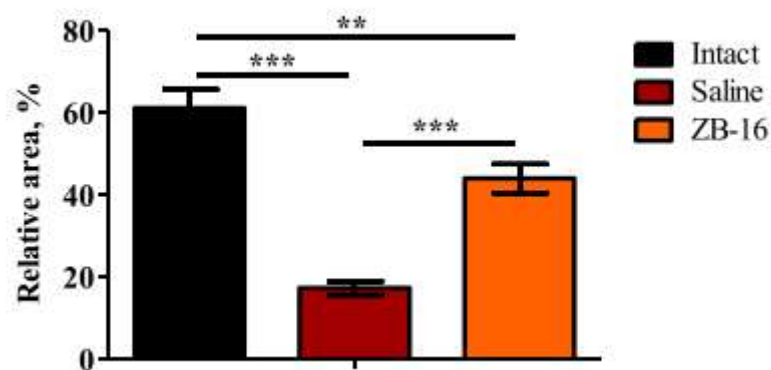


Морфологические изменения островков поджелудочной железы

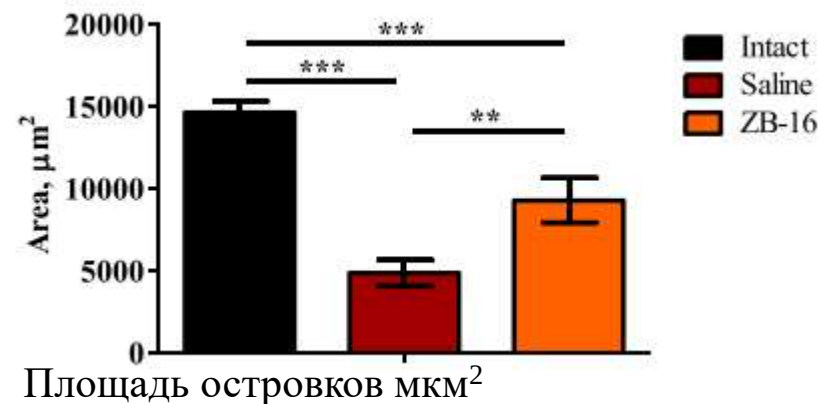
В



Д



С



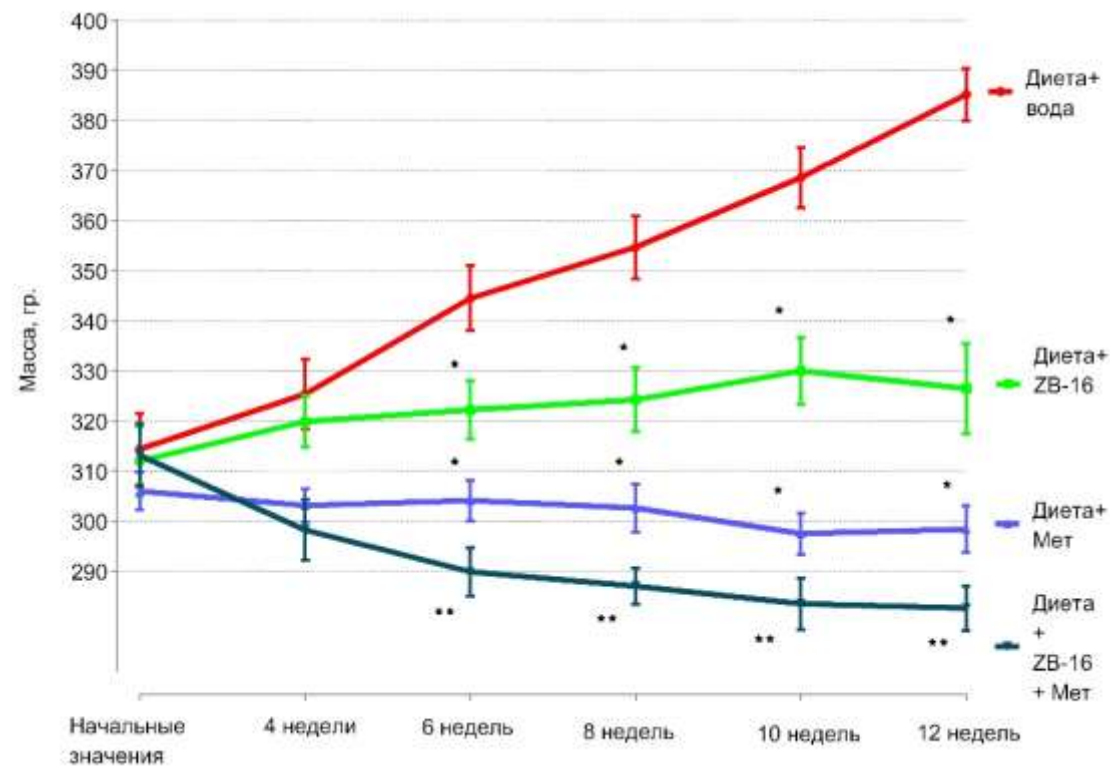
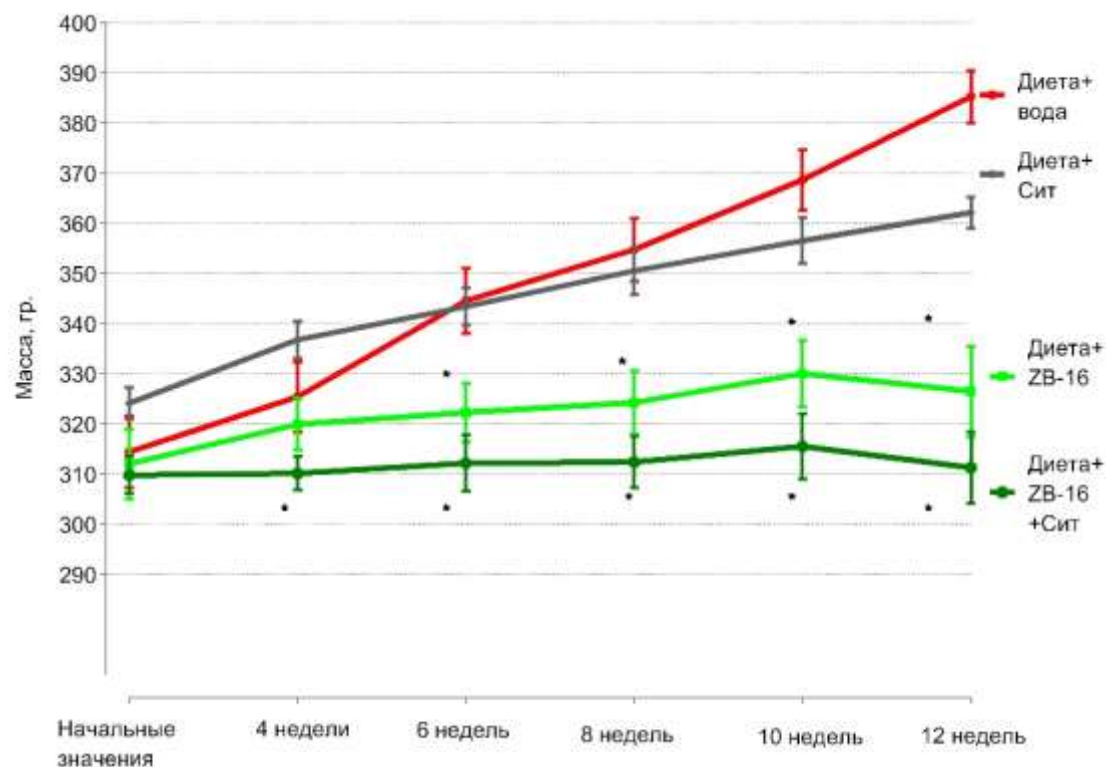
Площадь инсулин-позитивных
эндокринных клеток мкм²

Относительная площадь инсулин-
положительных эндокринных клеток в %

Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA et al
(2017) ZB-16, a Novel GPR119 Agonist, Relieves
the Severity of Streptozotocin–Nicotinamide-
Induced Diabetes in Rats. Front. Endocrinol.
8:152. doi: 10.3389/fendo.2017.00152



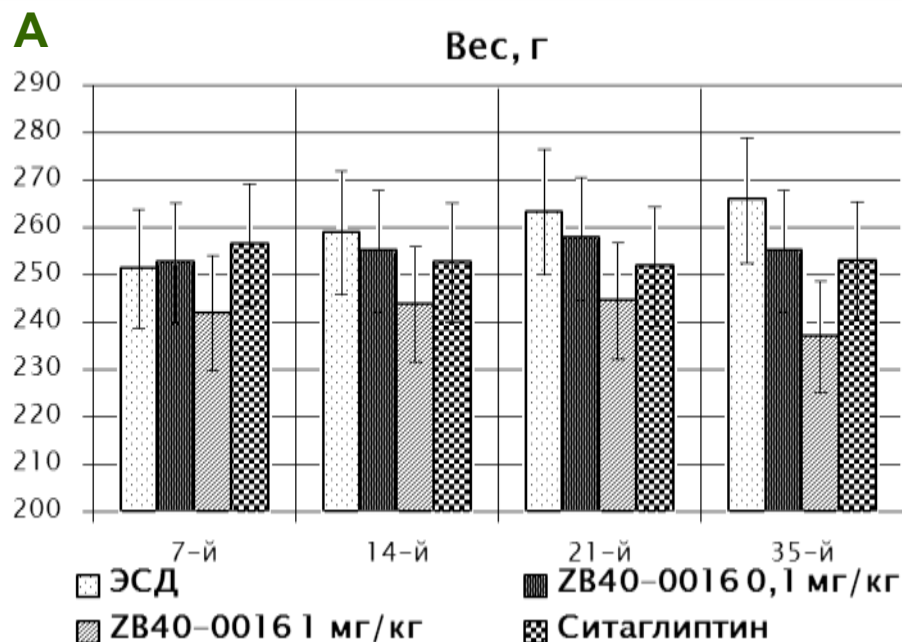
Влияние Дипиарона (ZB-16) и его комбинаций на массу тела животных, содержащихся в течение 12 недель в условиях высококалорийной жировой диеты



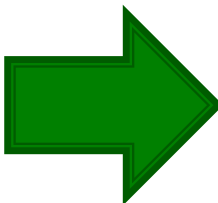
На фоне применения исследуемого соединения в дозе 1 мг/кг, а также его комбинаций с ситаглиптином и метформином отмечалось снижение массы тела животных



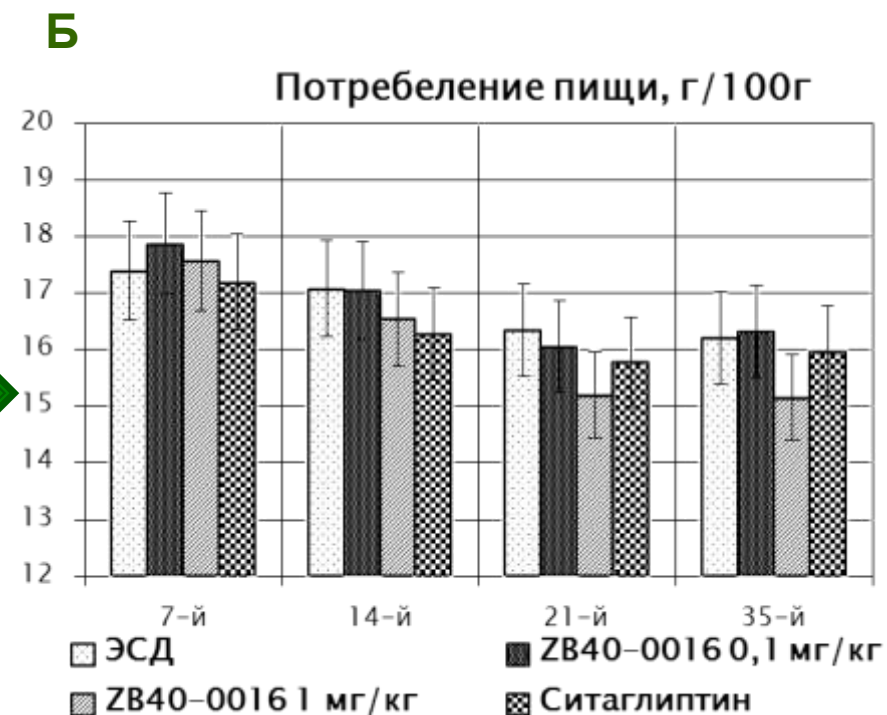
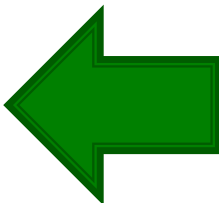
Динамика веса (А) и потребления пищи (Б) животными с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа

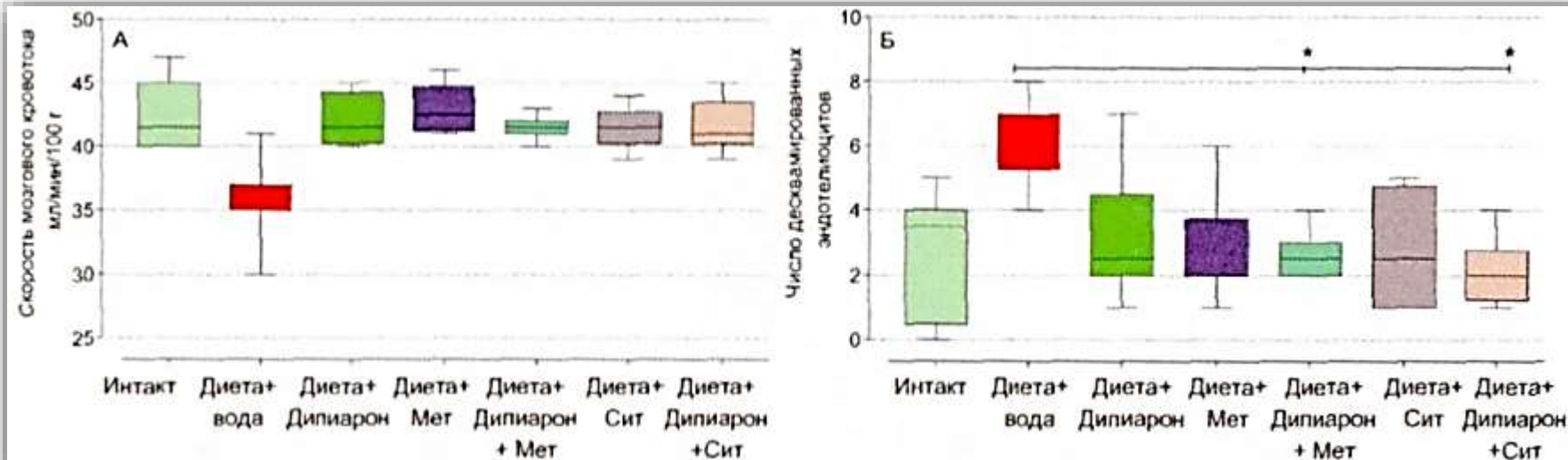


На фоне применения исследуемого соединения наблюдается снижение потребления пищи животными

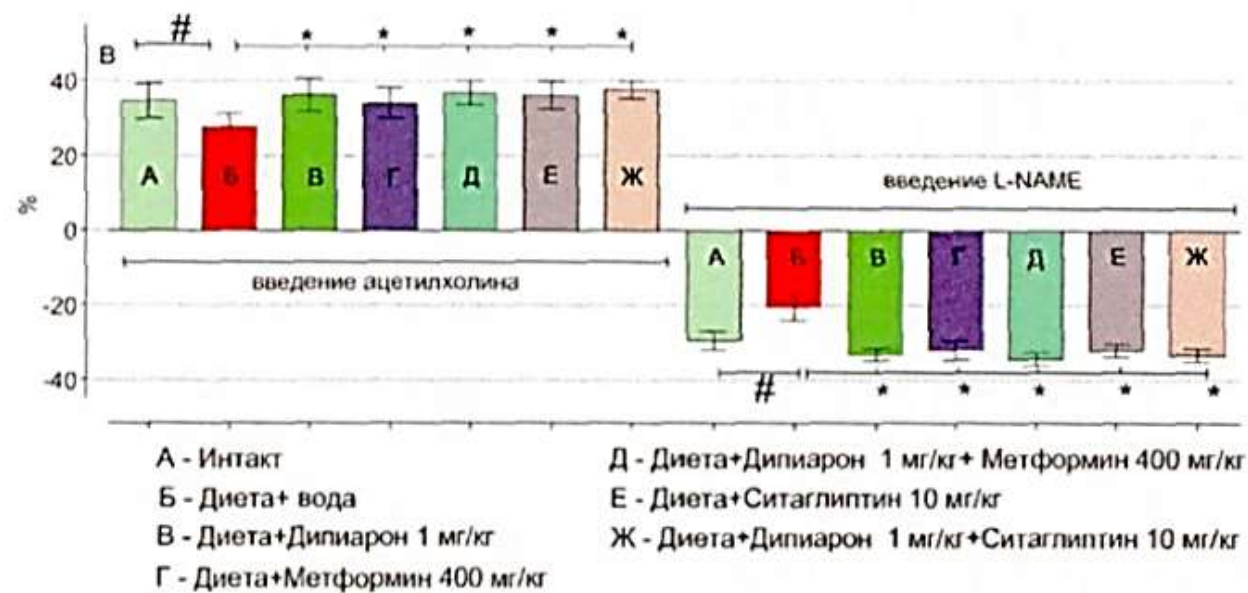


На фоне применения исследуемого соединения в дозе 1 мг/кг отмечалось снижение массы тела животных и снижение потребления пищи



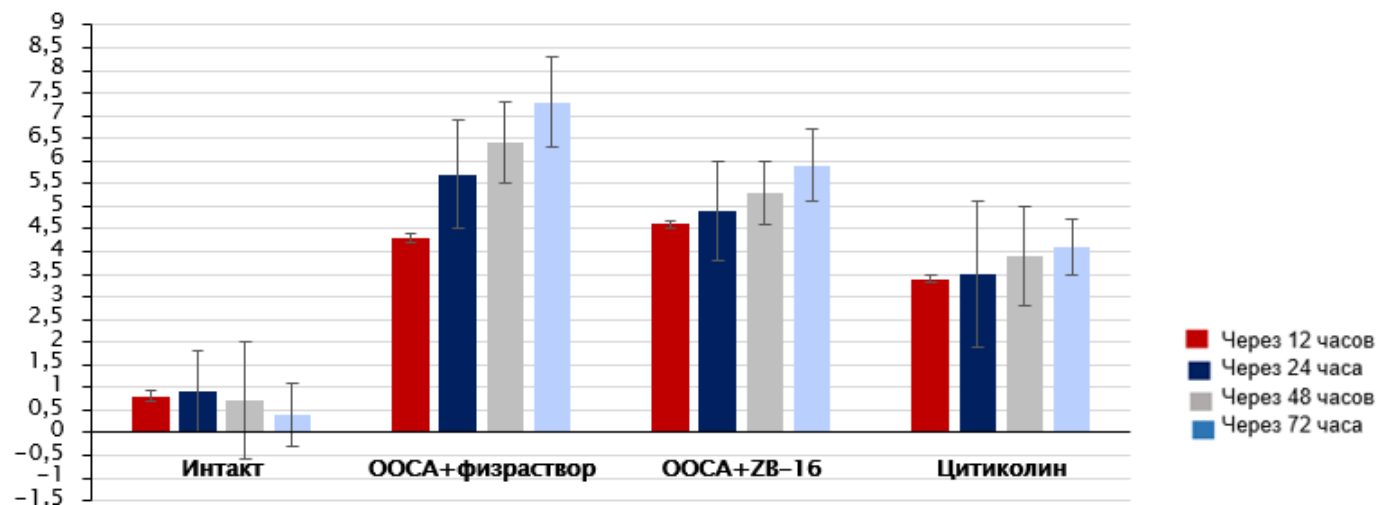


Мозговой кровотока (А), число десквамированных эндотелиоцитов (Б) и изменения мозгового кровотока при введении модификаторов синтеза оксида азота (В) у животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты. Примечание: # - различия достоверны по отношению к группе «Интакт» при $p < 0,05$; * - различия достоверны по отношению к группе «Диета+вода» при $p < 0,05$.

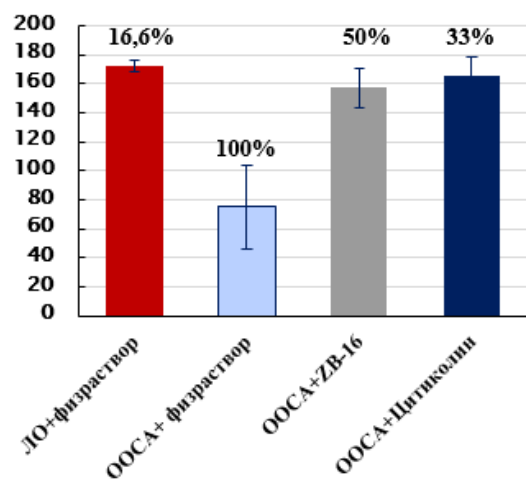




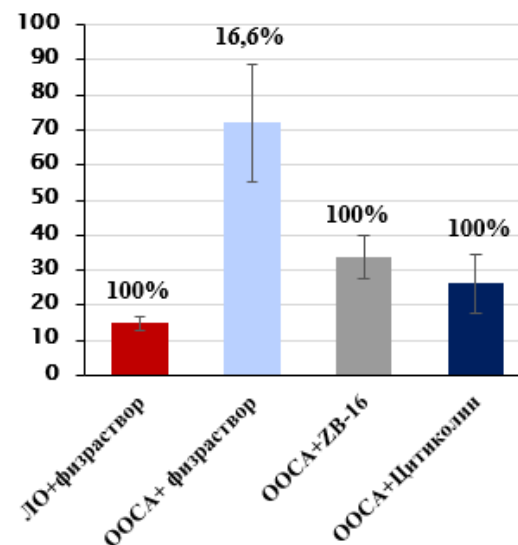
Уровень неврологического дефицита в баллах по шкале McGraw у животных с окклюзией общих сонных артерий



Латентный период захода и количество зашедших в темный отсек (в сек) через 72 часа после ООСА (УРПИ)

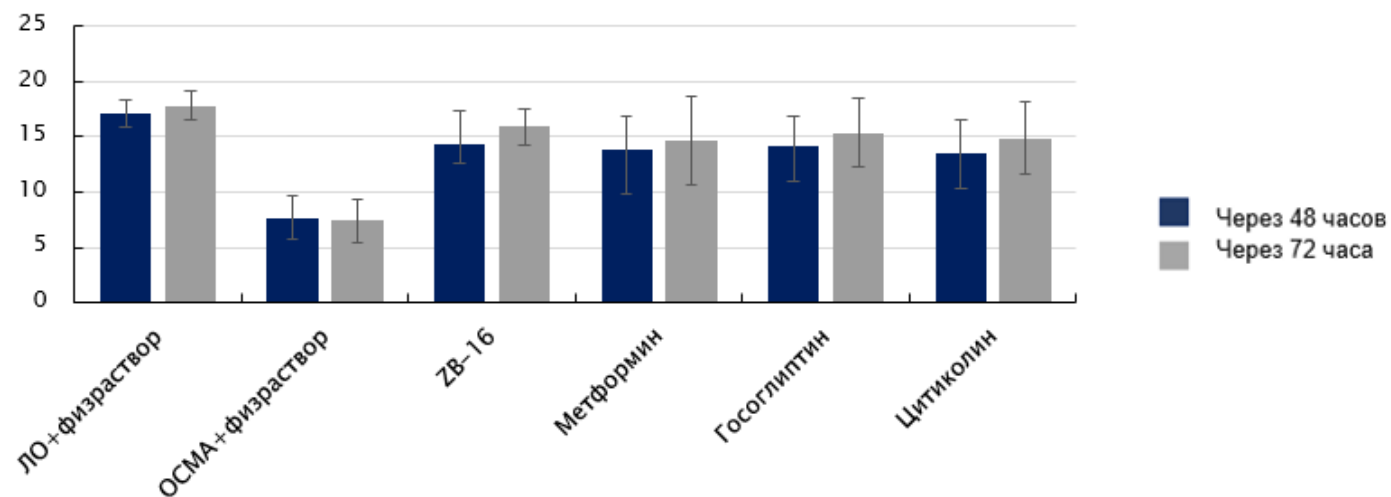


Латентный период решения задачи Экстропольяционного избавления

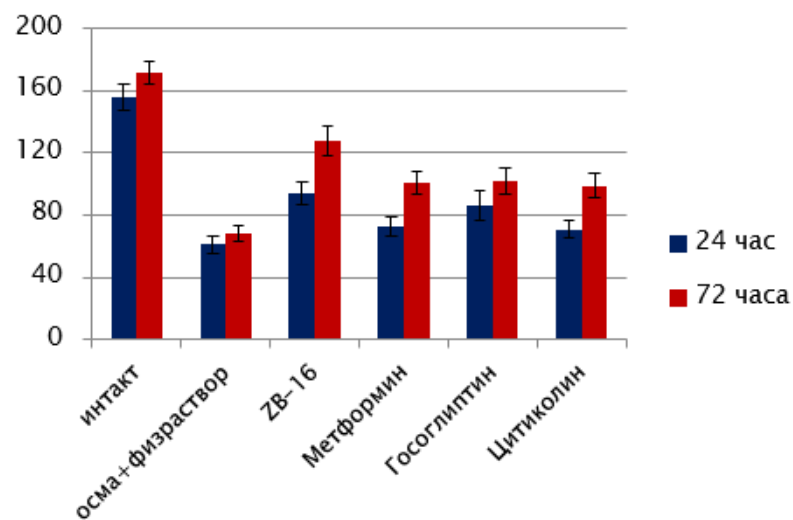




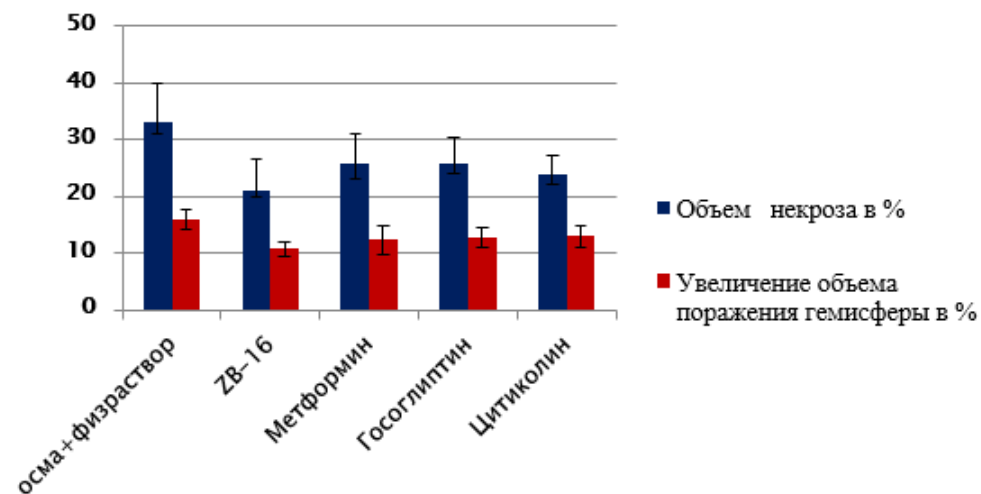
Уровень неврологического дефицита в баллах по шкале Gareta у животных с окклюзией средней мозговой артерии



Латентный период захода животных в тесте УРПИ через 72 часа после ОСМА



Объем некроза и увеличение объема пораженной гемисферы у животных с ОСМА у животных с СД в процентах





Преимущества агонистов GPR119 рецептора как новой группы сахароснижающих средств

- ▶ **Двойной механизм действия (стимуляция секреции инкретинов и инсулина)**
- ▶ **Улучшают сохранение и регенерацию β -клеток**
- ▶ **Способны снижать массу тела**
- ▶ **Высокий профиль безопасности**

Все разрабатываемые и существующие на данный момент препараты этого класса являются в основном природными или синтетическими пептидами с плохой биодоступностью и требующими инъекционного применения. Предлагаемый препарат, относится к классу синтетических малых молекул, устойчивый к агрессивному действию желудочного сока и поэтому может использоваться перорально.



Предполагаемые области применения дипиарона (агониста GPR-119):

- **Эндокринология**
- **Внутренние болезни**

Предполагаемые показания применению:

- **комплексная терапия сахарного диабета 2 типа**
- **метаболический синдром**
- **ожирение(преддиабет)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАЗРЕШЕНИЕ № 289

**на проведение клинических исследований
от 01 июля 2026 г.**

Настоящим разрешается проведение клинических исследований

Диппарон

(наименование лекарственного препарата)

Организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:

разработчик лекарственного препарата ООО «Диппарон», Россия, 121205, г. Москва, Большой б-р, д. 42, стр. 1, кв. 149/9.

Лекарственная форма и дозировка лекарственного препарата для медицинского применения: капсулы, 10 мг, 50 мг.

Наименование протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: № DPRN-02-DM «Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое с подбором доз исследование безопасности и эффективности лекарственного препарата Диппарон (ZB40-0016), капсулы (ООО «Диппарон», Россия) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа».

Цель клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Диппарон у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Сроки проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: с 01.07.2026 по 31.12.2027 г.

Количество пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения: 308 пациентов (из них рандомизированных 268).

014006



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие рецептора GPR119, определение его локализации и изучение функций явилось стимулом к поиску синтетических агонистов с целью создания на их основе нового класса гипогликемических лекарственных средств с оригинальным спектром фармакологического действия.

Применение агонистов GPR119 представляет собой новый подход к инкретиновой терапии пациентов с СД2, увеличивающий глюкозозависимую секрецию инсулина посредством двух дополнительных механизмов: непосредственно действием на β -клетки и опосредованно через повышение секреции инкретинов (ГПП-1 и ГИП), снижение аппетита и массы тела, отсутствие риска развития гипогликемии при их применении.

Совместное введение агониста GPR119 и ингибитора ДПП-4 (с механизмом защиты секретируемого ГПП-1) открывает новые пути комбинированной терапии СД2.

Коллектив, принявший участие в разработке дипиарона:

Иващенко А.А. – доктор технических наук, профессор РАН, председатель совета директоров группы компаний «Химрар»;

Шафеев М.А - профессор РАН;

Карапетьян Р.Н. – ст. научный сотрудник.

Фармакологи:

Тюренков И.Н – профессор, ЗДН, ЗРВШ, член кор. РАН, руководитель проекта;

Смирнов А. В. – профессор, ответственный исполнитель;

Бугаева Л. И. – профессор;

Смирнова Л. А. – профессор;

Снигур Г. Л. – профессор;

Волотова Е. В. – доктор медицинских наук;

Куркин Д.Н. – доцент;

Бакулин Д. А. – доцент.

Разработчики лекарственной формы:

Степанова Э. Ф. – доктор фармацевтических наук, профессор;

Шевченко А. М. – доктор фармацевтических наук.

Финансовое обеспечение клинических исследований: Юникорн Кэпитал Партнерс

Виноградов А.А. – управляющий, генеральный директор;

Голуб О.С. – директор проектной компании;

Неменов Д.Г. – консультант по КИ.



**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!**