

Шиманская П. Е.

ВИДЫ ИНСУЛИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Научные руководители: ассист. Реуцкая Ж. И., ассист. Акуневич А. А.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Сахарный диабет 1 типа является распространённым хроническим заболеванием детского возраста с ежегодным приростом заболеваемости на 3–5%. При заболевании данного типа снижена продукция эндогенного инсулина по причине разрушения β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Для того чтобы корректировать дефицит эндогенного инсулина проводят заместительную инсулинотерапию.

Цель работы — описать виды инсулиновых препаратов во взаимосвязи с их аминокислотным строением и выделить среди них наиболее эффективно применяемые в детской гормонотерапии сахарного диабета 1 типа.

Эндогенный инсулин синтезируется и запасается в клетках поджелудочной железы в виде гексамеров, что позволяет молекуле оставаться стабильной и распадаться на отдельные мономеры, проявляющие биологическую активность. Инсулины быстрого действия (инсулин аспарт, лизпро, глулизин) являются модифицированными формами нативного инсулина с внесёнными в его структуру аминокислотными заменами, которые влияют на процессы самоассоциации молекул инсулина и делают его олигомеры менее стабильными, позволяя им распадаться вскоре после инъекции. Инсулин лизпро синтезируют путём взаимозамены положения аминокислотных остатков пролина и лизина в 28-ом и 29-ом положениях В-цепи, а инсулин аспарт — заменой аминокислотного остатка пролина в 28-м положении на остаток аспарагина. Инсулин средней продолжительности действия (инсулин NPH от англ. «Neutral Protamine Hagedorn» — нейтральный протамин Хагедорна) синтезирован путём добавления белка протамина и цинка в молекулу нативного инсулина, что приводит к снижению его растворимости в месте введения за счёт образования преципитатов. К инсулинам длительного действия относятся инсулин гларгин и детемир. Инсулин гларгин получен за счёт замены аминокислотного остатка аспарагина на глицин в 21-м положении А-цепи и добавления двух аминокислотных остатков аргинина к концевой аминокислоте в В-цепи. В результате этого рН раствора инсулина повышается с 4,0 до 7,4 в месте его инъекции в подкожно-жировую клетчатку, что вызывает формирование преципитатов из микрокристаллов в месте инъекции, стабилизации естественной структуры гексамеров и медленному и стабильному высвобождению его мономеров в кровь. Инсулин детемир в своей структуре имеет боковую цепь жирной кислоты, что способствует его связыванию с альбумином и таким образом — пролонгированию его действия. Инсулин сверхдлительного действия (инсулин деглудек) образуется делецией аминокислотного остатка треонина в В-цепи нативного инсулина. В результате подкожной инъекции формируются стабильные растворимые мультигексамеры, которые создают депо инсулина в подкожно-жировой ткани.

Основными препаратами, применяемыми против сахарного диабета в педиатрии, являются инсулины ультракороткого действия — инсулин лизпро и аспарт. Действие данных инсулинов развивается через 5–15 минут после приёма, максимальный эффект наблюдается спустя 1 час, общая длительность действия — от 3 до 4 часов. Как правило, дети нуждаются в большей дозировке препарата инсулина на 1 кг массы чем взрослые. Доза вводимого инсулина зависит от возраста и длительности заболевания, а в основе её расчёта лежит частый мониторинг уровня глюкозы, ожидаемое потребления углеводов и уровень физической активности.

Таким образом, инсулинотерапия в детском возрасте должна осуществляться только человеческими генно-инженерными препаратами инсулина, что связано с их минимальной иммуногенностью и контролируемым периодом действия. Внесение аминокислотных замен в нативную последовательность инсулина в положениях, влияющих на процессы самоассоциации его молекул в олигомеры, позволяет создавать лекарственные формы с хорошо контролируемым периодом фармакологической активности.