



# Помимо гепатопротекции — кардиопротекторные эффекты Бициклола при диабете

Arun Samidurai<sup>1</sup> · Rakesh C. Kukreja<sup>1</sup>

Accepted: 28 November 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023

Диабет и ожирение являются двумя основными факторами риска, способствующими кардиомиопатиям, таким как фиброз сердца, атеросклероз, гипертрофия и сердечная недостаточность [1]. Сердечные заболевания, связанные с диабетом, в совокупности называются диабетическими кардиомиопатиями (ДКМП) [2].

ДКМП — хроническое многофакторное заболевание, характеризующееся метаболическими нарушениями, которые, вместе с субклеточными аномалиями, локально проявляются быстрым воспалением, интерстициальным фиброзом, окислительным стрессом, стрессом эндоплазматического ретикулума, митохондриальной дисфункцией, и апоптозом [3]. Нарушение функции митохондрий возникает в результате окислительного стресса из-за активных форм кислорода.

Накопление (АФК) [3] стимулирует провоспалительные транскрипционные факторы, которые участвуют в усугублении процесса во всех стадиях ДКМП включая гипертрофию сердца, фиброз, апоптоз кардиомиоцитов и сократительную дисфункцию, что в конечном итоге приводит к более тяжелым проявлениям сердечной недостаточности. Сердечная гипертрофия часто связана с неблагоприятными изменениями во внеклеточном составе матрикса и фиброз, возникающий в результате взаимодействия множества путей передачи сигнала, таких как кальциневрин, NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), семейство цитокинов интерлейкина (IL)-6, PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа)/АКТ, ERK1/2 (регулируемый внеклеточными сигналами киназа 1/2), JNK (N-концевая киназа c-Jun) и MAPK p38 (митоген-активируемые протеинкиназы), оксид азота, TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), PPAR (рецепторы, активирующие пролифератор пероксисом), а также фосфолипаза С и

JAK/STAT (Янус-киназы/преобразователь сигналов и активатор транскрипционных белков).

Эти процессы в конечном итоге приводят к активации ближайших ранних генов (c-Jun, c-Fos, c-Myc) и гены плода (предсердный натрийуретический фактор [ANF], тяжелый  $\beta$ -миозинцепь [ $\beta$ -МНС] и скелетный  $\alpha$ -актин), которые считаются гипертрофическими маркерами [4]. Несмотря на значительные исследовательские усилия для устранения осложнений, связанных с ДКМП, на сегодняшний день основной патологический механизм, приводящий к сердечной недостаточности, до конца не изучен. В результате нет эффективных стратегии лечения, доступных для лечения ДКМП. Воспаление у лиц, страдающих ожирением и диабетом, нарастает снежным комом приводя к сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также усугубляет тяжелые последствия инфаркта миокарда (ИМ) [4, 5].

В последнее время выявлено неблагоприятное воздействие воспаления на сердце так как стали основной мишенью - терапия сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) и сигнальные пути ядерного фактора-кВ (NF- $\kappa$ B) являются важным регуляторным механизмом, участвующим в активации воспаления, и их ингибирование оказалось успешным в ослаблении повреждения сердечной мышцы при ожирении и диабет [7]. Воспалительные реакции после ишемически-реперфузионного (И/Р) повреждения играют решающую роль в определении размера ИМ и степень ремоделирования левого желудочка и вероятность сердечной недостаточности [8].

Бициклол (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-бис(метилendioкси)-2-гидрокси-метил-2'-метокси-карбонилбифенил). Синтезированный производ-

ный препарат традиционной китайской медицины из лимонника китайского с эмпирической формулой C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>. Бициккол широко используется в Китае как противогепатитный препарат при хронических гепатитах В и С [9]. Этот препарат оказывает противовоспалительное действие, а также удаляет реактивные виды кислорода (АФК) и защищают митохондрии [9]. Благоприятное воздействие бициклола на его противометастатический и антиоксидантный потенциал на здоровье печени, опосредовано за счет активации протеинкиназы AMP и ингибирования сигнального пути MAPK в печени. Бициккол был одобрен. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая в 2004 г за его гепатопротекторные и противовоспалительные свойства [10].

Недавно Чжан и др. [11] и Чен и др. [12] продемонстрировали кардиопротекторный эффект Бициклола при диабете. Диета с высоким содержанием жиров вызывала ожирение у мышей. Чжан и др. использовал установленная мышинная модель с сахарным диабетом I типа (СД1) путем инъекции стрептозотоцина (СТЗ), тогда как Chen et al. использовали модель мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (HFD) в их изучении.

Лечение Бициклолом улучшило функцию сердца, что также было связано с подавлением фиброза. Воспаление и гипертрофия в обеих моделях (т.е. диабет, индуцированный STZ, и ожирение, индуцированное HFD). Эти исследования предполагают потенциальные терапевтические эффекты Бициклола в кардиопротекции при диабете.

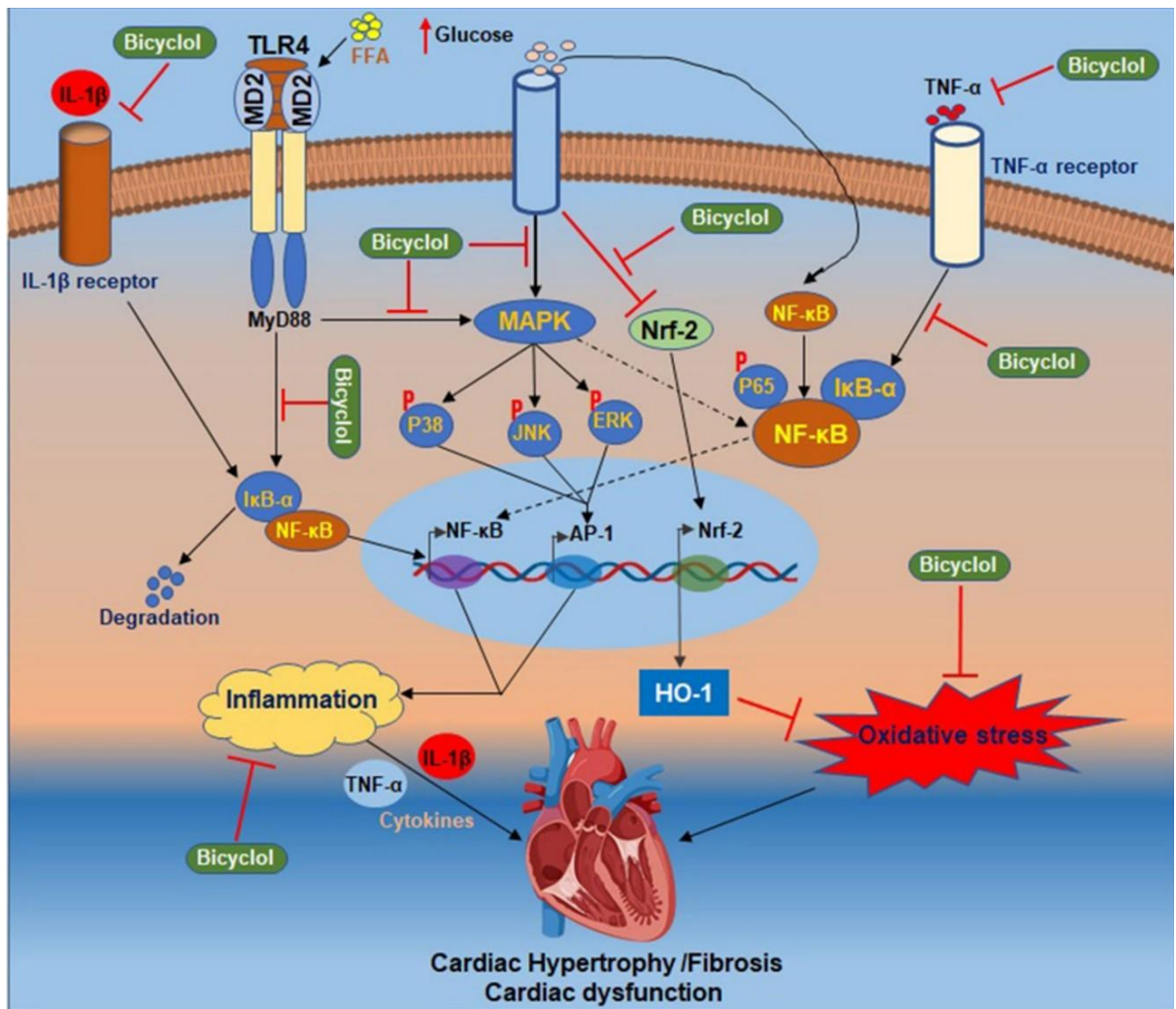
Транскрипционный фактор NF-κB является важным медиатором воспалительных реакций и индуцирует выражение различные провоспалительные гены, включая цитокины, такие как IL-6, IL-1β и TNF-α играют важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях. Метаболические нарушения, такие как диабет и ожирение характеризуются выраженной активацией воспаления, которое может быть смертельным во время ИМ. Чжан и др. [11] и Чен и др. [12] продемонстрировали, что MAPK и NF-κB пути были активны при диабете, ожирении и лечении

бициклолом снижал экспрессию воспалительных маркеров, таких как IL-6, IL-1β и TNF-α, и притуплял активацию передачи сигналов MAPK и NF-κB. Далее лечение с помощью, бициккол ингибировал ядерный перенос p65, снижение фосфорилирование белков P38, JNK и ERK — ключевого участника процесса воспаления при диабете.

Ядерный фактор, связанный с эритроидом 2, фактор 2 (Nrf2) Транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в регуляции антиоксидантные и детоксикационные реакции. Он имеет решающее значение для устойчивости клеток к окислительному стрессу и активирует несколько антиоксидантных ферментов в сердце, включая гемоксигеназу-1. (HO-1). Как показано на рис. 1, активация Nrf-2/HO-1 путь смягчает чрезмерные АФК при ДКМ, а также регулирует ключевые компоненты воспаления [13]. Было показано, что снижение регуляции пути Nrf-2/HO-1 способствует повреждению I/R и сердечная недостаточность при ДКМП [13]. Интересно, что Чжан и др. показали что бициккол индуцировал белок Nrf2 и его нижестоящий антиоксидантный фермент HO-1 у мышей с СД1. Устойчивое повышение уровня сахара в крови способствует структурному изменения и устойчивое ремоделирование сердца, что приводит к сердечный фиброз [14].

Бициккол ослаблял фиброз и гипертрофию миокарда у мышей с ожирением, вызванных диетой с высоким содержанием жиров. Антигипертрофический эффект бициклола у мышей HFD было связано со снижением уровня β-MyHC, COL-1, Экспрессия TGF-β1 и ANP как на мРНК, так и на белке уровень. Таким образом, данные, представленные на основе двух независимых мышинных моделей диабета и ожирения [11, 12] предполагает, что бициккол может подавлять воспаление и облегчать фиброз и гипертрофию сердца, воздействуя на MAPK и пути NF-κB.

Дальнейшая проверка этих исследований необходимо расширить клиническое применение бициклола за пределы гепатопротекция у пациентов с сердечно-сосудистым заболеваниями и диабетом.



**Рис. 1.** Потенциальные кардиопротекторные механизмы бициклола у больных диабетом, кардиомиопатией. Повышение уровня глюкозы в крови или свободных жирных кислот при диабетическом сердце способствует ремоделированию сердца, приводящему к гипертрофии и сердечная дисфункция. Подавление воспалительных реакций бициклолом за счет ингибирования MAPK (p38, JNK, ERK) и факторов транскрипции, включая NF- $\kappa$ B, AP-1, может привести к ослаблению гипертрофия и улучшение функции сердца при диабетической кардиомиопатии. Связывание избыточного количества ЖКК с TLR4 у субъектов с ожирением активирует NF- $\kappa$ B и способствует воспалению (более подробную информацию см. в тексте). Сокращения: Toll-подобный рецептор 4; Free fatty acid-Свободная жирная кислота; Некроз опухоли фактор альфа; Неме охугенase-1-Гемоксигеназа-1

## Литература

1. Piche ME, Tchernof A, Despres JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res.* 2020; 126:1477–500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>.
2. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, Deswal A, Dickson VV, Kosiborod MN, Lekavich CL, McCoy RG, Mentz RJ, Pina IL, American Heart Association Heart, F.; Transplantation Committee of the Council on Clinical, C.; Council on, C.; Stroke, N.; the Heart Failure Society of, A. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019; 140: e294–324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>.
3. Kaludercic N, Di Lisa F. Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00012>.
4. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, Kwok XY, Cabrera-Fuentes HA, Hausenloy DJ. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 2018; 186:73–87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>.

5. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018; 122:624–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>.
6. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:535918. <https://doi.org/10.1155/2010/535918>.
7. Muslin AJ. MAPK signalling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Clin Sci (Lond).* 2008; 115:203–18. <https://doi.org/10.1042/CS20070430>.
8. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, Waksman R, Bonow RO, Wu E, Epstein SE. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:2050–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.073>.
9. Zhao T, Mao L, Yu Z, Hui Y, Feng H, Wang X, Lin L, Fan X, Chen X, Wang B, Cao X, Sun C. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol.* 2021; 91:107308. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308>.
10. Liu GT. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. *Med Chem.* 2009;5:29–43. <https://doi.org/10.2174/157340609787049316>.
11. Zhang L, Hu C, Jin B, Bai B, Liao J, Jin L, Wang M, Zhu W, Wu X, Zheng L, Xu X, Jiang Y, Wang Y, He Y. Bicyclol alleviates streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by inhibiting chronic inflammation and oxidative stress. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07426-3>.
12. Chen Y, Lin W, Zhong L, Fang Z, Ye B, Wang Z, Chattipakorn N, Huang W, Liang G, Wu G. Bicyclol attenuates obesity-induced cardiomyopathy via inhibiting NF-kappaB and MAPK signaling pathways. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07356-6>.
13. Chen J, Zhang Z, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its prevention by nrf2: current status. *Diabetes Metab J.* 2014; 38:337–45. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.337>.
14. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 90:84–93. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.011>.