



Место берберина в терапии метаболического синдрома

Шрайнер Е. В.^{1,2,3,4}, Хавкин А. И.^{5,6}, Николайчук К. М.¹, Новикова М. Ф.¹, Веремченко А. С.¹, Левченко И. Д.¹, Вергунова Е. Е.¹, Тумас А. С.¹, Платонова П. Я.¹, Шаймарданова Д. Р.¹, Пак И. А.^{3,4}, Покушалов Е. А.^{3,4}

¹ Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

³ ГК Центр Новых медицинских технологий, (Новосибирск, Россия)

⁴ "Soloways" лаборатория (ул. Трудовая, д.3, Новосибирск, 630099, Россия)

⁵ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, д. 62, Россия, Москва, 115093)

⁶ Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (Белгород, Россия)

Для цитирования: Шрайнер Е. В. Николайчук К. М., Хавкин А. И. Пак И. А. Покушалов Е. А. Место берберина в терапии метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 95–103. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-95-103

✉ Для переписки:

Шрайнер Евгения Владимировна
sch704@icloud.com

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института

Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Новикова Мария Федоровна, студентка Медико-психологического института имени В. Зельмана

Веремченко Анастасия Сергеевна, студентка Медико-психологического института имени В. Зельмана

Левченко Ирина Дмитриевна, студентка Медико-психологического института им. В. Зельмана

Вергунова Екатерина Евгеньевна, студентка Медико-психологического института имени В. Зельмана

Тумас Артем Сергеевич, студент Медико-психологического института им. В. Зельмана

Платонова Полина Яковлевна, студентка Медико-психологического института имени В. Зельмана

Шаймарданова Диана Робертовна, студентка Института медицины и психологии имени В. Зельмана

Пак Инесса Алексеевна, д.м.н.

Покушалов Евгений Анатольевич, д.м.н.

* **Иллюстрации**
1–4 —
на цветной
вклейке
в журнал
(стр. I–III).

Резюме

В данной статье освещается фармакологическая активность берберина, а также его место в лечении эпидемии нынешнего времени – метаболического синдрома. В обзоре подробно рассмотрены молекулярные механизмы, позволяющие достичь противовоспалительного, антимикробного и антиоксидантного эффектов. Такой фармакологический профиль действия берберина позволяет ему оказывать положительное воздействие на течение ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, дислипотеинемии, микробиом кишечника, а также инсулинорезистентность. В дополнении к этому настоящая статья рассматривает основные фармакокинетические параметры и побочные эффекты химически не модифицированного берберина.

Ключевые слова: берберин, ожирение, инсулинорезистентность, микробиота, метаболический синдром

EDN: NTEPAZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-95-103>

The place of berberine in the treatment of metabolic syndrome

E.V. Shrayner^{1,2,3,4}, A.I. Khavkin^{5,6}, K.M. Nikolaychuk¹, M.F. Novikova¹, A.S. Veremenko¹, I.D. Levchenko¹, E.E. Vergunova¹, A.S. Tumas¹, P.Ya. Platonova¹, D.R. Shaimardanova¹, I.A. Pak^{3,4}, E.A. Pokushalov^{3,4}

¹ Novosibirsk State University, (1, Pirogova str., 630090, Novosibirsk, Russia)

² Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Center for New Medical Technologies, (Novosibirsk, Russia)

⁴ "Soloways" laboratory (3, Trudovaya str., Novosibirsk, 630099, Russia)

⁵ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bol'shaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

⁶ Belgorod State Research University, (Belgorod, Russia)

For citation: Shreiner E. V., Nikolaychuk K. M., Khavkin A. I., Pak I. A., Pokushalov E. A. The place of berberine in the treatment of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 95–103. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-95-103

✉ **Corresponding author:**

Evgenia V. Shrayner
sch704@icloud.com

Evgenia V. Shrayner, M. D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; researcher of the institute of chemical, Institute; *ORCID: 0000-0003-3606-4068*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Professor; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Kirill M. Nikolaychuk, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0000-0001-8364-6066*

Maria F. Novikova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0009-0008-7479-8277*

Anastasia S. Veremenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0009-0002-9228-2350*

Irina D. Levchenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0009-0002-7317-6077*

Ekaterina E. Vergunova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0009-0003-0793-4236*

Artem S. Tumas, student of the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0009-0004-1138-6049*

Polina Ya. Platonova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0009-0004-1880-9585*

Diana R. Shaimardanova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0009-0009-7816-5562*

Inessa A. Pak, professor, doctor of medical sciences; *ORCID: 0009-0009-7808-1000*

Evgeny A. Pokushalov, corresponding member RAS, professor, doctor of medical sciences; *ORCID: 0000-0002-9494-4234*

* **Illustrations 1–4 to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–III).**

Summary

The article highlights the pharmacological activity of berberine, as well as its place in the treatment of the current epidemic — metabolic syndrome. The review examines the molecular mechanisms that allows achieving anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant effects in detail. Berberine's pharmacological profile makes it possible to have a positive effect on the pathway of obesity, non-alcoholic fatty liver disease, dyslipoproteinemia, the intestinal microbiome and insulin resistance. In addition, the article reviews the main pharmacokinetic parameters and side effects of chemically unmodified berberine.

Keywords: berberine, obesity, insulin resistance, microbiota, metabolic syndrome

Введение. Берберин (BBR) — это биоактивный алкалоид, который традиционно используется в восточной медицине для лечения различных заболеваний. В последние десятилетия интерес к этому соединению возрос благодаря его потенциальным терапевтическим свойствам в области метаболических заболеваний. Согласно исследованиям, BBR обладает антиоксидантной активностью и способен активировать молекулярный путь АМПК (АМФ-активируемая протеинкиназа), что делает его перспективным кандидатом для борьбы со старением и заболеваниями, связанными со старением [1]. Библиометрический обзор литературы по фармакологии берберина показал, что интерес к этому соединению стабильно растет, что подтверждает его значимость в медицинском исследовании [2]. Patel

(2021) описал BBR как «чудо-молекулу» из-за его обширных терапевтических свойств [3]. Кроме того, современные исследования подчеркивают фитохимический и фармакологический профиль алкалоида BBR, который обладает множеством лекарственных свойств [4]. Birdsall (1997) уже указывал на терапевтический потенциал BBR, найденный в нескольких лекарственных растениях. Данный алкалоид продолжает привлекать внимание ученых, в процессе исследований обнаруживаются новые фармакологические свойства BBR, что подтверждается недавними исследованиями [5]. В целом, берберин представляет собой многообещающее соединение с широким спектром терапевтических свойств, которое заслуживает дальнейшего изучения в клинической практике.

I Фармакодинамика BBR

BBR имеет высокий потенциал в терапии ряда метаболических патологий, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), гиперхолестеринемия, подагра (рис. 1).

Роль BBR в терапии СД-2. BBR показал свою эффективность в терапии СД2. В основе противодиабетического действия BBR лежат несколько механизмов: стимулирование секреции инсулина, снижение инсулинорезистентности, ингибирование глюконеогенеза, стимуляция гликолиза, подавление воспалительного процесса, ингибирование ферментов, участвующих в углеводном обмене, рисунок 2 [6].

Ряд исследований показали, что BBR усиливает выработку инсулина в клетках поджелудочной железы [7]. BBR повышает активность сигнального пути инсулинового рецептора, что способствует усилению действия инсулина [6]. Кроме того, было показано, что BBR увеличивает выработку инсулина в поджелудочной железе у крыс с СД2 [6]. Есть данные о том, что BBR повышает выработку GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1), который в свою очередь стимулирует выработку инсулина [6,8].

BBR помогает снизить инсулиновую резистентность, за счет стимуляции активности инсулинового рецептора. У крыс с СД2 применение BBR приводило к снижению уровня глюкозы в крови и улучшению чувствительности к инсулину. BBR также улучшает чувствительность к инсулину в различных клетках, активируя фермент AMPK [6].

BBR помогает контролировать уровень глюкозы в крови, подавляя процесс глюконеогенеза в печени [6]. Этот эффект достигается благодаря воздействию на ключевые ферменты этого процесса, такие как PEPCK (фосфоенолпируваткарбоксикиназа) и G6Pase (глюкозо-6-фосфатаза) [9]. Недавние исследования также показали, что BBR может уменьшать уровень глюкозы в крови, блокируя действие глюкагона [10].

Исследования показали, что BBR способен повышать усвоение глюкозы в обход механизмов, связанных с инсулином. Так BBR активирует стимулирует усвоение глюкозы, активируя ферменты AMPK и p38 MAPK, кроме того, BBR усиливает усвоение глюкозы через GLUT1, не влияя на экспрессию GLUT4 [6]. BBR также стимулирует гликолиз, что может быть связано с подавлением окисления глюкозы в митохондриях [11].

Некоторые исследования указывают на связь воспаления с развитием СД2 [12]. Некоторые воспалительные факторы, такие как TNF- α , IL-6 и IL-1, могут способствовать развитию инсулиновой резистентности [13]. BBR обладает выраженным противовоспалительным действием, уменьшая выработку воспалительных медиаторов у диабетических мышей и крыс, рисунок 2. [14,15]. Механизмы этого действия включают в себя воздействие на различные сигнальные пути, такие как TLR4/MyD88/NF- κ B (сигнальный путь в иммунной системе, который активируется в ответ на воспалительные стимулы. В контексте сахарного диабета 2 типа, активация этого пути может способствовать развитию

инсулинорезистентности и воспалительным изменениям в тканях, что усугубляет состояние диабета) и AMPK/Nrf2 (сигнальный путь, связанный с энергетическим гомеостазом и антиоксидантной защитой клеток. В контексте СД2, активация этого пути может способствовать улучшению инсулинчувствительности, снижению окислительного стресса и воспаления, что потенциально благоприятно влияет на терапию СД2) [16,17]. Кроме того, BBR подавляет воспаление за счет изменения активности MAPK пути [6].

Известно, что ингибиторы α -глюкозидазы, дипептидилпептидазы 4 (DPP4) и фосфатазы 1B (PTP1B) являются потенциальными кандидатами для лечения СД2 [18]. BBR эффективно снижает усвоение глюкозы в кишечнике, блокируя действие фермента α -глюкозидазы, в адипоцитах 3T3-L1 (нерецепторная тирозин-протеинфосфатаза типа 1) BBR дозозависимо подавляет активность PTP1B (нерецепторная тирозин-протеинфосфатаза типа 1), что усиливает фосфорилирование InsR (инсулиновый рецептор) и IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора-1), имитируя действие инсулина, BBR может блокировать действие человеческой DPP4 *in vitro*, что дополнительно обуславливает его гипогликемическую активность [6].

Таким образом, BBR способен повышать секрецию инсулина, уменьшать резистентность тканей к инсулину, угнетать глюконеогенез, стимулировать гликолиз и захват глюкозы тканями, угнетать воспаление и воздействовать на ферменты-регуляторы микробиоты кишечника.

Роль BBR в терапии ожирения. Для BBR показан эффект, позволяющий бороться с ожирением, в его основе лежит способность последнего ингибировать адипогенез, стимулировать термогенез в бурой жировой ткани, оптимизировать структуру фиброзированной жировой ткани и снижать активность воспалительного процесса, рисунок 3 [6].

BBR противодействует образованию жировых клеток и предотвращает ожирение, вызванное высококалорийной диетой. Исследования на животных показали, что BBR может значительно уменьшить набор веса у мышей или крыс, которым давали высококалорийную диету, при этом не влияя на их аппетит [19,20,21]. Например, в одном из исследований было показано, что применение BBR в течение 6 недель у крыс на высококалорийной диете существенно уменьшило прирост веса [19]. Контроль над процессом образования жировых клеток рассматривается как потенциальная стратегия лечения ожирения. BBR может подавлять дифференцировку адипоцитов и накопление жиров, уменьшая экспрессию и активность генов, связанных с образованием жира, таких как PPAR γ и C/EBP α [6].

Жировая ткань играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Белая жировая ткань отвечает за накопление энергии в виде триацилглицеролов, в то время как бурая жировая ткань производит энергию в виде тепла [22]. Поэтому стимуляция бурой жировой ткани может быть перспективным

методом лечения ожирения. Исследования показали, что BBR может стимулировать активность бурюю жировую ткань у мышей с ожирением, вызванным высококалорийным питанием [23,24]. Эти эффекты связаны с регулированием экспрессии UCP1 в коричневых и белых адипоцитах, опосредованной активацией AMPK и привлечением PGC-1 α [23].

Фиброз жировой ткани является одним из признаков ее дисфункции, связанной с ожирением [21]. Исследования показали, что BBR может компенсировать фиброз жировой ткани у мышей с ожирением, вызванным высококалорийной диетой, путем активации пути AMPK и подавления сигнального пути TGF- β 1/Smad3 [20,21]. Эти эффекты связаны с уменьшением экспрессии факторов, играющих ключевую роль в развитии фиброза.

BBR оказывает противовоспалительное действие, за счет снижения провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-6, CRP и гаптоглобин, в жировых клетках [6]. В экспериментах на животных было обнаружено, что BBR снижает воспаление в висцеральной жировой ткани, уменьшая уровни эндотоксина в плазме и экспрессию воспалительных генов [19]. Кроме того, BBR уменьшает воспаление в печени и жировой ткани, снижая активность JNK1 и уровни провоспалительных цитокинов, рисунок 3 [25]. Недавние исследования показали, что BBR уменьшает воспаление у мышей, питающихся высококалорийной диетой, активируя M2 макрофаги и блокируя их поляризацию [26].

Влияние берберина на микробиоту кишечника. Было показано, что BBR способен устранять дисбиоз и восстанавливать нарушенный кишечный барьер у крыс и мышей с ожирением. Так BBR у крыс с ожирением увеличил долю бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Allobaculum*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Butyricoccus* и *Phascolarctobacterium*) [27]. КЖК могут быть использованы как быстрая и доступная энергия для различных тканей и органов организма, включая мышцы и мозг. Они могут быть усвоены и использованы без необходимости длительной метаболической конверсии. КЖК служат источником питания для полезных микроорганизмов в кишечнике и способствуют поддержанию баланса микробной флоры. КЖК могут также оказывать противовоспалительные и противоокислительные эффекты, способствуя общему здоровью кишечника. КЖК способствуют улучшению чувствительности к инсулину, снижению уровня глюкозы в крови, а также уменьшению воспалительных процессов.

В исследовании на крысах (СД2 вызванный BBR при помощи вещества STZ) за счет воздействия на микробиоту кишечника оказывает гипогликемический эффект [28] за счет:

- уменьшения численности *Bacteroidetes* (*Bacteroidales*), *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Desulfovibrio* [6]; бактерий, продуцирующих аминокислоты с разветвленными боковыми цепями (*Clostridiaceae*, *Streptococcus* и *Prevotella*) [29]; условно патогенных бактерий (*Prevotella*, *Proteus*)
- увеличения численности *Prevotellaceae*, *Clostridia*, *Lactobacillales* и *Alloprevotella* и [6], доли бактерий с пробиотическими свойствами (*Lactobacillus*, *Аккермансия*).

Такая перестройка микробиоты кишечника способствует уменьшению воспалительного процесса и восстановлению барьерной функции у мышей db/db [30].

Работа W. Xie et al показала способность BBR снижать долю *Firmicutes* и *Bacteroides* у мышей с ожирением вызванным высокожировой диетой [31]. Показана способность BBR воздействовать на систему «микробиота-кишечник-мозг», так под его действием повышалось разнообразие микробиоты, увеличивалась экспрессия GLP-1 (Глюкагоноподобный пептид-1) в кишечнике и головном мозге, нейропептида Y и орексина A в головном мозге. Это активирует центры бодрствования в головном мозге, способствуя бодрствованию и поддержанию ясности ума. Также регулирует аппетит за счет активации нейронных центров, связанные с чувством голода, и способствует увеличению потребления пищи. Также орексина A участвует в энергетическом балансе: он может повышать метаболическую активность и стимулировать потребление энергии. Берберин может влиять на гормональный баланс в гипоталамусе, включая уровень лептина и инсулина. Лептин и инсулин являются ключевыми гормонами, регулирующими аппетит и энергетический баланс. [32].

Применение BBR у мышей в дозе 200 мг/кг/сут в течении 8 недель оказывало положительный эффект на течение неалкогольной жировой болезни печени за счет оптимизации клеточного профиля микробиоты кишечника [6]. BBR в исследованиях на мышцах способен повысить численную плотность бифидобактерий и соотношение *Bacteroidetes*/*Firmicutes*, дополнительно BBR оптимизирует численность *Desulfovibrionaceae* и снижает продукцию липополисахаридов [33]. Терапия BBR позволяет восстановить функцию кишечного барьера и нормализовать качественный состав микробиоты кишечника [34]. BBR у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени снижает концентрацию *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличивает число *Bacteroides*, кроме того, BBR подавляет жизнедеятельность флоры, связанной с активностью желчно-солевой гидролазы (*Clostridium*) [35,36]. Влияние BBR на микробиоту, связанную с активностью желчно-солевой гидролазы, лежит в основе изменения метаболизма желчных кислот и активации передачи сигнала, регулирующего метаболизм липидов в гепатоцитах.

Берберин обладает сложным механизмом действия на микробиоту кишечника, включающим изменения как в количестве, так и в составе микроорганизмов, а также в метаболической активности кишечника.

Изменение состава микробиоты: BBR повышает численность и долю полезных бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila* и *Bifidobacterium* spp. *Akkermansia muciniphila*, в частности, ассоциирована с улучшением метаболического здоровья, так как она способна увеличивать чувствительность к инсулину и снижать уровень воспаления. Берберин также может подавлять рост некоторых патогенных и условно-патогенных бактерий.

Изменение физиологической среды кишечника: BBR может изменять pH кишечника, что делает среду более благоприятной для роста полезных

бактерий. Он также может влиять на выработку желчи, которая играет важную роль в регуляции роста микроорганизмов в кишечнике.

Стимуляция выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК): BBR может стимулировать выработку КЦЖК, важных метаболитов, которые производятся бактериями кишечника при ферментации пищевых волокон. КЦЖК, такие как бутират, пропионат и ацетат, имеют много положительных эффектов на здоровье, включая поддержание целостности кишечного барьера, регуляцию иммунного ответа и улучшение метаболического здоровья.

Модуляция метаболической активности микробиоты: BBR может влиять на активность ферментов микробиоты и изменять профиль метаболитов, которые они производят. Это, в свою очередь, может влиять на обмен веществ в организме и способствовать улучшению метаболического здоровья.

Роль BBR в терапии НАЖБП. BBR находит место и в терапии неалкогольной жировой болезни печени. Данное применение BBR обусловлено его способностью предотвращать развитие стеатоза в печени, ингибировать липогенез, уменьшать воспалительный процесс и предотвращать окислительный стресс в гепатоцитах, рисунок 4 [6].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что BBR может предотвратить развитие стеатоза печени в стеатогепатит и фиброз, регулируя обмен липидов и подавляя липогенез [37]. BBR подавлял окислительный стресс эндоплазматического ретикулума, активированный липогенезом, за счет активации пути ATF6/SREBP-1c [37]. BBR снижал *de novo* липогенез, подавляя несколько ключевых ферментов, таких как ACC, FAS и SCD1 [6]. Исследования на животных показали, что BBR может улучшить стеатоз печени, вызванный высококалорийной диетой, за счет активации пути SIRT3/AMPK/ACC в тканях печени крыс с НАЖБП [38]. BBR также снижал накопление липидов и содержание триглицеридов в клетках HepG2, увеличивая экспрессию FXR и дальнейшее подавление SREBP-1c и его ключевого гена FAS [39]. BBR снижал синтез триглицеридов в печени и уменьшал стеатоз печени путем активации сигнального пути AMPK–SREBP-1c–SCD1 [40]. BBR способствовал снижению накопления липидов в печени за счет активации SIRT3 в гепатоцитах мышей, получавших высококалорийную диету [41].

BBR снижает воспаление, связанное с неалкогольным стеатогепатитом (NASH), уменьшая экспрессию p38, NF-κB и IL-8 в воспалительном пути CXCL12/CXCR4 [42]. Кроме того, обнаружено, что BBR улучшает течение НАЖБП, активируя сигнальный путь AMPK и подавляя сигнал пути TLR4/NF-κB-p65 [43]. Показана способность BBR снижать экспрессию CCL19, IL-6 и TNF-α [6]. Другое исследование показало, что BBR может предотвратить развитие рака печени, вызванного стеатогепатитом путем подавления воспаления и ангиогенеза у мышей через путь p38 MAPK/ERK–COX-2 [44]. Кроме того, BBR снижал воспаление в печени и жировой ткани у мышей, уменьшая фосфорилирование JNK1 и уровни mPINK противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и TNF-α [45], что положительно при терапии НАЖБП, связанной с ожирением.

BBR эффективно уменьшает окислительный стресс в печени [46]. Он активирует фактор транскрипции Nrf2 и связанные с ним антиоксидантные ферменты, такие как HO-1 и SOD [47]. Кроме того, BBR уменьшает окислительный стресс в печени у крыс с НАЖБП [48]. Уровни SOD и GSH в печени увеличивались, а уровни MDA снижались при дозе BBR 100 мг/кг. Этот механизм может частично объясняться активацией сигнального пути Nrf2/ARE [48]. Nrf2 может сочетаться с последовательностью ARE для регуляции экспрессии антиоксидантных ферментов. Также было показано, что прием BBR (25 и 50 мг/кг) улучшает антиоксидантную защиту печени и уменьшает окислительный стресс, вызванный метотрексатом, у крыс, активируя путь Nrf2/ARE/HO-1 [49].

Роль BBR в терапии гиперлипидемии. BBR оказался эффективным в снижении уровня липидов крови. Он значительно снижает уровни триглицеридов (TG), общего холестерина (TC) и ЛПНП, увеличивая при этом уровень ЛПВП. Исследование Wang и его коллег показало, что прием BBR внутрь в течение недели (100 мг/кг/день) приводит к заметному снижению уровней TG, TC и ЛПНП у хомяков, питающихся диетой с высоким содержанием жиров [50].

На молекулярном уровне BBR действует различными способами. Было показано, что он тормозит синтез липидов в клетках печени человека HepG2, активируя путь опосредованный AMPK (5' АМФ-активируемая протеинкиназа) [6]. BBR стимулирует рецепторы ЛПНП, увеличивая их экспрессию через различные пути, такие как ERK и JNK/c-Jun [6]. Исследование Z. Li показало, что BBR усиливает экспрессию рецепторов ЛПНП в клетках печени через механизм, включающий AMPK и Raf-1 («RAF прото-онкогенная серин/треониновая протеинкиназа») [51]. Кроме того, было обнаружено, что BBR снижает уровни PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кксинового типа 9) в клетках HepG2, что, в свою очередь, увеличивает экспрессию LDLR [6].

BBR также обладает антиоксидантными свойствами. Он увеличивает экспрессию антиоксидантного фермента — параоксоназа 1 (PON1) в клетках печени человека HepG2 [6]. Другое исследование X. Y. Li показало, что прием BBR внутрь помогает удалять холестерин из печени за счет повышения его секреции в желчь, что в свою очередь приводит к значительному снижению уровней TG, TC и ЛПНП у хомяков [52]. Другое исследование подтвердило гипополипидемические эффекты BBR у крыс и предположило, что его механизм может быть связан с изменениями в обмене липидов, углеводов и аминокислот и регуляцией кишечной микрофлоры [53].

Таким образом, BBR представляет собой перспективное средство для лечения гиперлипидемии благодаря своему воздействию на метаболизм липидов и регуляцию микрофлоры кишечника.

Роль BBR в терапии подагры. Исследования показали, что BBR существенно снижает уровень мочевой кислоты (МК) в крови [54], что полезно для лечения гиперурикемии или подагры. Эффект снижения МК может быть связан с несколькими механизмами. BBR может расширять кровеносные

сосуды, оптимизировать фильтрационную функцию почек и способствовать выведению МК [6]. Кроме того, BBR может уменьшить синтез МК, ингибируя активность фермента ксантиноксидазы (XOD) [6], который играет ключевую роль в синтезе UA.

BBR также может снижать уровень LDL-C в крови, что связано с уровнем UA [6]. Снижение воспаления, вызванного уратными кристаллами, является ключевым фактором в развитии подагрического артрита. Исследования показали, что BBR может уменьшить воспаление, вызванное мононатриевыми уратными кристаллами, путем регуляции экспрессии NLRP3-инфламмосомы, активирующий воспалительный ответ и IL-1 β [55]. Таким образом, BBR может быть полезен для лечения подагры благодаря своему противовоспалительному действию и способности регулировать уровень мочевой кислоты в крови.

Роль BBR в терапии опухолевых процессов. BBR играет важную роль в терапии рака благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным и противораковым свойствам [6,56]. В ряде исследований показано, что берберин также проявляет некоторое противораковое действие при лейкемии, меланоме, глиобластоме, гепатоцеллюлярной карциноме, раке толстой кишки и множественной миеломе [57–62]. BBR модулирует различные клеточные сигнальные пути, что делает его потенциально эффективным в лечении различных видов рака. Один из ключевых механизмов действия BBR связан с его способностью ингибировать активацию фактора транскрипции NF- κ B, который играет важную роль в воспалительных процессах и развитии рака. Исследования показали, что BBR может подавлять активацию NF- κ B, что в свою очередь приводит к уменьшению уровней противовоспалительных цитокинов и других молекул, способствующих развитию рака [56]. Кроме того, BBR воздействует на путь Nrf2, который

является цитозащитным фактором транскрипции. Несмотря на то что Nrf2 может иметь как положительное, так и отрицательное воздействие на рак, исследования показали, что BBR может подавлять сигнальный путь Nrf2, что способствует радиочувствительности раковых клеток [56]. BBR также воздействует на сигнальный путь STAT3, который играет ключевую роль в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста. STAT3 часто гиперактивирован в раковых клетках, и BBR может ингибировать его активацию, что приводит к апоптозу раковых клеток и ингибированию их роста [56]. Другой важный механизм действия BBR связан с его способностью воздействовать на путь MAPK/ERK [6,56]. Этот путь связан с регуляцией роста и выживания клеток, и BBR может модулировать его активность, что приводит к апоптозу раковых клеток. Таким образом, BBR является многообещающим соединением для терапии рака благодаря своей способности модулировать различные клеточные сигнальные пути, которые играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака.

Роль BBR в терапии атеросклероза. BBR демонстрирует потенциал в терапии атеросклероза. В статье Yang и соавторов (2020) исследовалось воздействие BBR на накопление холестерина в макрофагах. Основным механизмом действия BBR заключается в подавлении активности AP-1 и активации пути Nrf2/НО-1. Эти пути связаны с регуляцией окислительного стресса и воспаления, что делает их ключевыми факторами в развитии атеросклероза. Подавление активности AP-1 и активация Nrf2/НО-1 пути BBR может способствовать уменьшению накопления холестерина в макрофагах, что, в свою очередь, может замедлить или предотвратить формирование атеросклеротических бляшек [63].

II. Фармакокинетика и побочные эффекты BBR

Фармакокинетика BBR. BBR, как и многие другие натуральные алкалоиды, обладает низкой биодоступностью. Исследования на крысах показали, что абсолютная биодоступность BBR составляет менее 1% [6,64]. Одной из причин такой низкой биодоступности может быть его фармакокинетический профиль. В исследовании с участием 20 добровольцев, которым внутрь вводили 400 мг BBR, средняя максимальная концентрация BBR в плазме крови составляла около 0,4 нг/мл, а общая площадь под кривой «концентрация-время» была 9,18 ч нг/мл [6]. Еще одно исследование показало, что после однократного приема 500 мг BBR у 10 здоровых людей максимальная концентрация BBR в плазме была очень низкой и составляла всего 0,07 \pm 0,01 нМ [65]. Такие низкие уровни BBR в плазме могут быть связаны с интенсивным метаболизмом в кишечнике. Половина введенного BBR проходит через желудочно-кишечный тракт в неизмененном виде, в то время как другая половина утилизируется в кишечнике, что приводит к крайне низкой оральной биодоступности (0,36%) у крыс [6]. Кроме того, BBR является субстратом для P-гликопротеина, что

может влиять на его плохое всасывание в кишечнике [66].

Также стоит отметить, что печень играет ключевую роль в метаболизме BBR, что может влиять на его низкую оральную биодоступность [67,68]. BBR активно распределяется в тканях крыс, прежде всего в печени, а затем в почках, мышцах, легких, мозге, сердце и поджелудочной железе [6]. В печени BBR быстро метаболизируется с участием ферментов цитохрома P450, таких как CYP2D6, CYP1A2 и 3A4 [6]. Эти данные указывают на то, что низкая оральная биодоступность BBR связана с его плохим всасыванием и первичным прохождением через печень.

Побочные эффекты BBR. Несмотря на потенциальные преимущества BBR в лечении метаболических заболеваний, необходимо также учитывать возможные побочные эффекты. В большинстве исследований на животных и клинических испытаний BBR показал низкую токсичность [69,70]. В другой работе были оценены токсичность BBR, включая цитотоксичность, острую токсичность у мышей и субхроническую токсичность у крыс. Результаты

показали, что 50% летальная доза (LD50) BBR при острой токсичности составляла 713,57 мг/кг. Кроме того, у крыс, которым в течение 3 месяцев вводили BBR в дозе 156 мг/кг/день, не наблюдалось летальных исходов и значимых осложнений [71].

Для людей дозировка BBR для лечения пяти метаболических заболеваний варьируется от 0,4 г/день до 1,5 г/день [6]. В клинических исследованиях не было замечено побочных эффектов со стороны печени [6]. Некоторые клинические испытания сообщали о легких побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта, таких

как анорексия, тошнота, рвота, диарея, запор и метеоризм. Побочные эффекты BBR зависят от его дозировки [6]. В исследовании с участием 59 пациентов, которым давали BBR (0,5 г, три раза в день) в течение 13 недель, у 34,5% пациентов зарегистрированы побочные эффекты со стороны ЖКТ. Однако эти побочные эффекты были временными, и большинство из них наблюдались только в первые 4 недели. К тому же, при снижении дозы BBR до 0,3 г три раза в день ни у одного пациента не наблюдалось побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт [72].

Заключение

BBR является многофункциональным алкалоидом, который демонстрирует обширные терапевтические свойства, особенно в области метаболических заболеваний. Исследования показали, что BBR обладает потенциалом в лечении ожирения, СД2, нарушений липидного обмена, НАЖБП и подагры. Основные механизмы действия BBR включают регуляцию микробиоты кишечника, уменьшение инсулинорезистентности, снижение уровня глюкозы в крови и уровня липидов, а также воздействие на различные молекулярные пути.

Однако, несмотря на его потенциальные преимущества, BBR также имеет ряд ограничений, таких

как низкая биодоступность и возможные побочные эффекты. В то время как большинство клинических исследований указывают на безопасность BBR, некоторые пациенты могут испытывать побочные действия, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, BBR представляет собой перспективное средство для лечения метаболических заболеваний. Однако дополнительные исследования необходимы для определения оптимальных дозировок, длительности лечения и возможных взаимодействий с другими препаратами.

Литература | References

- Xu Z., Feng W., Shen Q. et al. Rhizoma Coptidis and Berberine as a Natural Drug to Combat Aging and Aging-Related Diseases via Anti-Oxidation and AMPK Activation. *Aging Dis.* 2017 Dec 1;8(6):760–777. doi: 10.14336/AD.2016.0620.
- Gao Y., Wang F., Song Y. et al. The status of and trends in the pharmacology of berberine: a bibliometric review [1985–2018]. *Chin Med.* 2020 Jan 20;15:7. doi: 10.1186/s13020-020-0288-z.
- Patel P. A bird's eye view on a therapeutically 'wonder molecule': Berberine. *Phytomedicine Plus.* 2021;1(3):100070. doi:10.1016/j.phyplu.2021.100070
- Malhotra B., Kulkarni G. T., Dhiman N. et al. Recent advances on *Berberis aristata* emphasizing berberine alkaloid including phytochemistry, pharmacology and drug delivery system. *Journal of Herbal Medicine.* 2021;27:100433. doi: 10.1016/j.hermed.2021.100433.
- Kumar A., Ekavali, Chopra K. et al. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update. *Eur J Pharmacol.* 2015 Aug 15;761:288–97. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.068.
- Xu X., Yi H., Wu J. et al. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110984. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110984.
- Leng S. H., Lu F. E., Xu L. J. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion. *Acta Pharmacol Sin.* 2004 Apr;25(4): 496–502.
- Zhang Q., Xiao X., Li M. et al. Berberine moderates glucose metabolism through the GnRH-GLP-1 and MAPK pathways in the intestine. *BMC Complement Altern Med.* 2014 Jun 9;14:188. doi: 10.1186/1472-6882-14-188.
- Jiang S. J., Dong H., Li J. B. et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 7;21(25):7777–85. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7777.
- Zhong Y., Jin J., Liu P. et al. Berberine Attenuates Hyperglycemia by Inhibiting the Hepatic Glucagon Pathway in Diabetic Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 3;2020:6210526. doi: 10.1155/2020/6210526.
- Xu M., Xiao Y., Yin J. et al. Berberine promotes glucose consumption independently of AMP-activated protein kinase activation. *PLoS One.* 2014 Jul 29;9(7): e103702. doi: 10.1371/journal.pone.0103702.
- Donath M. Y., Shoelson S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Feb;11(2):98–107. doi: 10.1038/nri2925.
- Hirabara S. M., Gorjão R., Vinolo M. A. et al. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:379024. doi: 10.1155/2012/379024.
- Chandrasegaran G., Elanchezhian C., Ghosh K. et al. Berberine chloride ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the pancreas of Streptozotocin induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2017 Nov;95:175–185. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.040.
- Ma X., Chen Z., Wang L. et al. The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine. *Front Pharmacol.* 2018 Jul 27;9:782. doi: 10.3389/fphar.2018.00782.
- Mo C., Wang L., Zhang J. et al. The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice. *Antioxid*

- Redox Signal.* 2014 Feb 1;20(4):574–88. doi: 10.1089/ars.2012.5116.
17. Gong J., Li J., Dong H., Chen G., Qin X., Hu M. et al. Inhibitory effects of berberine on proinflammatory M1 macrophage polarization through interfering with the interaction between TLR4 and MyD88. *BMC Complement Altern Med.* 2019 Nov 19;19(1):314. doi: 10.1186/s12906-019-2710-6.
 18. Xu T., Kuang T., Du H., Li Q., Feng T., Zhang Y., Fan G. Magnoflorine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacol Res.* 2020 Feb;152:104632. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104632.
 19. Xu J.H., Liu X.Z., Pan W. et al. Berberine protects against diet-induced obesity through regulating metabolic endotoxemia and gut hormone levels. *Mol Med Rep.* 2017 May;15(5):2765–2787. doi: 10.3892/mmr.2017.6321.
 20. Wang L., Ye X., Hua Y. et al. Berberine alleviates adipose tissue fibrosis by inducing AMP-activated kinase signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Biomed Pharmacother.* 2018 Sep;105:121–129. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.110.
 21. Hu M., Wu F., Luo J. et al. The Role of Berberine in the Prevention of HIF-1 α Activation to Alleviate Adipose Tissue Fibrosis in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 Dec 2;2018:4395137. doi: 10.1155/2018/4395137.
 22. Leitner B. P., Huang S., Brychta R. J. et al. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Aug 8;114(32):8649–8654. doi: 10.1073/pnas.1705287114.
 23. Zhang Z., Zhang H., Li B. et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun.* 2014 Nov 25;5:5493. doi: 10.1038/ncomms6493.
 24. Wu L., Xia M., Duan Y. et al. Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans. *Cell Death Dis.* 2019 Jun 13;10(6):468. doi: 10.1038/s41419-019-1706-y.
 25. Guo T., Woo S. L., Guo X., Li H., Zheng J., Botchlett R. et al. Berberine Ameliorates Hepatic Steatosis and Suppresses Liver and Adipose Tissue Inflammation in Mice with Diet-induced Obesity. *Sci Rep.* 2016 Mar 3;6:22612. doi: 10.1038/srep22612.
 26. Lin J., Cai Q., Liang B. et al. Berberine, a Traditional Chinese Medicine, Reduces Inflammation in Adipose Tissue, Polarizes M2 Macrophages, and Increases Energy Expenditure in Mice Fed a High-Fat Diet. *Med Sci Monit.* 2019 Jan 4;25:87–97. doi: 10.12659/MSM.911849.
 27. Zhang X., Zhao Y., Xu J. et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep.* 2015 Sep 23;5:14405. doi: 10.1038/srep14405.
 28. Cui H. X., Hu Y. N., Li J. W. et al. Hypoglycemic Mechanism of the Berberine Organic Acid Salt under the Synergistic Effect of Intestinal Flora and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Dec 19;2018:8930374. doi: 10.1155/2018/8930374.
 29. Yue S. J., Liu J., Wang A. T. et al. Berberine alleviates insulin resistance by reducing peripheral branched-chain amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019 Jan 1;316(1):E73–E85. doi: 10.1152/ajpendo.00256.2018.
 30. Zhang W., Xu J. H., Yu T. et al. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2019 Oct;118:109131. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109131.
 31. Xie W., Gu D., Li J. et al. Effects and action mechanisms of berberine and *Rhizoma coptidis* on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *PLoS One.* 2011;6(9): e24520. doi: 10.1371/journal.pone.0024520.
 32. Sun H., Wang N., Cang Z., Zhu C., Zhao L., Nie X., Cheng J., Xia F., Zhai H., Lu Y. Modulation of Microbiota-Gut-Brain Axis by Berberine Resulting in Improved Metabolic Status in High-Fat Diet-Fed Rats. *Obes Facts.* 2016;9(6):365–378. doi: 10.1159/000449507.
 33. Zhang Y., Yan J., Zhang P. et al. Berberine maintains gut microbiota homeostasis and ameliorates liver inflammation in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Journal of Gastroenterology.* 2018;23:209–215. doi: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.04.004.
 34. Li D., Zheng J., Hu Y. et al. Amelioration of Intestinal Barrier Dysfunction by Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Pharmacogn Mag.* 2017 Oct-Dec;13(52):677–682. doi: 10.4103/pm.pm_584_16.
 35. Sun R., Yang N., Kong B., Cao B., Feng D., Yu X. et al. Orally Administered Berberine Modulates Hepatic Lipid Metabolism by Altering Microbial Bile Acid Metabolism and the Intestinal FXR Signaling Pathway. *Mol Pharmacol.* 2017 Feb;91(2):110–122. doi: 10.1124/mol.116.106617.
 36. Tian Y., Cai J., Gui W. et al. Berberine Directly Affects the Gut Microbiota to Promote Intestinal Farnesoid X Receptor Activation. *Drug Metab Dispos.* 2019 Feb;47(2):86–93. doi: 10.1124/dmd.118.083691.
 37. Zhang Z., Li B., Meng X. et al. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep.* 2016 Feb 9;6:20848. doi: 10.1038/srep20848.
 38. Zhang Y. P., Deng Y. J., Tang K. R. et al. Berberine Ameliorates High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Rats via Activation of SIRT3/AMPK/ACC Pathway. *Curr Med Sci.* 2019 Feb;39(1):37–43. doi: 10.1007/s11596-019-1997-3.
 39. Liu Y. N., Zhang Z. X. Effect of berberine on a cellular model of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10(12):16360–16366.
 40. Zhu X., Bian H., Wang L. et al. Berberine attenuates non-alcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway. *Free Radic Biol Med.* 2019 Sep;141:192–204. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.019.
 41. Xu X., Zhu X. P., Bai J. Y. et al. Berberine alleviates non-alcoholic fatty liver induced by a high-fat diet in mice by activating SIRT3. *FASEB J.* 2019 Jun;33(6):7289–7300. doi: 10.1096/fj.201802316R.
 42. Yang J., Ma X. J., Li L. et al. Berberine ameliorates non-alcoholic steatohepatitis in ApoE $^{-/-}$ mice. *Exp Ther Med.* 2017 Nov;14(5):4134–4140. doi: 10.3892/etm.2017.5051.
 43. Zhao J., Wang Y., Wu X. et al. Inhibition of CCL19 benefits non alcoholic fatty liver disease by inhibiting TLR4/NF κ B p65 signaling. *Mol Med Rep.* 2018 Nov;18(5):4635–4642. doi: 10.3892/mmr.2018.9490.
 44. Luo Y., Tian G., Zhuang Z. et al. Berberine prevents non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma by inhibiting inflammation and angiogenesis in mice. *Am J Transl Res.* 2019 May 15;11(5):2668–2682.
 45. Guo T., Woo S. L., Guo X., Li H., Zheng J., Botchlett R. et al. Berberine Ameliorates Hepatic Steatosis and Suppresses Liver and Adipose Tissue Inflammation in Mice with Diet-induced Obesity. *Sci Rep.* 2016 Mar 3;6:22612. doi: 10.1038/srep22612.
 46. Ashrafzadeh M., Fekri H. S., Ahmadi Z. et al. Therapeutic and biological activities of berberine: The involvement of Nrf2 signaling pathway. *J Cell Biochem.* 2020 Feb;121(2):1575–1585. doi: 10.1002/jcb.29392.
 47. Dinesh P., Rasool M. Berberine, an isoquinoline alkaloid suppresses TXNIP mediated NLRP3 inflammasome activation in MSU crystal stimulated RAW 264.7 macrophages

- through the upregulation of Nrf2 transcription factor and alleviates MSU crystal induced inflammation in rats. *Int Immunopharmacol.* 2017 Mar;44:26–37. doi: 10.1016/j.intimp.2016.12.031.
48. Deng Y., Tang K., Chen R. et al. Berberine attenuates hepatic oxidative stress in rats with non-alcoholic fatty liver disease via the Nrf2/ARE signalling pathway. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):2091–2098. doi: 10.3892/etm.2019.7208.
 49. Mahmoud A. M., Hozayen W. G., Ramadan S. M. Berberine ameliorates methotrexate-induced liver injury by activating Nrf2/HO-1 pathway and PPAR γ , and suppressing oxidative stress and apoptosis in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct;94:280–291. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.101.
 50. Wang Y., Tong Q., Shou J. W. et al. Gut Microbiota-Mediated Personalized Treatment of Hyperlipidemia Using Berberine. *Theranostics.* 2017 Jun 24;7(9):2443–2451. doi: 10.7150/thno.18290.
 51. Li Z., Jiang J. D., Kong W. J. Berberine up-regulates hepatic low-density lipoprotein receptor through Ras-independent but AMP-activated protein kinase-dependent Raf-1 activation. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(11):1766–75. doi: 10.1248/bpb.b14-00412.
 52. Li X. Y., Zhao Z. X., Huang M., Feng R., He C. Y., Ma C., et al. Effect of Berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamsters. *J Transl Med.* 2015 Aug 27;13:278. doi: 10.1186/s12967-015-0629-3.
 53. Li M., Shu X., Xu H. et al. Integrative analysis of metabolome and gut microbiota in diet-induced hyperlipidemic rats treated with berberine compounds. *J Transl Med.* 2016 Aug 5;14(1):237. doi: 10.1186/s12967-016-0987-5.
 54. Wang Y., Yang R., Shan L. Efficacy and safety of berberine combined with benzbromarone in the treatment of hyperuricemia with gout. *Chin J Mod Drug Appl.* 2018;12(7):3–6. doi: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.17.002.
 55. Liu Y. F., Wen C. Y., Chen Z. et al. Effects of Berberine on NLRP3 and IL-1 β Expressions in Monocytic THP-1 Cells with Monosodium Urate Crystals-Induced Inflammation. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2503703. doi: 10.1155/2016/2503703.
 56. Almatroodi S. A., Alsahli M. A., Rahmani A. H. Berberine: An Important Emphasis on Its Anticancer Effects through Modulation of Various Cell Signaling Pathways. *Molecules.* 2022 Sep 10;27(18):5889. doi: 10.3390/molecules27185889.
 57. Lin C. C., Lin S. Y., Chung J. G., Lin J. P., Chen G. W., Kao S. T. Down-regulation of cyclin B1 and up-regulation of Wee1 by berberine promotes entry of leukemia cells into the G2/M-phase of the cell cycle. *Anticancer Res.* 2006 Mar-Apr;26(2A):1097–104.
 58. Letasiová S., Jantová S., Cipák L. et al. Berberine-antiproliferative activity in vitro and induction of apoptosis/necrosis of the U937 and B16 cells. *Cancer Lett.* 2006 Aug 8;239(2):254–62. doi: 10.1016/j.canlet.2005.08.024.
 59. Yang X., Huang N. Berberine induces selective apoptosis through the AMPK-mediated mitochondrial/caspase pathway in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep.* 2013 Aug;8(2):505–10. doi: 10.3892/mmr.2013.1506.
 60. Hu H. Y., Li K. P., Wang X. J. et al. Set9, NF- κ B, and microRNA-21 mediate berberine-induced apoptosis of human multiple myeloma cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2013 Jan;34(1):157–66. doi: 10.1038/aps.2012.161.
 61. Wang J., Qi Q., Feng Z., Zhang X., Huang B., Chen A. et al. Berberine induces autophagy in glioblastoma by targeting the AMPK/mTOR/ULK1-pathway. *Oncotarget.* 2016 Oct 11;7(41):66944–66958. doi: 10.18632/oncotarget.11396.
 62. Palmieri A., Scapoli L., Iapichino A., Mercolini L., Mandrone M., Poli F. et al. Berberine and *Tinospora cordifolia* exert a potential anticancer effect on colon cancer cells by acting on specific pathways. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019 Jan-Dec;33:2058738419855567. doi: 10.1177/2058738419855567.
 63. Yang X. J., Liu F., Feng N. et al. Berberine Attenuates Cholesterol Accumulation in Macrophage Foam Cells by Suppressing AP-1 Activity and Activation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020 Jan;75(1):45–53. doi: 10.1097/FJC.0000000000000769.
 64. Imenshahidi M., Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review. *Phytother Res.* 2019 Mar;33(3):504–523. doi: 10.1002/ptr.6252.
 65. Spinozzi S., Colliva C., Camborata C., Roberti M., Ianni C., Neri F. et al. Berberine and its metabolites: relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects. *J Nat Prod.* 2014 Apr 25;77(4):766–72. doi: 10.1021/np400607k.
 66. Liu C. S., Zheng Y. R., Zhang Y. F. et al. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia.* 2016 Mar;109:274–82. doi: 10.1016/j.fitote.2016.02.001.
 67. Wang K., Feng X., Chai L. et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects. *Drug Metab Rev.* 2017 May;49(2):139–157. doi: 10.1080/03602532.2017.1306544.
 68. Feng X., Sureda A., Jafari S., Memariani Z., Tewari D., Annunziata G. et al. Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics. *Theranostics.* 2019 Mar 16;9(7):1923–1951. doi: 10.7150/thno.30787.
 69. Lan J., Zhao Y., Dong F. et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015 Feb 23;161:69–81. doi: 10.1016/j.jep.2014.09.049.
 70. Mohammadzadeh N., Mehri S., Hosseinzadeh H. Berberis vulgaris and its constituent berberine as antidotes and protective agents against natural or chemical toxicities. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 May;20(5):538–551. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8678.
 71. Yi J., Ye X., Wang D. et al. Safety evaluation of main alkaloids from *Rhizoma Coptidis*. *J Ethnopharmacol.* 2013 Jan 9;145(1):303–10. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.062.
 72. Yin J., Xing H., Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2008 May;57(5):712–7. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.013.

К статье

Место берберина в терапии метаболического синдрома (стр. 95–103)

To article

The place of berberine in the treatment of metabolic syndrome (p. 95–103)



Рисунок 1. Терапевтический эффект BBR при метаболических заболеваниях, включая СД2, ожирение, НАЖБП, гиперлипидемию и подагру; ТГ– триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, DPP4 — дипептидилпептидаза-4, PTP1B — нерецепторная тирозин-протеинфосфатаза типа 1).
Figure 1. The BBR therapeutic effect for metabolic diseases including T2DM, obesity, NAFLD, hyperlipidemia and gout; TG — triglycerides, LDL — low-density lipoproteins, HDL — high-density lipoproteins, DPP4 — dipeptidyl peptidase-4, PTP1B — non-receptor tyrosine protein phosphatase type 1).

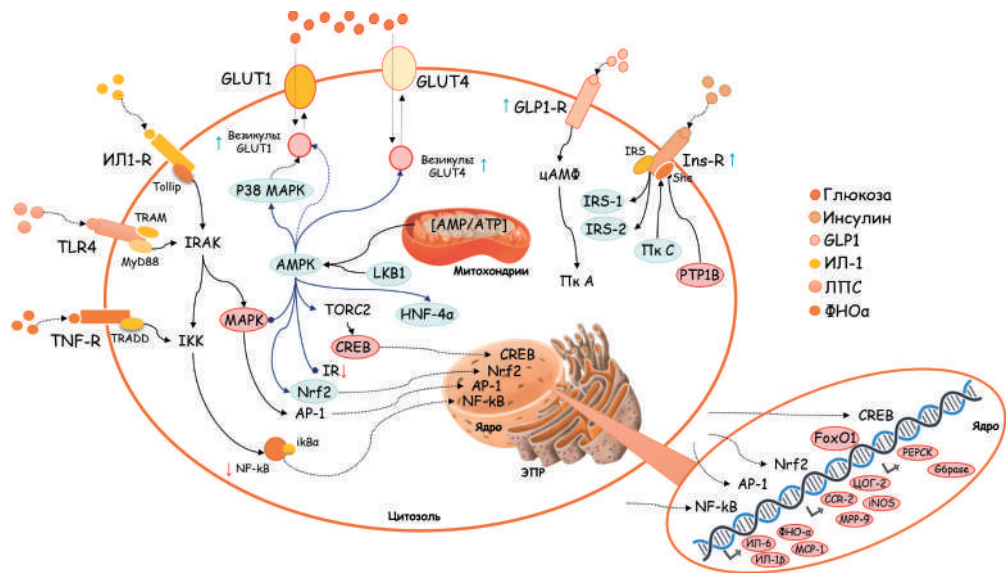


Рисунок 2. Роль BBR в терапии СД2. BBR оказывает благоприятное воздействие на течение сахарного диабета 2 типа, оказывая воздействие на ряд молекулярных мишеней, участвующих в патогенезе СД2. BBR усиливает чувствительность организма к инсулину и стимулирует его секрецию. BBR запускает процесс гликолиза, активируя путь AMPK и усиливая перемещение GLUT1 и GLUT4. BBR также снижает активность генов PEPCK и G6Pase, что приводит к подавлению процесса глюконеогенеза. Кроме того, BBR уменьшает выработку воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β , TLR4, TNF- α и других (голубые овалы и стрелки — увеличение или активация, красные овалы и стрелки — уменьшение или ингибирование; Пк А — протеинкиназа А, Пк С — протеинкиназа С, G6Pase — глюкозо-6-фосфатаза, PEPCK — фосфоенолпируваткарбоксикиназа, GLUT — транспортер глюкозы, GLP1 — глюкагоноподобный пептид-1, AMPK — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, AP-1 — активирующий белок-1, InsR — инсулиновый рецептор, LKB1 — серин/треониновая киназа, цАМФ — 3',5'-циклический аденозинмонофосфат, IRS-1 — субстрат инсулинового рецептора-1, IRS-2 — субстрат инсулинового рецептора-2, IR — инсулинорезистентность, AMP — аденозинмонофосфат (АМФ), АТФ — аденозинтрифосфат (АТФ), HNF-4 α — ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа, CCR2 — рецептор β -хемокинов, ЦОГ-2 — циклооксигеназа 2 типа, iNOS — индуцибельная NO синтаза, NF-kB — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ФНО α (TNF) — фактор некроза опухоли- α , MCP-1

Figure 2. Role of BBR in the treatment of T2DM. BBR exerts a beneficial effect on the course of type 2 diabetes, acting on a number of molecular targets involved in the pathogenesis of T2DM. BBR increases the sensitivity of the organism to insulin and stimulates its secretion. BBR initiates the glycolysis process, activating the AMPK pathway and strengthening GLUT1 and GLUT4 translocation. BBR also reduces the activity of PEPCK and G6Pase genes, leading to the suppression of gluconeogenesis. In addition, BBR reduces the production of inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 β , TLR4, TNF- α and others (blue ovals and arrows — increase or activation, red ovals and arrows — decrease or inhibition; Pk A — protein kinase A, Pk C — protein kinase C, G6Pase — glucose-6-phosphatase, PEPCK — phosphoenolpyruvate carboxylase, GLUT — glucose transporter, GLP1 — glucagon-like peptide-1, AMPK — 5'AMP-activated protein kinase, AP-1 — activating protein 1, InsR — insulin receptor, LKB1 — serine/threonine kinase, cAMP — 3',5'-cyclic adenosine monophosphate, IRS-1 — substrate of the insulin receptor-1, IRS-2 — substrate of the insulin receptor-2, IR — insulin resistance, AMP — adenosine monophosphate (AMP), ATP — adenosine triphosphate (ATP), HNF-4 α — nuclear factor of hepatocytes 4-alpha, CCR2 — receptor β -chemokines, COX-2 — cyclooxygenase 2 type, iNOS — inducible nitric oxide synthase, NF-kB — universal transcription factor controlling the expression of genes of the immune response, apoptosis and cell cycle, ER — endoplasmic reticulum, TNF α (TNF) — tumor necrosis factor- α , MCP-1

(CCL2) — цитокин, относится к группе CC-хемокинов (β -хемокинов), моноцитарный хемотаксический фактор 1-го типа, ЛПС — липополисахариды, TLR4 — толл-подобный рецептор 4).

Figure 2. The BBR therapeutic effect for metabolic diseases including T2DM, obesity, NAFLD, hyperlipidemia and gout; TG — triglycerides, LDL — low-density lipoproteins, HDL — high-density lipoproteins, DPP4 — dipeptidyl peptidase-4, PTP1B — non-receptor tyrosine protein phosphatase type 1).

BBR's role in the treatment of T2DM. BBR has a beneficial effect on the pathway of T2DM by affecting a number of molecular targets involved in the pathogenesis of one. BBR increases the body's sensitivity to insulin and stimulates its secretion. BBR triggers the glycolysis by activating the AMPK pathway and enhancing the movement of GLUT1 and GLUT4. BBR also reduces the activity of the PEPCK and G6Pase genes, which leads to suppression of the gluconeogenesis. In addition, BBR reduces the production of inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , TLR4, TNF- α and others (blue ovals and arrows — increase or activation, red ovals and arrows — decrease or inhibition; Pk A — protein kinase A, Pk C — protein kinase C, G6Pase — glucose-6-phosphatase, PEPCK — phosphoenolpyruvate carboxykinase, GLUT — glucose transporter, GLP1 — glucagon-like peptide-1, AMPK — 5'AMP-activated protein kinase, AP-1 — activating protein-1, InsR — insulin receptor, LKB1 — serine/threonine kinase, cAMP — 3',5'-cyclic adenosine monophosphate, IRS-1 — insulin receptor substrate-1, IRS-2 — insulin receptor substrate-2, IR — insulin resistance, AMP — adenosine monophosphate (AMP), ATP — adenosine triphosphate (ATP), HNF-4 α — hepatocyte nuclear factor 4-alpha, CCR2 — β -chemokine receptor, COX-2 — cyclooxygenase type 2, iNOS — inducible NO synthase, NF- κ B — universal factor transcription, controlling the expression of genes of the immune response, apoptosis and cell cycle, ER — endoplasmic reticulum, TNF α (TNF) — tumor necrosis factor- α , MCP-1 (CCL2) — cytokine, belongs to the group of CC-chemokines (β -chemokines), monocyte chemotactic factor type 1, LPS — lipopolysaccharides, TLR4 — toll-like receptor 4).

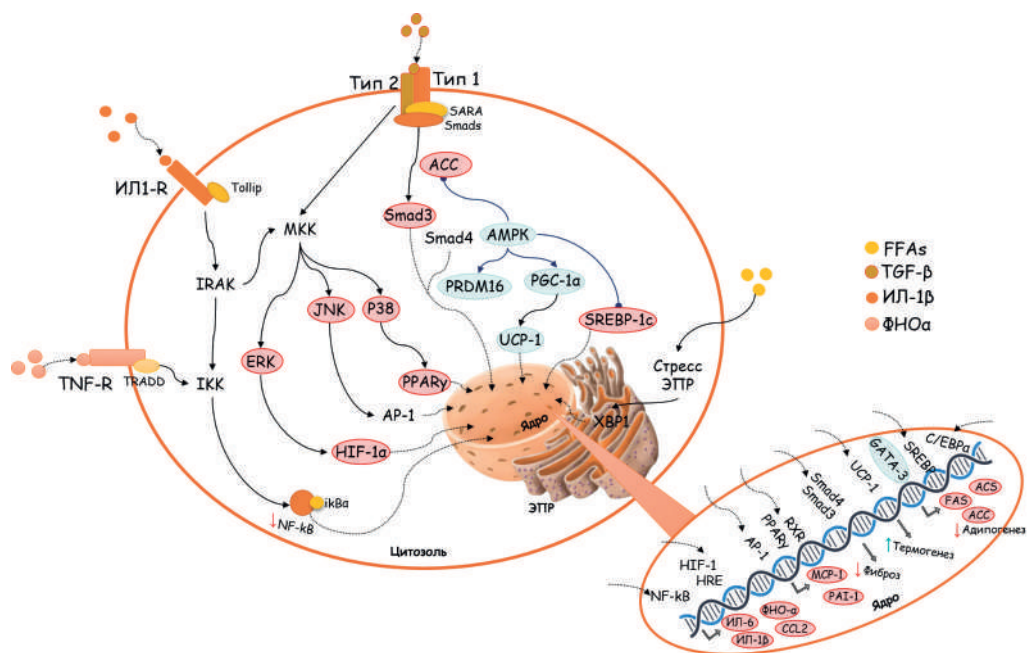


Рисунок 3. Потенциальные механизмы BBR в лечении ожирения. BBR воздействует на ряд механизмов при лечении ожирения. Он угнетает активность PPAR γ , C/EBP α и SREBP-1c, что приводит к блокировке процесса образования жировых клеток. BBR активирует процесс термогенеза в бурой жировой ткани, усиливая активность генов PRDM16 и UCP1 благодаря активации AMPK. Кроме того, BBR блокирует сигнальный путь TGF- β 1/Smad3 и снижает активность HIF-1 α , что помогает уменьшить фиброз в жировой ткани. Также BBR уменьшает воспалительные процессы, снижая уровень воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β , TNF- α и других (голубые овалы и стрелки — увеличение или активация, красные овалы и стрелки — уменьшение или ингибирование; TGF β — трансформирующий фактор роста бета, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ФНО α (TNF) — фактор некроза опухоли- α , AP-1 — активирующий белок-1, HIF-1 α — фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа, PPAR γ — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, UCP-1 — термогенин, разобщающий белок локализованный в митохондриях адипоцитов в бурой жировой ткани, MCP-1 (CCL2) — цитокин, относится к группе CC-хемокинов (β -хемокинов), моноцитарный хемотаксический фактор 1-го типа, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, SREBP-1 — фактор транскрипции 1, связывающий регуляторный элемент стерола, AMPK — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, Smad — внутриклеточные сигнальные белки для рецепторов суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), PGC-1 α — пероксисомный пролифератор-активированный рецептор гамма-коактиватора 1-альфа, PRDM16 — корегулятор транскрипции, который контролирует развитие коричневых адипоцитов в бурой жировой ткани, FAS — синтаза жирных кислот, ACC — ацетил-КоА-карбоксилаза, ACS — ацил-КоА-синтаза).

Figure 3. BBR's potential mechanisms for the obesity treatment. BBR has targets a number of mechanisms in obesity's treatment. It inhibits the activity of PPAR γ , C/EBP α and SREBP-1c, which leads to blocking the process of fat cells formation. BBR activates the process of brown adipose tissue thermogenesis, increasing the activity of the PRDM16 and UCP1 genes due to the activation of AMPK. In addition, BBR blocks the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway and reduces HIF-1 α activity reducing fibrosis in adipose tissue. BBR reduces inflammatory processes by decreasing inflammatory cytokines's level such as IL-6, IL-1 β , TNF- α and others. Blue ovals and arrows — increase or activation, red ovals and arrows — decrease or inhibition. TGF β — transforming growth factor beta, ER — endoplasmic reticulum, TNF α (TNF) — tumor necrosis factor- α , AP-1 — activating protein-1, HIF-1 α — hypoxia-inducible factor 1-alpha, PPAR γ — peroxisome proliferator-activated receptors, UCP-1 — thermogenin, an uncoupling protein localized in the mitochondria of adipocytes in brown adipose tissue, MCP-1 (CCL2) — cytokine, belongs to the group of CC-chemokines (β -chemokines), monocyte chemotactic factor type 1, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1,

SREBP-1 — transcription factor 1, sterol regulatory element binding, AMPK — 5'AMP-activated protein kinase, Smad — intracellular signaling proteins for receptors of the transforming growth factor beta superfamily (TGF- β), PGC-1 α — peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PRDM16 — transcription coregulator that controls the development of brown adipocytes in brown adipose tissue, FAS — fatty acid synthase, ACC — acetyl-CoA- carboxylase, ACS — acyl-CoA synthase.

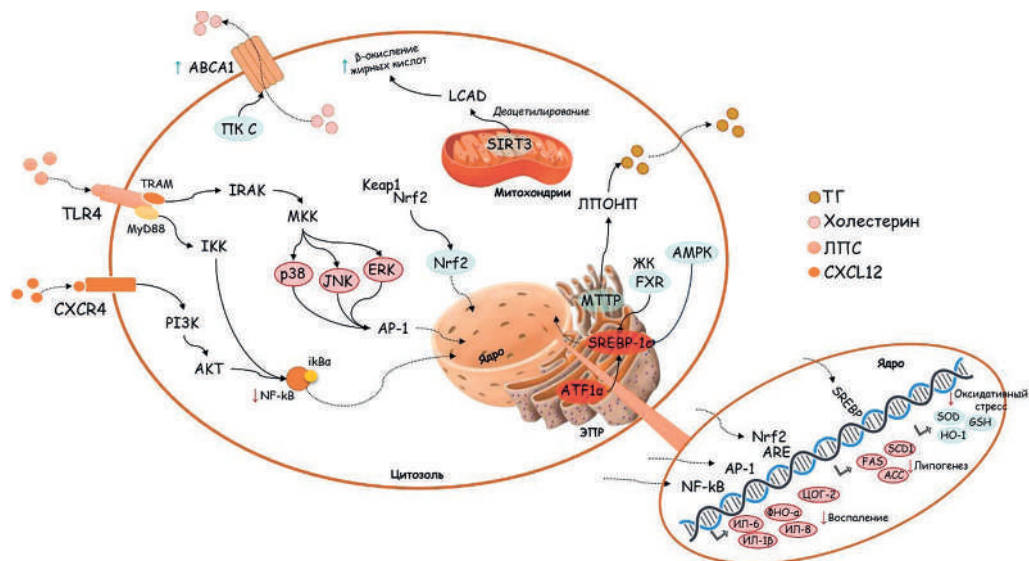


Рисунок 4. Потенциальные механизмы BBR при лечении НАЖБП. BBR воздействует на несколько механизмов при лечении неалкогольной жировой болезни печени. Он угнетает процесс образования жиров, блокируя активность важных ферментов, таких как ACC, FAS и SCD1. BBR активирует процесс β -окисления жирных кислот благодаря активации SIRT3. Также BBR усиливает выведение TG и холестерина из клеток печени, увеличивая активность белков MTTP и ABCA1. BBR обладает противовоспалительными свойствами за счет снижения продукции провоспалительных молекул, таких как IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α и COX-2. Кроме того, BBR противостоит окислительному стрессу, усиливая активность антиоксидантных ферментов, таких как SOD, GSH и HO-1 (голубые овалы и стрелки — увеличение или активация, красные овалы и стрелки — уменьшение или ингибирование; CXCR4 — хемокиновый рецептор 4-го типа, CXCL12 — хемокин подсемейства CXC, связывающийся с рецептором CXCR4, TLR4 — толл-подобный рецептор 4, PKC — протеинкиназа C, ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер, регулирующий уровень внутриклеточного холестерина и фосфолипидов, LCAD — ацил-КоА-дегидрогеназа с длинной цепью, SIRT3 — митохондриальная NAD-зависимая деацетилаза сиртуин-3, проявляющая активность NAD⁺-зависимой деацетилазы, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЖК — желчные кислоты, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, МТТР — промотор микросомального белка переноса триглицеридов, FXR — рецептор фарнизоида X или рецептор желчной кислоты, обеспечивает подавление активности холестерин-7 альфа-гидроксилазы, SREBP-1 — фактор транскрипции 1, связывающий регуляторный элемент стерола, сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR, данный путь регулирует уход от апоптоза, рост и пролиферацию клеток, регулирует метаболизм, AP-1 — активирующий белок-1, NF- κ B — универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, AMPK — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, ЦОГ-2 — циклооксигеназа 2 типа, ФНО α — фактор некроза опухоли- α , ЛПС — липополисахариды, FAS — синтаза жирных кислот, ACC — ацетил-КоА-карбоксилаза, SCD1 — стеарил-коэнзим А десатураза 1, SOD — супероксиддисмутаза, HO-1 — гемоксигеназа-1, GSH — глутатион);

Figure 4. Potential mechanisms of BBR in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). BBR targets multiple mechanisms in the treatment of NAFLD. It inhibits the process of fat formation by blocking the activity of important enzymes such as ACC, FAS and SCD1. BBR activates fatty acid β -oxidation through the activation of SIRT3. BBR enhances the removal of TG and cholesterol from liver cells by increasing the activity of MTTP and ABCA1 proteins also. BBR has anti-inflammatory properties by reducing the production of pro-inflammatory molecules such as IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α and COX-2. In addition, BBR fights oxidative stress by enhancing the activity of antioxidant enzymes such as SOD, GSH and HO-1. Blue ovals and arrows — increase or activation, red ovals and arrows — decrease or inhibition; CXCR4 — chemokine receptor 4 type, CXCL12 is a chemokine of the CXC subfamily that binds to the CXCR4 receptor, TLR4 is toll-like receptor 4, PKC is protein kinase C, ABCA1 is an ATP-binding cassette transporter that regulates the level of intracellular cholesterol and phospholipids, LCAD is an acyl-CoA dehydrogenase with long chain, SIRT3 — mitochondrial NAD-dependent deacetylase sirtuin-3, exhibiting NAD⁺-dependent deacetylase activity, VLDL — very low density lipoproteins, TAG — triacylglycerides, FA — bile acids, ER — endoplasmic reticulum, MTTP — microsomal transfer protein promoter triglycerides, FXR — farnesoid X receptor or bile acid receptor, provides suppression of cholesterol-7 alpha-hydroxylase activity, SREBP-1 — transcription factor 1, sterol binding regulatory element, PI3K/AKT/mTOR signaling pathway — intracellular signaling pathway, the central components of which are the enzymes phosphoinositide 3-kinase (PI3K), AKT and mTOR kinases, this pathway regulates the escape from apoptosis, cell growth and proliferation, regulates metabolism, AP-1 — activating protein-1, NF- κ B — universal transcription factor that controls the expression of genes of the immune response, apoptosis and cell cycle, AMPK — 5'AMP-activated protein kinase, COX-2 — cyclooxygenase type 2, TNF α — tumor necrosis factor- α , LPS — lipopolysaccharides, FAS — fatty acid synthase acids, ACC — acetyl-CoA carboxylase, SCD1 — stearyl coenzyme A desaturase 1, SOD — superoxide dismutase, HO-1 — heme oxygenase-1, GSH — glutathione.