



Крім гепатопротекції, кардіопротекторна дія Біциклолу при цукровому діабеті

Арун Самідурай¹ · Ракеш К. Кукрея¹

Прийнято: 28 листопада 2023

© Автор(и), за ексклюзивною ліцензією Springer Science+Business Media, LLC, частина Springer Nature 2023

Цукровий діабет та ожиріння є двома основними факторами ризику, що сприяють виникненню кардіоміопатій, таких як фіброз серця, атеросклероз, гіпертрофія та серцева недостатність [1]. Серцеві захворювання, пов'язані з діабетом, разом називаються діабетичними кардіоміопатіями (ДКМП) [2].

ДКМП є хронічним мультифакторіальним захворюванням, що характеризується метаболічними порушеннями, які разом із субклітинними аномаліями локально проявляються швидким запаленням, інтерстиціальним фіброзом, оксидативним стресом, стресом ендоплазматичного ретикулуму, мітохондріальною дисфункцією та апоптозом [3]. Порушення функції мітохондрій відбувається в результаті окисного стресу, зумовленого активними формами кисню.

Накопичення (АФК) [3] стимулює прозапальні транскрипційні фактори, які беруть участь у загостренні процесу на всіх стадіях ДКМП, включаючи гіпертрофію серця, фіброз, апоптоз кардіоміоцитів і скоротливу дисфункцію, що в кінцевому підсумку призводить до більш важких проявів серцевої недостатності. Гіпертрофія серця часто пов'язана з несприятливими змінами складу позаклітинного матриксу та фіброзом, що виникає внаслідок взаємодії кількох сигнальних шляхів трансдукції, таких як кальциневрин, NFAT (Т-клітини, активовані ядерним фактором), сімейство цитокінів інтерлейкіну (IL6)-6, PI3K (фосфатиділінозитол-3-кіназа)/АКТ, ERK 1/2 (регулюється позаклітинною сигналізацією) кіназа 1/2), JNK (N-кінцева кіназа c-Jun) і MARK p 38 (мітоген-активовані протеїнкінази), оксид азоту, TNF- α (фактор некрозу пухлини- α), PPAR

(рецептори, що активують проліфератори пероксисом), а також фосфоліпази C і JAK. STAT (янус-кіназа/перетворювач сигналу та активатор транскрипційного білка).

Ці процеси в кінцевому підсумку призводять до активації сусідніх ранніх генів (c-Jun, c-Fos, c-Myc) і генів плода (передсердний натрійуретичний фактор [ANF], важкий β -міозинланцюг [β -МНС] і скелетний α -актин), які вважаються гіпертрофічними маркерами [4]. Незважаючи на значні дослідницькі зусилля, спрямовані на усунення ускладнень, На сьогоднішній день основний патологічний механізм, що призводить до серцевої недостатності, до кінця не вивчений. Як наслідок, не існує ефективних стратегій лікування ДКМП. Запалення у осіб з ожирінням і цукровим діабетом наростає як снігова куля, приводячи до серцево-судинних захворювань, а також посилює важкі наслідки інфаркту міокарда (ІМ) [4, 5].

Останнім часом виявлено несприятливий вплив запалення на серце, оскільки вони стали основною мішенню терапії серцево-судинних захворювань [6]. Мітоген-активована протеїнкіназа (МАРК) та сигнальні шляхи ядерного фактора-кВ (NF-кВ) є важливим регуляторним механізмом, що бере участь в активації запалення, і їх інгібування було успішним у зменшенні пошкодження серцевого м'яза при ожирінні та діабеті [7]. Запальні реакції після пошкодження ішемічної реперфузії (ІМ) відіграють вирішальну роль у визначенні розміру ІМ та ступеня ремоделювання лівого шлуночка та ймовірності серцевої недостатності [8].

Біциклол (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-біс(метилendioкси)-2-гідроксиметил-2'-метокси-карбонілбіфеніл). Синтезоване виробництво.

Це препарат традиційної китайської медицини з лимонника китайського з емпіричною формулою C₁₉H₁₈O₉. Біциклол широко використовується в Китаї як протигепатитний препарат при хронічних гепатитах В і С [9]. Цей препарат має протизапальну дію, а також видаляє активні форми кисню (АФК) і захищає мітохондрії [9]. Сприятливий вплив біциклолу на його антибротичний та антиоксидантний потенціал на здоров'я печінки опосередкований активацією протеїнкінази АМФ та інгібуванням сигнального шляху MARK у печінці. Біциклол схвалений. Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Китаю у 2004 році за його гепатопротекторні та протизапальні властивості [10].

Нещодавно Zhang et al. [11] і Chen et al. [12] продемонстрували кардіопротекторний ефект Вісусол при цукровому діабеті. Дієта з високим вмістом жирів викликала ожиріння у мишей. Zhang et al. використовували встановлену мишачу модель цукрового діабету I типу (ЦД1) шляхом ін'єкції стрептозотоцину (ЗПСШ), тоді як Chen et al. використовували мишачу модель ожиріння, викликаного дієтою з високим вмістом жирів (HFD) у своєму дослідженні.

Лікування Біциклолом покращувало роботу серця, що також було пов'язано з пригніченням фіброзу. Запалення та гіпертрофія в обох моделях (тобто СТЗ-індукований діабет та HFD-індуковане ожиріння). Ці дослідження свідчать про потенційні терапевтичні ефекти Біциколу для кардіопротекції при цукровому діабеті.

Фактор транскрипції NF-κB є важливим медіатором запальних реакцій та індукує експресію різних прозапальних генів, включаючи цитокіни, такі як IL-6, IL1 β та TNF, α відіграють важливу роль у серцево-судинних захворюваннях. Метаболічні порушення, такі як цукровий діабет та ожиріння, характеризуються вираженою активацією запалення, яке може бути летальним результатом під час ІМ. Zhang et al. [11] та Chen et al. [12] продемонстрували, що шляхи MARK та NF-κB були активними при лікуванні діабету, ожиріння та

біциклолу, зменшували експресію маркерів запалення, таких як IL6, IL1 β та TNF α, а також притупляли активацію сигналів MARK та NF-κB. Подальше лікування біциклолом пригнічувало перенесення ядер р65, зменшуючи фосфорилування білків P38, JNK і ERK, ключового учасника процесу запалення при цукровому діабеті.

Еритроїдний асоційований ядерний фактор 2 Фактор 2 (Nrf2) Фактор транскрипції, який відіграє ключову роль у регуляції антиоксидантних та детоксикаційних реакцій. Він має вирішальне значення для стійкості клітин до окисного стресу та активує кілька антиоксидантних ферментів у серці, включаючи гемоксигеназу-1. (NO-1). Як показано на рис. Як показано на рис.1, активація шляху Nrf-2/NO1 пом'якшує надмірний АФК при ДКМП, а також регулює ключові компоненти запалення [13]. Показано, що порушення регуляції шляху Nrf-2/NO1 сприяє пошкодженню I/R та серцевій недостатності при ДКМП [13]. Цікаво, що Zhang et al. показали, що біциклол індукує білок Nrf2 і його антиоксидантний фермент, що знаходиться нижче за течією NO1 у мишей з ЦД 1-го типу. Стійке підвищення рівня цукру в крові сприяє структурним змінам і стійкому ремоделюванню серця, що призводить до серцевого фіброзу [14].

Біциклол послаблював фіброз і гіпертрофію міокарда у мишей з ожирінням, викликаним дієтою з високим вмістом жирів. Антигіпертрофічний ефект біциклолу у мишей з HFD був пов'язаний зі зниженням рівнів експресії β-МунС, COL-1, TGF β 1 та ANP як на рівні мРНК, так і на рівні білка. Таким чином, дані, представлені на основі двох незалежних мишачих моделей діабету та ожиріння [11, 12], свідчать про те, що біциклол може пригнічувати запалення та полегшувати серцевий фіброз і гіпертрофію, впливати на MARK і шляхи NF-κB.

Подальша валідація цих досліджень потребує розширення клінічного застосування біциклолу за межі гепатопротекції у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом.

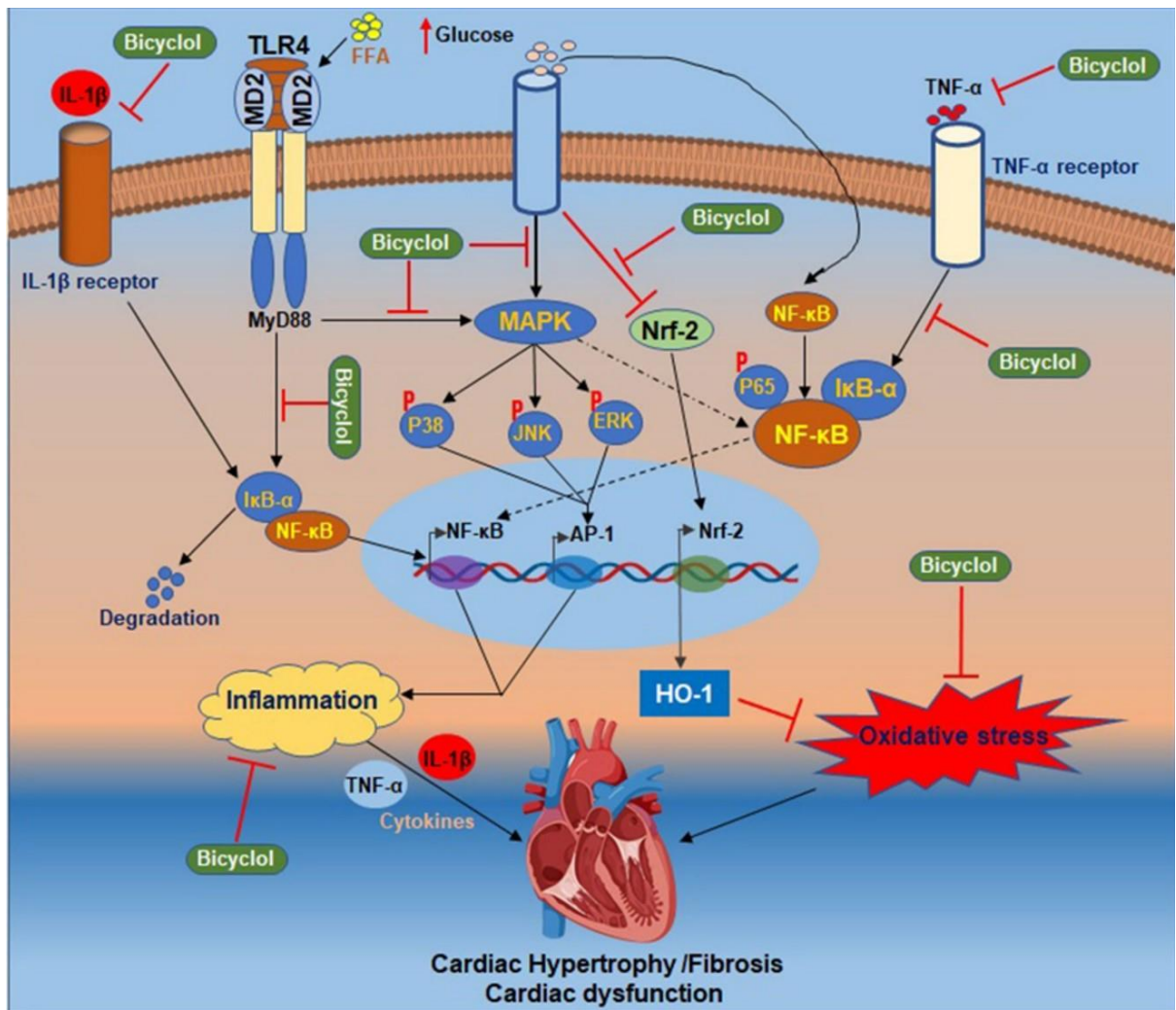


Рис. 1. Потенційні кардіопротекторні механізми біциклолу у хворих на цукровий діабет та кардіоміопатію. Підвищення рівня глюкози в крові або вільних жирних кислот у діабетичному серці сприяє ремоделюванню серця, що призводить до гіпертрофії та серцевої дисфункції. Інгібування запальних реакцій біциклолом шляхом інгібування MAPK (p38, JNK, ERK) та транскрипційних факторів, включаючи NF-κB, AP-1, може призвести до ослаблення гіпертрофії та покращення серцевої функції у діабетиків Кардіоміопатія. Зв'язування надмірної кількості ВЖК з TLR4 у пацієнтів з ожирінням активує NF-κB і сприяє запаленню (див. текст для більш детальної інформації). Скорочення: Toll-подібний рецептор 4; Вільна жирна кислота; Фактор некрозу пухлини альфа; Гемоксигеназа-1-Гемоксигеназа-1

Література

1. Піче М.Е., Черноф А., Депре Дж.П. Фенотипи ожиріння, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання. *Circ Res.* 2020; 126:1477–500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>.
2. Данлей С.М., Гіверц М.М., Агілар Д., Аллен Л.А., Чан М., Десаї А.С., Десвал А., Діксон В.В., Косібород М.Н., Лекевич К.Л., Маккой Р.Г., Менц Р.Дж., Піна І.Л., Серце Американської кардіологічної асоціації, Ф.; Комітет з трансплантації Ради з клінічних питань, К.; Рада на, В.; Інсульт, Н.; Товариство серцевої недостатності, А. Цукровий діабет 2 типу та серцева недостатність: наукова заява Американської кардіологічної асоціації та Товариства серцевої недостатності Америки: Ця заява не є оновленням оновлення рекомендацій щодо серцевої недостатності ACC/AHA/HFSA 2017 року. *Циркуляція.* 2019; 140: E294–324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>.
3. Калудерчич Н., Ді Ліза Ф. Формування мітохондріальних АФК у патогенезі діабетичної кардіоміопатії. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00012>.
4. Онг С.Б., Ернандес-Резендіс С., Креспо-Авілан Г.Е., Мухаметшина Р.Т., Квек ХУ, Кабрера-Фуентес Х.А., Хаузенлой Д.Дж. Інфамція після гострого інфаркту міокарда: кілька гравців, динамічні ролі та нові терапевтичні можливості. *Фармакол Тер.* 2018; 186:73–87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>.
5. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Діабетична кардіоміопатія: оновлення механізмів, що сприяють цьому клінічному утворенню. *Circ Res.* 2018; 122:624–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>.

6. Ван З., Накаяма Т. Інфамация, зв'язок між ожирінням і серцево-судинними захворюваннями. *Медіатори Inflamm.* 2010; 2010:535918. <https://doi.org/10.1155/2010/535918>.
7. Муслін А.Дж. Сигналізація MAPK у здоров'ї серцево-судинної системи та захворюваннях: молекулярні механізми та терапевтичні мішені. *Клін Сі (Лонд)*. 2008; 115:203–18. <https://doi.org/10.1042/CS20070430>.
8. Вестман П.С., Ліпінський М.Дж., Люгер Д., Ваксман Р., Бонов Р.О., Ву Е., Епштейн С.Е. Інфамация як чинник несприятливого ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:2050–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.073>.
9. Чжао Т, Мао Л, Юй Цз, Хуей У, Фен Х, Ван Х, Лінь Л, Фань Х, Чень Х, Ван Б, Цао Х, Сунь С. Терапевтичний потенціал біциклолу при захворюваннях печінки: уроки синтетичного препарату на основі рослинного похідного в традиційній китайській медицині. *Ін-т Імунофармакол.* 2021; 91:107308. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308>.
10. Liu GT. Bicyclol: новий препарат для лікування хронічних вірусних гепатитів В і С. *Med Chem.* 2009; 5:29–43. <https://doi.org/10.2174/157340609787049316>.
11. Чжан Л, Ху С, Цзінь Б, Бай Б, Ляо Дж, Цзінь Л, Ван М, Чжу В, Ву Х, Чжен Л, Сюй Х, Цзян І, Ван Й, Хе Ю. Біциклол полегшує діабетичну кардіоміопатію, спричинену стрептозотоцином, пригнічуючи хронічну інфамацию та окислювальний стрес. *Препарати для серцево-судинної системи.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07426-3>.
12. Чень Ю, Лінь В, Чжун Л, Фан З, Є Б, Ван З, Чаттіпакорн Н, Хуан В, Лян Г, Ву Г. Біциклол послаблює кардіоміопатію, спричинену ожирінням, шляхом інгібування сигнальних шляхів NF-κB та MAPK. *Препарати для серцево-судинної системи.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07356-6>.
13. Чень Дж., Чжан Ц., Цай Л. Діабетична кардіоміопатія та її профілактика за допомогою nrf2: сучасний стан. *Diabetes Metab J.* 2014; 38:337–45. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.337>.
14. Руссо І, Франгоянніс Н.Г. Діабет-асоційований серцевий фроз: клітинні ефекти, молекулярні механізми та терапевтичні можливості. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 90:84–93. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.011>.