





# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

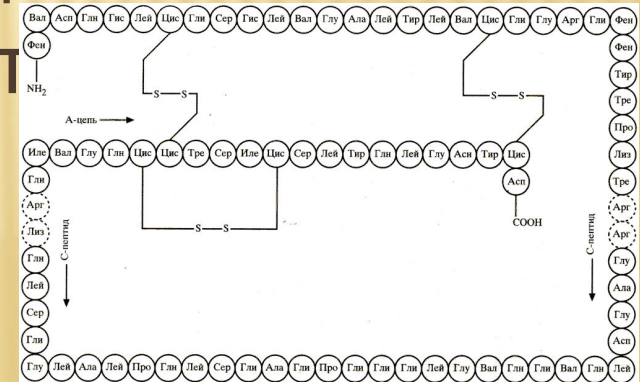
- В 1900 году Л.В. Соболев доказал, что островки Лангерганса поджелудочной железы являются местом образования вещества , регулирующего углеводный обмен в организме. В 1921 году Ф.Батинг и Бест получили экстракт из островковой ткани поджелудочной железы, содержащей инсулин . В 1955 году Сенгер изучил аминокислотную последовательность и установил структуру инсулина крупного рогатого скота и свиней.





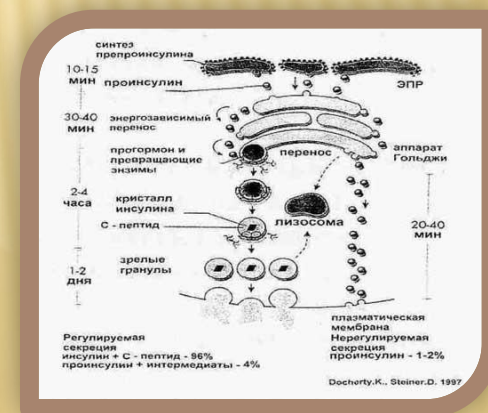
# СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ

- Относительная молекулярная масса мономера инсулина - ок.6000. Молекула инсулина содержит 51 аминокислоту и состоит из двух цепей; цепь с N-концевым глицином называется А-цепью и состоит из 21 аминокислоты, вторая-В-цепь – состоит из 30 аминокислот



# БИОСИНТЕЗ ИНСУЛИНА

- Инсулин синтезируется в базофильных инссулоцитах островков Лангерганса поджелудочной железы из своего предшественника – проинсулина . Проинсулин-одноцепочный полипептид с относительной молекулярной массой около 10000, содержит более 80 аминокислот.





# МЕТАБОЛИЗМ ИНСУЛИНА

---

- При выходе в русло крови часть инсулина образует комплексы с белками плазмы крови- так называемый связанный инсулин, другая часть остается в форме свободного инсулина. Свободный инсулин реагирует с антителами к кристаллическому инсулину, стимулирует поглощение глюкозы мышечной и в какой-то степени жировой тканью. Благодаря процессам связывания инсулина с белками сыворотки крови обеспечивается его доставка к тканям. Кроме того, связанный инсулин является как бы формой хранения гормона в крови и создает резерв активного инсулина в русле крови.
- Существует несколько инсулиниактивирующих и инсулиндеградирующих ферментных систем, участвующих в метаболизме инсулина. К ним относятся инсулиниактивирующая ферментная система( протеиндисульфидная редуктаза ) и инсулиндеградирующая ферментная система, которая представлена тремя типами протеолитических ферментов. В результате действия протеиндисульфидной редуктазы происходит восстановление S-S-мостиков и образование А- и В-цепей инсулина с последующим протеолизом их до отдельных пептидов и аминокислот. Помимо печени, метаболизм инсулина происходит в мышечной и жировой тканях, почках, в плаценте. Скорость процессов метаболизма может служить контролем за уровнем активного инсулина и играет большую роль в патогенезе сахарного диабета. Период биологического полураспада инсулина человека – около 30 минут.

# БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

---

- Инсулин является универсальным анаболическим гормоном. Один из наиболее ярких эффектов инсулина - его гипогликемическое действие. Инсулин оказывает влияние на все виды обмена веществ: стимулирует транспорт веществ через клеточные мембраны, способствует утилизации глюкозы и образованию гликогена, ингибирует глюконеогенез, тормозит липолиз и активирует липогенез, повышает интенсивность синтеза белка. Инсулин необходим для роста и развития организма (действует в синергизме с соматотропным гормоном гипофиза).



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНСУЛИНА

---

Инсулин является специфическим противодиабетическим средством и применяется в основном при сахарном диабете; абсолютным показанием является наличие кетоацидоза и диабетической комы. Выбор препарата и его дозировка зависят от формы и тяжести течения болезни, возраста и общего состояния больного. Подбор доз и лечение инсулином проводится под контролем содержания сахара в крови и в моче и наблюдением за состоянием больного. Передозировка инсулина грозит резким падением содержания сахара в крови, гипогликемической комой.

# ИНСУЛИН

Инсулин (м.м. 5,7 кДа) образован двумя полипептидными цепями, содержащими 51 аминокислотный остаток: А-цепь состоит из 21 аминокислоты, В-цепь образована 30 аминокислотами.

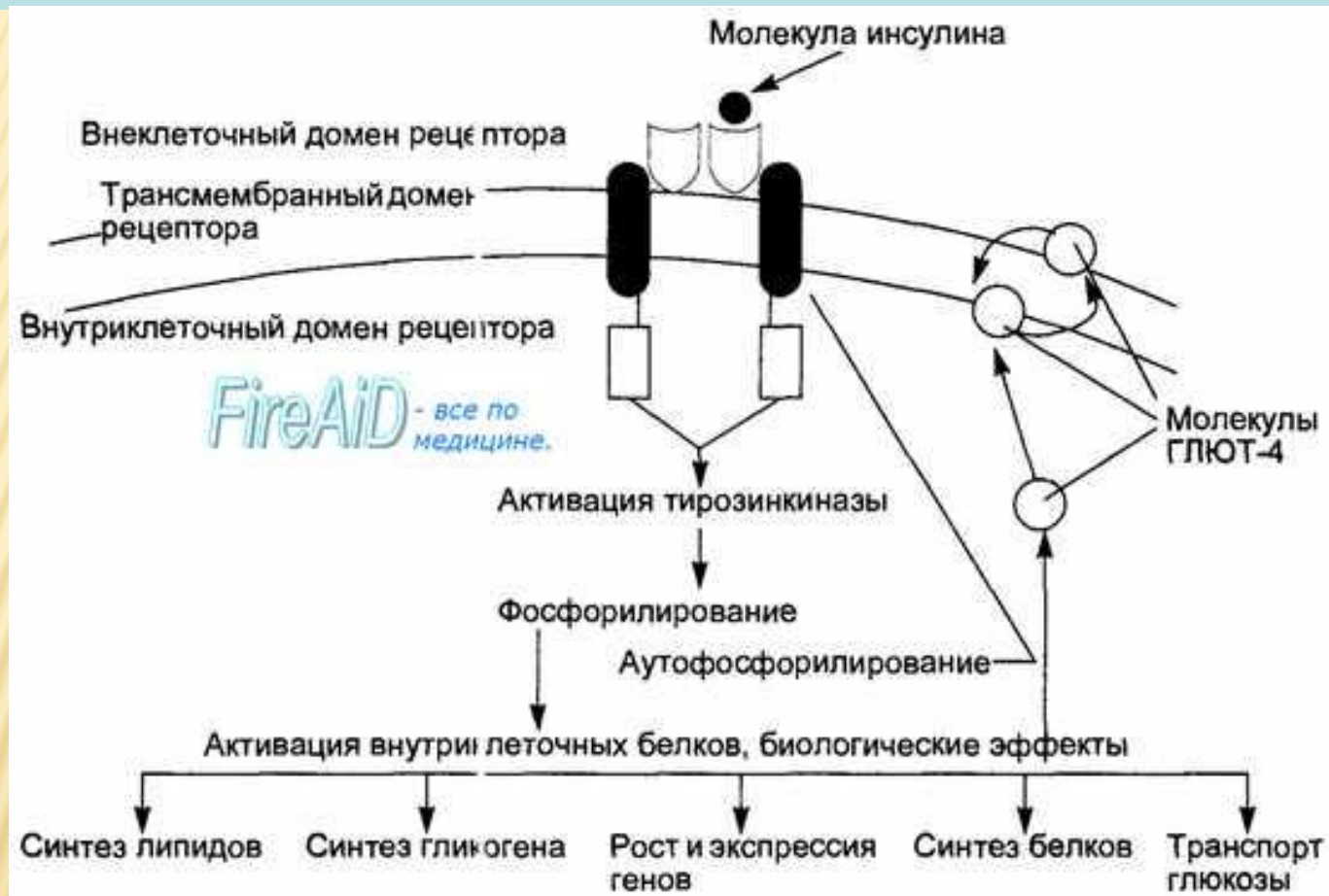
Полипептидные цепи соединяются двумя дисульфидными мостиками через цистеин, третья дисульфидная связь расположена в А-цепи. Образуется из проинсулина путем удаления внутреннего пептидного сегмента.



- **Инсулин** (от лат. *insula* — остров) — гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы.
- Основные мишени – мышцы, печень, жировая ткань, фибробласты, лимфоциты
- Секрецию инсулина усиливают:
  - Повышение содержания глюкозы в крови
  - Глюкагон, секретин, холецистокинин, СТГ
  - Пища, богатая белками



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА



# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

- ▣ **Все эффекты инсулина** по скорости их реализации подразделяют на 4 группы:
  - ▣ очень быстрые (через несколько секунд) — гиперполяризация мембран клеток (за исключением гепатоцитов), повышение проницаемости для глюкозы, активация Na-K-АТФазы, входа  $K^+$  и откачивания  $Na^+$ , подавление Са-насоса и задержка  $Ca^{2+}$ ;
  - ▣ быстрые эффекты (в течение нескольких минут) — активация и торможение различных ферментов, подавляющих катаболизм и усиливающих анаболические процессы;
  - ▣ медленные процессы (в течение нескольких часов) — повышенное поглощение аминокислот, изменение синтеза РНК и белков-ферментов;
  - ▣ очень медленные эффекты (от часов до суток) — активация митогенеза и размножения клеток.



# ВАЖНЕЙШИЙ ЭФФЕКТ ИНСУЛИНА

- Увеличение в 20—50 раз транспорта глюкозы через мембраны мышечных и жировых клеток путем облегченной диффузии по градиенту концентрации с помощью чувствительных к гормону мембранных белковых переносчиков (ГЛЮТ).
- В мембранах разных видов клеток выявлены 6 типов ГЛЮТ, но только один из них — ГЛЮТ-4 является **инсулинозависимым** и находится в мембранах клеток скелетных мышц, миокарда, жировой ткани.

# ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА НА БЕЛКОВЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

## □ Белковый обмен:

- повышение проницаемости мембран для аминокислот;
- усиление синтеза мРНК;
- активация в печени синтеза аминокислот;
- повышение синтеза и подавление распада белка.

## □ Углеводный обмен:

- активация утилизации глюкозы клетками,
- усиление процессов фосфорилирования;
- подавление распада и стимуляция синтеза гликогена;
- угнетение глюконеогенеза;
- активация процессов гликолиза;
- гипогликемия



# ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

- Стимуляция синтеза свободных жирных кислот из глюкозы
- Стимуляция синтеза липопротеиновой липазы в клетках эндотелия сосудов и благодаря этому активация гидролиза связанных с липопротеинами крови триглицеридов и поступления жирных кислот в клетки жировой ткани
- Стимуляция синтеза триглицеридов
- Подавление распада жира
- Активация окисления кетоновых тел в печени.

# ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

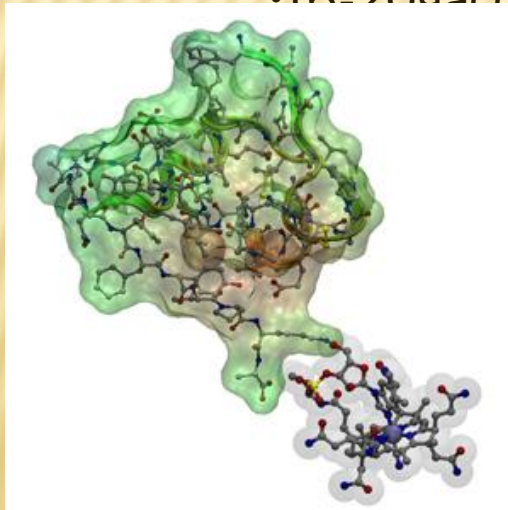
- Для медицинских целей инсулин получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота, свиней и китов. Активность инсулина определяют биологическим путем (по способности понижать содержание сахара в крови у





## • Группы препаратов

- Короткого действия
  - 6 часов
  - Инсулин свиной и КРС
- Средней продолжительности
  - 10-12 часов
  - Суспензия цинк-инсулина аморфного
- Длительного действия
  - Протамин-цинк-инсулин
  - 16-20 часов



цинк-инсулина

а

цинк-инсулина кристаллического

ОВ

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНСУЛИНА

---

Инсулин является специфическим противодиабетическим средством и применяется в основном при сахарном диабете; абсолютным показанием является наличие кетоацидоза и диабетической комы. Выбор препарата и его дозировка зависят от формы и тяжести течения болезни, возраста и общего состояния больного. Подбор доз и лечение инсулином проводится под контролем содержания сахара в крови и в моче и наблюдением за состоянием больного. Передозировка инсулина грозит резким падением содержания сахара в крови, гипогликемической комой.



# ИНСУЛИНЫ

**Инсулины короткого действия (начало действия обычно через 30-60 мин; максимум действия через 2-4 ч; продолжительность действия до 6-8 ч):**

- ❖ инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) (Актрапид НМ, Гансулин Р, Ринсулин Р, Хумулин Регулар);
- ❖ инсулин растворимый (человеческий полусинтетический) (Баюгулин Р, Хумодар Р);
- ❖ инсулин растворимый (самой монокомпонентный) (Актрапид МС, Монодар, Моносунсулин МК).

**Инсулины ультракороткого действия (гипогликемический эффект развивается через 10-20 мин после п/к введения, пик действия достигается в среднем через 1-3 ч, длительность действия составляет 3-5 ч):**

- ❖ инсулин лизаро (Хумалог);
- ❖ инсулин аспарт (НовоРapid ПенФилл, НовоРapid ФлексПен);
- ❖ инсулин глулизин (Алидра).

**Препараты инсулина комбинированного действия (бифазные препараты) (гипогликемический эффект начинается через 30 мин после п/к введения, достигает максимума через 2-8 ч и продолжается до 18-20 ч):**

- ❖ инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический) (Баюгулин 70/30, Хумодар К25);
- ❖ инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный) (Гансулин 30Р, Гансулин М 30, Инсулин Комб 25 ГТ, Миктард 30 НМ, Хумулин М3);
- ❖ инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс 30 ПенФилл, НовоМикс 30 ФлексПен).

**Препараты инсулина пролонгированного действия включают в себя препараты средней продолжительности действия и препараты длительного действия.**

**Инсулины средней длительности действия (начало через 1,5-2 ч; пик спустя 3-12 ч; продолжительность 8-12 ч):**

- ❖ инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) (Баюгулин К, Гансулин К, Гансулин К, Инсулин Базал ГТ, Инсулин НПХ, Протафан НМ, Ринсулин НПХ, Хумулин НПХ);
- ❖ инсулин-изофан (человеческий полусинтетический) (Баюгулин К, Хумодар К);
- ❖ инсулин-изофан (самой монокомпонентный) (Монодар Б, Протафан МС);
- ❖ инсулин-цинк суспензия составная (Монотард МС).

**Инсулины длительного действия (начало через 4-8 ч; пик спустя 8-18 ч; общая продолжительность 20-30 ч):**

- ❖ инсулин гларгин (Лантус);
- ❖ инсулин детемир (Левемир ПенФилл, Левемир ФлексПен).