

Використання інгібіторів дипептидилпептидази 4 для лікування атеросклерозу

Л.К. Соколова,
В.М. Пушкаръов,
О.І. Ковзун,
В.В. Пушкаръов,
А.М. Соколова,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Запальні процеси відіграють ключову роль в атерогенезі. Рушійними силами запалення є ендотеліальна дисфункція (ЕД), цукровий діабет, змінений метаболізм ліпопротеїнів, вільні радикали, гемодинамічний стрес зсуву, гіпертонія та інші фактори. Інгібітори DPP-4 (iDPP-4), на додаток до гіпоглікемічних властивостей (підвищення рівня інкретинів та посилення експресії їх рецепторів), контролюють фактори атерогенезу шляхом регуляції рівня ліпідів крові, кров'яного тиску, послаблення ЕД та окислювального стресу (ОС), гальмування запальних процесів (блокування шляху ядерний фактор каппаВ (nuclear factor kappaB, NF-κB), сигналіну TLR4, активації nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3)-інфламмасом і секреції інтерлейкіну(IL)-1β макрофагами (МФ)), стимулювання активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і утворення NO, пригнічення експресії ендотеліну-1, молекул міжклітинної адгезії-1, молекул судинної адгезії-1, E-селектину в ендотеліальних клітинах (ЕК). iDPP4 знижують експресію субодиниць НАДФН-оксидази Nox2 і p47^{phox} в аорті, зменшуючи ОС судин, сприяють зниженню вмісту ліпідів та трансформації МФ у тип M2 в атеросклеротичних бляшках (АБ). M2-поляризація під час опосередкованої iDPP4 блокади раннього атеросклерозу (Ас) залежить від сигналіну фактора стромальних клітин 1α (stromal cell-derived factor 1α, SDF-1α/CXCR4, відповідальним за посилену мобілізацію в кровообіг та хемотаксичну активність ендотеліальних клітин-попередників (ЕКП), які беруть участь у відновленні ендотелію. iDPP4 гальмують прогресування Ас шляхом зниження рівнів моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1) і ліганд хемокіну з C-C мотивом-22 у сироватці крові пацієнтів. Крім того, iDPP4 зменшують кількість моноцитів, пригнічують фактор некрозу пухлини-α (tumor necrosis factor, TNF-α)-індуковану міграцію моноцитів та інфільтрацію МФ. Також iDPP4 пригнічують утворення пінистих клітин, ймовірно, шляхом інгібування Akt/AMФ-активована протеїнкіназа (AMPK) шляхів NF-κB та JNK; знижують експресію LOX-1 і CD36 шляхом пригнічення активності протеїнкінази C, яка бере участь у формуванні пінистих клітин; демонструють значне пригнічення міграції та проліферації клітин гладкої мускулатури, що призводить до зменшення товщини інтими, відіграють захисну роль у рестенозі; підвищують рівень циркулюючого протизапального фактора IL-10, знижують відсоток МФ і Т-лімфоцитів в АБ.

Ключові слова: інгібітори дипептидилпептидази-4, серцево-судинна система, атеросклероз, цукровий діабет.

Запалення відіграє ключову роль в атерогенезі й бере участь на кожному етапі патогенезу [1-3]. Рушійними силами запалення є цукровий діабет (ЦД), змінений метаболізм ліпопротеїнів, вільні радикали, гемодинамічний стрес зсуву, гіпертонія, генетичні зміни, підвищений

рівень гомоцистеїну, інфекційні мікроорганізми та віруси, внаслідок чого виникає ЕД. У стінках кровоносних судин запалення супроводжується вивільненням прозапальних цитокінів і хемокінів, біоактивних ліпопротеїнів, молекул адгезії, активацією інфламмасом NLRP3, залученням специфічних сигнальних шляхів та інфільтрацією лейкоцитів у стінки судин [4-7].

Структура та функції дипептидилпептидази 4

Дипептидилпептидаза 4 (DPP-4, CD26) є поширеним ферментом у людини, який експресується в різноманітних тканинах. Це серинова екзопептидаза, трансмембранний глікопротеїн [8, 9], що може бути у вигляді мономера, гомодимера (основна каталітично активна форма) або гомотетрамера. Гомодимер DPP-4 зустрічається у двох формах: трансмембранний білок II типу і розчинний білок (sDPP-4) [10, 11]. Її базова структура включає: внутрішньоклітинний, трансмембранний і позаклітинний регіони. Позаклітинна частина складається зі стрижня, ділянки, багатой глікозильними групами (сайт зв'язування з антитілами до CD26, кавеоліном-1 і аденозиндезаміназою), ділянки, багатой цистеїном (сайт зв'язування з колагеном і фібронектином) і каталітичної області, що складається з тріади Ser630, Asp708 і His740 [8, 12]. DPP-4 містить дев'ять потенційних сайтів глікозилювання, які значною мірою пов'язані зі згортанням і стабільністю DPP-4, тоді як N-кінцеве сіалювання більше пов'язане з регулюванням патофізіологічних процесів [13, 14]. Функціональні домени DPP-4 розташовані в позаклітинній частині, а внутрішньоклітинний домен бере участь у клітинному сигналіngu [15].

Основна дія DPP-4 полягає в розщепленні та деактивації білків. Два гормони, які розщеплюються DPP-4 – глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) і глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, беруть участь у регуляції метаболізму глюкози [15]. Крім GLP-1, важливими для роботи ССС субстратами DPP-4 є натрійуретичні пептиди (ANP/BNP), SDF-1 α і субстанція P. Фізіологічні рівні NP низькі, але підвищуються при серцевій недостатності та гіперглікемії [16]. SDF-1 α є хемокіном, що сприяє серцевому хомінгу ЕКП. SDF-1 α є субстратом DPP-4, і пригнічення останньої, наприклад, відлагліптином зберігає дію SDF-1 α та сприяє відновленню серця після гострого інфаркту міокарда або інсульту. Речовина P бере участь у регуляції частоти серцевих скорочень і артеріального тиску і продемонструвала захисну дію на тваринних моделях, пригнічуючи апоптоз та зменшуючи фіброз і пошкодження клітин міокарда [17, 18]. В останній час виявлено багато нових функцій DPP-4, таких як сприяння фіброзу та опосередкування проникнення вірусів, у тому числі й SARS-CoV-2 [19].

Розчинна форма DPP-4 (sDPP-4) також міститься в рідинах організму. Вона бере безпосередню участь у регуляції ЕД і може стати біомаркером для деяких захворювань у майбутньому [8].

Експресія DPP-4 зростає при ожирінні/АС та позитивно корелює з останнім. Пацієнти з ожирінням мали вищий рівень експресії DPP-4 в моноцитах, паралельно з вищими рівнями HOMA-IR, глюкози крові, тригліцеридів і холестерину не-HDL (ліпопротеїни високої густини). Окиснені ліпопротеїни низької густини (oxLDL) посилюють експресію DPP-4 у МФ. Підвищення рівня DPP-4 у відповідь на oxLDL може бути механізмом, що зв'язує метаболізм глюкози з АС, спричиненим аномаліями ліпопротеїнів [20].

Механізми дії інгібіторів DPP-4 (iDPP-4) щодо захворювань ССС

iDPP-4 є новими гіпоглікемічними препаратами для лікування ЦД 2 типу, які демонструють позитивний терапевтичний ефект щодо захворювань ССС. У сайті зв'язування DPP-4 є дві кишені – S1 і S2, а також одна підкишеня, Sub S1 або S3, які можуть займати інгібітори фермента. Більш поширеними є субстрат-подібні iDPP-4 – міметики проліну, які займають S1- або S2-кишеню. Ціанопіролідини характеризуються двома ключовими взаємодіями: перша – із нітрильною групою, яка утворює ковалентні зв'язки з гідроксильною групою серину (Ser630), а друга – із протонованою аміногрупою, яка утворює мережу водневих зв'язків із негативно зарядженою областю поверхні білка. Відлагліптин, саксагліптин і денагліптин є препаратами, які мають ціанопіролідинове кільце. Не-субстрат-подібні iDPP-4 є нековалентними інгібіторами і зазвичай мають ароматичне кільце, яке займає S1-кишеню. Ситагліптин містить піперазин і триазолопіперазин, лінагліптин є сполукою на основі ксантину, алогліптин створений на основі піримідиніону [21].

Основні механізми дії iDPP-4 пов'язані з підвищенням концентрації GLP-1 і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду, шляхом пригнічення її активності. Це гормони кишківника, які сприяють секреції інсуліну і пригнічують секрецію глюкагону клітинами підшлункової залози, знижуючи рівень глюкози в крові. iDPP-4 також збільшують вміст субстрату

Огляди

SDF-1 α , який доповнює ефекти GLP-1. До того ж iDDP-4 зменшують вміст sDDP-4 і послаблюють її шкідливий вплив. Зараз успішно застосовуються багато видів iDDP-4: алогліптин, відагліптин, гемігліптин, лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин і тенелігліптин, які відкривають нові перспективи для пацієнтів із ЦД2 [21].

Загальновідомо, що виникнення ССЗ тісно пов'язане з численними факторами ризику, такими як ЦД, вік, надмірна вага та ожиріння, які допомагають контролювати iDDP-4 [22]. Важливо, що iDDP-4 контролюють рівень глюкози в крові без збільшення ваги пацієнтів. Дисліпідемія є стимулюючим фактором для розвитку різних ССЗ, таких як коронарний АС і кальцифікація аортального клапана. Показано, що iDDP-4 здатні регулювати ліпідний обмін і знижувати рівень тригліцеридів, та вільних жирних кислот (ВЖК) [8]. Одночасно iDDP-4 підвищують рівень норадреналіну в плазмі, що прискорює мобілізацію та окислення ліпідів [23].

Рекомендації щодо профілактики ССЗ вказують, що стрес є фактором ризику для пацієнтів [24], спричиняючи дисбаланс симпатичної та парасимпатичної нервової системи, аномальну активацію осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, запальну реакцію, дисфункцію коагуляції, електричну нестабільність серця, ішемію міокарда, руйнування бляшок і тромбоз. Хронічний стрес підвищує активність DDP-4 у плазмі та тканинах тварин. Старіння судин і ССЗ під час стресу ефективно послаблюються iDDP-4, що пояснюється зменшенням запалення бляшок, зниженням ОС та протеолізу, пов'язаного з GLP-1-опосередкованою продукцією адипонектину [8].

Розрив або ерозія бляшки внаслідок тромбозу є серйозним патологічним процесом пов'язаних з АС гострих серцево-судинних і цереброваскулярних подій. Інгібітор активатора плазміногену-1 є ключовим регулятором емболізації й одним із біомаркерів захворювань, пов'язаних із тромбозом. IDDP-4, такі як відагліптин, знижують рівень інгібітора активатора плазміногену 1 у сироватці крові хворих на ЦД і експериментальних тварин головним чином через гальмування синтезу цього інгібітора в ЕК [25, 26]. Матриксні металопротеїнази MMP2 та MMP9 синтезуються в АБ моноцитами/МФ та ЕК. Вони зменшують вміст колагену в бляшках, що зменшує їх стабільність і сприяє розриву. IDDP-4 знижують концентрацію в крові MMP2

і MMP9 і збільшують вміст колагену в АБ, підвищуючи їх стабільність [25, 26].

Вважається, що реакції, опосередковані медіаторами запалення, беруть участь у всіх стадіях розвитку АС. DDP-4 бере участь у низькорівневому запаленні організму, особливо у хворих на ЦД, а інсулінорезистентність та діабет сприяють експресії DDP-4. IDDP-4 пригнічують експресію прозапальних медіаторів в аорті, таких як IL-6 і TNF- α , і знижують рівні СРБ, MCP-1, молекул міжклітинної адгезії-1, E-селектину і металопротеїназу у крові [26]. Крім того, терапія підвищує рівень протизапального IL-10 в циркуляції, а також знижує вміст МФ і Т-лімфоцитів в АБ [25, 27]. Залучення моноцитів до ендотелію за допомогою MCP-1 і ліганд хемокіну з С-С мотивом-22, є ключовим кроком у розвитку АС. IDDP-4 знижують рівні хемоаттрактантів у крові пацієнтів [28] і пригнічують TNF- α -індуковану міграцію моноцитів [29].

ОС тісно пов'язаний із запаленням і АС. Гіперглікемія сприяє продукції активних форм кисню (reactive oxygen species, ROS) і послаблює антиоксидантну систему, що призводить до посилення стресу, окислення ліпопротеїнів і фосфоліпідів. А окиснений тетрагідробіоптерин може спричинити роз'єднання eNOS, додатково посилюючи ОС і зменшуючи продукцію NO. На моделі лінії ЕК показано, що iDDP-4 зменшують утворення ROS, викликане кінцевими продуктами глікації. На тваринних моделях інгібітори знижували експресію в аорті субоддиниць НАДФН-оксидаз Nox2 і p47phox, зменшуючи ОС в судинах [25].

IDDP-4 контролюють фактори ризику АС шляхом регуляції рівнів ліпідів крові та зниження артеріального тиску. Дисліпідемія є критичним фактором ризику захворювань, пов'язаних з АС [25]. IDDP-4 суттєво знижують рівні холестерин ліпопротеїнів низької густини, тригліцеридів і ВЖК, а також підвищують рівні HDL-С у пацієнтів із ЦД2 [30]. Вплив iDDP-4 на вміст ліпідів у крові пов'язаний із підвищенням рівня GLP-1. IDDP-4 змінюють експресію ферментів печінки, відповідальних за окислення ліпідів і біосинтез ліпідів, і знижують секрецію кишкових ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, а також пригнічують всмоктування ліпідів через сигнальний шлях за участі рецептора GLP-1R. Крім того, iDDP-4 прискорюють метаболізм ліпідів шляхом активації симпатичної нервової

системи. Так, вілдагліптин підвищує рівень нор-адреналіну в плазмі крові, що впливає на окислення ліпідів у хворих на ЦД2 [25, 30].

Відтік холестерину є основною атеропротекторною функцією HDL, які видаляють холестерин із пінистих клітин бляшок насичених при ЦД2 ліпідами. IDDP-4 підвищують концентрацію GLP-1 у плазмі крові, що регулює секрецію та експресію інсуліну через рецептор GLP-1R, який експресується в острівцях підшлункової залози, а також у моноцитах людини та клітинах THP-1. Показана безпосередня участь у функціонуванні HDL IDDP-4 разом із GLP-1, які суттєво підвищували опосередкований аполіпопротеїном A1 відтік холестерину, чого не відбувалося за відсутності GLP-1. Крім того, підвищений відтік за участю GLP-1 значно зменшувався в присутності антагоніста GLP-1R [31].

АТФ-зв'язуючий касетний транспортер A1 (ABCA1) локалізується на плазматичній мембрані, забезпечуючи гомеостаз холестерину і відіграє певну роль у продукції HDL і витоку клітинного холестерину. Показано, що GLP-1 посилює експресію ABCA1 у МФ та клітинах THP-1 і регулює гомеостаз холестерину [32]. Ситагліптин у присутності GLP-1 значно підвищував експресію білка ABCA1 у мембранній фракції [31]. Отже, вперше було показано, що IDDP-4 підвищують витік холестерину з МФ і можуть проявляти антиатеросклеротичну дію, посилюючи функцію HDL та індукуючи їх синтез.

Артеріальна гіпертензія є суттєвим фактором ризику розвитку АС. Підтверджено, що різні IDDP-4 можуть знижувати рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску. Підвищення рівня GLP-1 після пригнічення активності IDDP-4 може відігравати важливу роль у цих ефектах. 1. Аналоги GLP-1 інгібують реабсорбцію Na^+ у проксимальних ниркових каналцях і зменшують затримку натрію, що зумовлює гіпотензивний ефект. 2. IDDP-4 посилюють активність eNOS і утворення NO, що викликає розширення судин. 3. Розслаблення судин, викликане ацетилхоліном, потенціюється зниженням експресії ангіотензинперетворюючих ферментів. 4. IDDP-4 пригнічують експресію в аорті ендотеліну-1, послаблюючи гіпертензію в діабетичних щурів. 5. Ефект IDDP-4 може бути пов'язаний із впливом на медулярні катехоламінові нейрони в постстремній ділянці та вазодилатацією, викликану інсуліном [25].

NO є найважливішим релаксовим фактором ендотелію, що синтезується під час перетворення L-аргініну, яке каталізується eNOS [33, 34]. NO відіграє важливу роль у підтримці тону судин, а також має антиатерогенний ефект, регулюючи проліферацію та апоптоз ЕК, пригнічуючи адгезію та агрегацію тромбоцитів, а також запобігаючи адгезії та інфільтрації лейкоцитів [25]. IDDP-4 (вілдагліптин, ситагліптин) виявляють захисну дію щодо функції ендотелію у тварин із діабетом шляхом активації eNOS. Ендотелін – вазоконстриктор, що виділяється ЕК, сприяє розвитку АС посилюючи прозапальні й мітогенні ефекти [35, 36]. IDDP-4 пригнічують експресію ендотеліну-1 в ендотелії аорти та покращують функцію ендотелію діабетичних щурів, ймовірно, шляхом активації AMPK та інгібування сигнального шляху NF- κ B [37].

Вілдагліптин, широко використовуваний протидіабетичний препарат, сприятливо впливає на ендотелій судин при діабеті. Визначали вплив IDDP-4 на мітохондріальну дисфункцію в діабетичних мишей та ЕК пупкової вени людини, культивованих в умовах гіперглікемії, і досліджували механізм протидіабетичної активності. Аналізували утворення мітохондріальних ROS (mtROS), пошкодження мітохондріальної ДНК, синтез АТФ та рівні експресії пов'язаних із динаміном білків (Drr1 і Fis1). Виявили, що вілдагліптин зменшує продукцію mtROS і пошкодження мітохондріальної ДНК і посилює синтез АТФ в ендотелії за умов діабету. Крім того, інгібітор знижував експресію Drr1 і Fis1, блокував транслокацію Drr1 у мітохондрії та пригнічував фрагментацію мітохондрій. У результаті послаблювалась мітохондріальна дисфункція і відновлювалась морфологія органел. Вілдагліптин сприяв фосфорилуванню AMPK та її мішені – ацетил-КоА-карбоксилази в умовах гіперглікемії. Активація AMPK призводила до зниження експресії Drr1. Отже, IDDP-4 пом'якшує ендотеліальну мітохондріальну дисфункцію при діабеті через пригнічення AMPK опосередкованого Drr1 мітохондріального поділу [38].

ЕКП відіграють захисну роль при пошкодженні судин. Вони беруть участь у відновленні ендотелію судин і ангіогенезі шляхом диференціації в зрілі ЕК, які виділяють регуляторні медіатори. Вважається, що рівні та функції циркулюючих ЕКП значною мірою впливають на

Огляди

ССЗ і тому зниження їх кількості розглядається як маркер патогенезу судин. При АС ЕКП захищають судини, зменшуючи пошкодження ендотелію та пригнічуючи ріст бляшок. Рівень ЕКП у хворих на ЦД нижчий, ніж у здорових людей, і функція ендотелію пацієнтів, особливо з судинними ускладненнями, асоціюється з їх кількістю. Показано, що протидіабетичні ефекти іDDP-4 пов'язані зі збільшенням кількості ЕКП. Це пояснюється тим, що активність іDDP-4 призводить до накопичення SDF-1 α , який зв'язується зі своїм рецептором CXCR4, відповідальним за посилену мобілізацію в кровообіг із кісткового мозку та хемотаксис ЕКП [28]. Порушення функцій ЕКП при ЦД призводить до змін у регуляції судинного гомеостазу та ЕД. Покращення функціонування ЕКП розглядається як перспективна стратегія для лікування судинних ускладнень. Механізми дії іDDP-4 на ЕКП залишаються неясними. Здатність ліраглутиду сприяти перфузії крові та ангиогенезу при діабеті оцінювали на моделі діабетичних мишей. IDDP-4 посилював кровопостачання та ангиогенез в ішемічних кінцівках мишей *db/db* та з діабетом 1-го типу. Крім того, інгібітор покращував міграцію клітин і продукцію NO в ЕКП у середовищі з високим вмістом глюкози. Вивчення сигнальних шляхів визначило мережу генів, що залучені до антиоксидантної сфери. Дослідження механізмів показало, що іDDP-4 знижує рівень ROS та підвищує активність nuclear factor erythroid 2-like factor 2 через шлях Akt/GSK3- β /Fyn, а пригнічення цього шляху скасовує активацію цього фактора і покращення функції ЕКП. Загалом, ці результати свідчать про терапевтичний потенціал іDDP-4 щодо стимулювання функції ЕКП та покращення ішемічного ангиогенезу при ЦД [39].

У досліджах на мишах *db/db* із діабетом і ожирінням тваринам вводили іDDP-4 протягом 12 тижнів. Інгібітор знижував рівень глюкози та HbA1c у крові й покращував чутливість до інсуліну, але не впливав на масу тіла чи ліпідний профіль крові. У групі лікування спостерігались позитивні зміни щодо систолічної/діастолічної функції серця, гіпертрофії та фіброзу. IDDP-4 запобігав серцевій ліпотоксичності шляхом зменшення накопичення ліпідів у міокарді через пригнічення CD36, ACSL1, FABP3, PPAR γ , DGAT1 і посилення інгібування FOXO1. Опосередковане іDDP-4 покращення мітохондріальної

функції та зменшення пошкоджень досягались шляхом активації сигнального шляху PGC1 α /Nrf1/TFAM, який активує мітохондріальний біогенез. Секвенування РНК серця підтвердило, що лікування викликало зміни експресії генів, пов'язаних із метаболізмом ліпідів. Отже, іDDP-4 покращують серцеву функцію шляхом зменшення ліпотоксичності та пошкодження мітохондрій і забезпечують терапевтичний ефект щодо діабетичної кардіоміопатії [40].

Автофагія – це процес, у якому дефектні клітинні компоненти поглинаються спеціальними структурами. АФ необхідна для підтримки належної клітинної рівноваги та відіграє життєво важливу гомеостатичну роль, вивільняючи поживні речовини з макромолекул і видаляючи небажані клітинні структури. Порушення регуляції АФ асоційоване з кількома захворюваннями, включаючи АС, що пов'язане з підвищеним ОС і некрозом АБ на пізній стадії [41, 42]. Захищаючи клітини та зменшуючи вивільнення запальних чинників АФ сприяє стабільності АБ, а також обмежує апоптоз, пригнічуючи активацію інфламмасом. АФ у МФ грає важливу роль в утворенні пінистих клітин, зменшуючи поглинання МФ oxLDL, збільшуючи еферозитоз МФ і сприяючи експорту холестерину. Це позитивно впливає на розвиток АС через зменшення запалення бляшок [43]. Регуляція АФ є складним процесом, що включає кілька сигнальних шляхів. Деякі з цих шляхів контролюються mammalian target of rapamycin (mTOR), а також АМПК – сенсорами клітинної енергії та поживних речовин. За достатності ресурсів для підтримки росту, mTORC1 може пригнічувати АФ шляхом інтеграції висхідних сигналів з Akt [44]. Експресія mTORC1 значно підвищена у тварин на атерогенній дієті. Гістопатологічний аналіз підтвердив наявність атеросклеротичних уражень у тварин на такій дієті. IDDP-4 суттєво коригували ліпідний профіль (рівні холестерину, тригліцеридів і LDL) та експресію mTORC1. Лікування іDDP-4 знижувало рівень білка p62 аорти, що свідчить про відновлення АФ [44]. Таким чином, іDDP-4 сповільнював розвиток АС через посилення АФ шляхом пригнічення сигналіну mTORC1.

Кілька досліджень на тваринах показали, що миші з нокаутом аполіпопротеїну E та миші з нокаутом LDLR, незалежно від наявності чи відсутності діабету, після лікування іDDP-4 мають

зменшену площу АБ порівняно з нелікованими групами [27, 29, 45]. У мишей, які отримували iDDP-4, утворювалося менше АБ, ніж у контрольній групі, особливо в дузі аорти та в черевній аорті. Крім того, iDDP-4 значно знижував експресію MCP-1 та IL-6 в аорті, а також сироваткові рівні VCAM і Р-селектину, індукував фосфорилування AMPK і Akt, водночас пригнічуючи фосфорилування p38MAPK і позаклітинної сигнал-регульованої кінази в аортах. Отже, iDDP-4 зменшують площу атеросклеротичного ураження шляхом регулювання шляхів AMPK і MAPK, гальмування реакцій запалення та взаємодії лейкоцитів з ЕК. Ці дії не залежать від ефекту втрати ваги та зниження рівня глюкози [46].

Відомо, що поглинання МФ позаклітинних ох-LDL, з утворенням пінистих клітин, є ознакою ранньої стадії АС. У мишей із нокаутом аполіпопротеїну Е iDDP-4 проявляють антиатерогенну дію шляхом зменшення кількості моноцитів та інгібування інфільтрації МФ [42]. iDDP-4 пригнічують утворення пінистих клітин, ймовірно, шляхом пригнічення кіназами Akt/AMPK шляхів NF-κB та JNK. Крім того, для утворення пінистих клітин необхідні скавенджер-рецептори на МФ SRA, CD36 і LOX-1 [47]. iDDP-4 знижують експресію LOX-1 і CD36, пригнічуючи активність протеїнкінази С [25].

Дослідження на людях також виявили, що в пацієнтів із ЦД та ішемічною хворобою серця iDDP-4 уповільнюють прогресування товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії – важливого показника АС. За умов патології підвищена експресія молекул адгезії на поверхні ЕК, таких як ICAM, селектини та VCAM, разом із хемокінами, такими як MCP-1, сприяє адгезії моноцитів до ендотелію та стимулювання їх подальшої трансендотеліальної міграції з трансформацією в МФ. Дослідження виявили, що iDDP-4 пригнічують експресію молекул судинної адгезії-1, Е-селектину та молекул міжклітинної адгезії-1 в ЕК і виявляють потужну антиатеросклеротичну дію шляхом інгібування шляху NF-κB [25].

МФ дуже пластичні щодо фенотипу і функцій [1, 7, 45]. Відомо, що різні типи МФ мають різні імунні функції: клітини М1 активуються за класичним сценарієм і беруть участь у запальних процесах, тоді як клітини М2 активуються альтернативно і відіграють роль регулятора. На ранніх стадіях прогресуючого АС МФ М2 виконують захисну функцію через зворотний тран-

спорт холестерину та протизапальну регуляцію. Показано, що iDDP-4 здійснюють антиатеросклеротичну дію, сприяючи трансформації МФ у тип М2 у районі бляшок і зниження в них вмісту ліпідів. Ця М2-поляризація під час опосередкованої iDDP-4 блокади раннього АС залежить від сигналіngu SDF-1α/CXCR4 [45]. Однак, у прогресуючих АБ МФ М2 можуть виявляти протилежний ефект, сприяючи неоваскуляризації, що призводить до накопичення прозапальних факторів і посилення міграції лейкоцитів. Конкретні ролі інгібіторів DDP-4 у поляризації та активації МФ потребують вивчення.

Було продемонстровано імуносупресивну дію iDDP-4 на диференціацію лімфоцитів Th1, Th17 і Th2, що призводить до генерації регуляторних клітин, які секретують трансформуючий фактор росту бета-1, із низькою експресією гена CD26, що може позитивно впливати на стан β-клітин підшлункової залози в пацієнтів із ЦД1. Крім того, значно знижувався відсоток Т-клітин: CD4+ IL-17+, CD4+ IFNγ+ і CD4+ IL-4+. Лікування iDDP-4 пригнічує проліферацію мононуклеарів периферичної крові людини, стимульованих фітогемаглютиніном, і знижує експресію CD26, що свідчить про їх вплив на експресію, димеризацію і сигналінг DDP-4. Лікування не тільки пригнічувало утворення цитокінів IL-10 та IFN-γ, але й повністю припиняло експресію IL-6 у мононуклеарах на тлі секреції IL-4 [48].

На ранніх стадіях утворення бляшок гладком'язові клітини (ГМК) мігрують до судинної інтими, де їх проліферація прискорює гіперплазію інтими та подальший розвиток АС. iDDP-4 демонструють суттєве пригнічення міграції ГМК, і ця негативна регуляція може бути пов'язана з гальмуванням експресії хемокінів MCP-1 і молекул судинної адгезії-1. Крім того, інгібітори DDP-4 можуть активувати шлях Nrf-2, що призводить до пригнічення проліферації цих клітин і зменшення товщини інтими [29]. Судинний рестеноз є актуальною проблемою, яку необхідно вирішувати в пацієнтів із коронарною реваскуляризацією, а проліферація ГМК є ключовим фактором виникнення стенозу. Показано, що iDDP-4 пригнічують проліферацію ГМК після пошкодження ендотелію і відіграють захисну роль при рестенозі, яка може бути пов'язана з посиленням опосередкованого каспазою-3 апоптозу ГМК [26].

Огляди

Підвищений рівень ВЖК є фактором ризику ЦД2. Пацієнти з діабетом, пов'язаним з ожирінням, часто мають підвищені рівні ВЖК у плазмі або тому, що велика кількість ВЖК вивільняється з надлишкової жирової тканини, або через порушення механізмів кліренсу ВЖК [49]. Гіперінсулінемія, пов'язана з аномальним метаболізмом ВЖК, є прямим фактором ризику розвитку АС, а також інших ССЗ. Підвищені рівні ВЖК у плазмі спричиняють високий ступінь запалення, що також сприяє розвитку ССЗ. ЕД, викликана високими рівнями ВЖК, є одним із механізмів, пов'язаних із прогресуванням ЦД. Дослідження молекулярних механізмів дії вілдагліптину щодо послаблення ЕД, спричиненої ВЖК, показало, що обробка ЕК інгібітором пригнічує вивільнення клітинами лактатдегідрогенази та генерацію ROS, індуковані ВЖК. Підвищення активності лактатдегідрогенази є важливим наслідком запалення через активацію інфламмасом NLRP3/ASC, піроптозу, продукції IL-1 β та IL-18 [49]. Вілдагліптин також усуває індуковане ВЖК зниження рівня GSH і підвищену експресію асоційованої з ВЖК Nox-4, яка опосередковує утворення ROS у мітохондріях. Крім того, вілдагліптин гальмує зниження мітохондріального потенціалу, спричинене ВЖК. Підвищена експресія Nox-4 пов'язана з активацією в ЕК NLRP3-інфламмасом і процесингом IL-1 β [50], які беруть участь в утворенні піністих клітин. NLRP3-залежний піроптоз і процесинг прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β та IL-18, індуковані ROS, пов'язані з прогресуванням ССЗ [5, 51]. IDDP-4 блокують сигнал TLR4, активацію інфламмасом NLRP3 і вивільнення IL-1 β в МФ людини шляхом пригнічення активності РКС, демонструючи сприятливий вплив на АС [52]. Так, вілдагліптин пригнічує індуковану ВЖК експресію білків інфламмасомного комплексу NLRP3, включаючи NLRP3, ASC, p20 та HMGB-1, і пом'якшує спричинену ВЖК інактивацію шляху AMPK. Отже, інгібітор пригнічує продукцію двох цитокінів – IL-1 β та IL-18, яка є наслідком NLRP3-залежного механізму запалення. Вілдагліптин також підвищує рівень eNOS, який знижується за дії ВЖК, що вказує на його захисну роль проти ЕД. Отже, протектний ефект вілдагліптину в ЕК опосередкований через пригнічення NLRP3-інфламмасом/HMGB-1. Ці дані свідчать про те, що вілдагліптин може мати подвійне терапевтичне застосування – для зни-

ження рівня глюкози та покращення функції судин [49].

Щодо впливу іншого інгібітора iDDP-4 анагліптину на ЕД, спричинену високим вмістом глюкози, даних недостатньо. Нещодавні дослідження виявили, що лікування iDDP-4 запобігає індукованому глюкозою зниженню життєздатності клітин і посиленню вивільнення лактатдегідрогенази в ЕК пупкової вени людини. Анагліптин гальмує індуковане високим рівнем глюкози посилення експресії ROS і Nox-4 та TXNIP (thioredoxin-interacting protein). Лікування iDDP-4 знижувало індуковану високою глюкозою активацію залежного від NLRP3-інфламмасом запалення, про що свідчить зниження експресії NLRP3, ASC і розщепленої каспази-1. Крім того, одержані результати демонструють, що iDDP-4 припиняв швидкий процесинг IL-1 β та IL-18, індукований глюкозою. Встановлено, що лікування анагліптином відновлює індуковане високою глюкозою зниження експресії гістон-деацетилази SIRT1. Відомо, що SIRT1 відіграє негативну роль щодо активації запалення через NLRP3-інфламмасоми. Сайленсинг SIRT1 шляхом трансфекції siRNA скасовував гальмівні ефекти анагліптину щодо запалення через активацію інфламмасом. Блокування активації NLRP3 стало важливою терапевтичною стратегією для лікування ЕД при ССЗ, спричинених високим вмістом глюкози. Ці результати показують, що анагліптин може забезпечувати захист від пошкодження ендотелію, спричиненого високим рівнем глюкози, через SIRT1-залежне інгібування активації NLRP3-інфламмасом [53].

Старіння (сенесценція) ГМК судин відіграє важливу роль у патогенезі АС. Останні дані вказують на те, що iDPP-4 демонструють широкий спектр позитивних ефектів щодо ССС. Вивчали ефект анагліптину щодо індукованого IL-1 β клітинного старіння в клітинах ГМК, щоб визначити терапевтичні можливості цього препарату при АС. Виявили, що лікування iDDP-4 знижувало секрецію TNF- α , IL-6 і MCP-1. Крім того, одержані дані вказують на те, що IL-1 β знижує активність теломерази, яка зростала при лікуванні iDDP-4. Довжина теломер негативно пов'язана з ризиком ССЗ. Порівняно з нормальними клітинами судинної стінки та циркулюючими ЕКП, більш вкорочені теломери спостерігаються в бляшках у ГМК і ЕК [54]. Стимуляція

IL-1 β посилювала забарвлення β -галактозидази, пов'язане з сенесценцією, більш ніж у 3 рази порівняно з контрольною групою, але воно знижувалося при лікуванні iDDP-4. Анагліптин також суттєво знижував регуляцію p16, p21 і підвищував рівень SIRT1 у клітинах ГМК, інкубованих з IL-1 β . Його захисний ефект щодо сенесценції в клітинах ГМК був скасований сайленсингом SIRT1. Таким чином, iDDP-4 захищають клітини ГМК і ЕК від індукованого цитокинами старіння і цей ефект опосередковується SIRT1 [54].

Клінічні дослідження продемонстрували, що застосування iDDP-4 значно знижує загальний холестерин і холестерин ліпопротеїнів низької густини [55]. Повідомлялося також, що введення анагліптину запобігає гіперплазії інтими шляхом стимулювання міграції ЕК через активацію сигналіну SOD-1/RhoA/JNK [56]. Попередня інкубація з iDDP-4 посилювала захисну здатність ендотелію проти ОС та апоптозу, спричиненого H₂O₂, шляхом інгібування Вах, утворення ROS, розщеплення каспази-3 та надмірної експресії цитохрому C в ЕК пупкової вени людини [57]. Експеримент *in vivo* продемонстрував, що введення iDDP-4 запобігає патологічному прогресуванню АС на моделі мишей із дефіцитом ApoE шляхом інгібування проліферації клітин ГМК та запальної реакції [29].

Кілька досліджень продемонстрували пригнічення АС аорти iDDP-4 у мишей із гіперхолестеринемією. Однак залишалось невизначеним, чи справляють iDDP-4 також антиатерогенну дію на коронарні артерії. Тому вивчали вплив iDDP-4 на розвиток АС в аорті та коронарних артеріях у кроликів, які перебували на дієті з високим вмістом холестерину. Споживання холестерину з їжею підвищувало рівень холестерину в сироватці крові та в ліпопротеїнах дуже низької густини (VLDL-C). iDDP-4, дещо знижували, хоча й невірогідно, загальний холестерин і VLDL-C, а також маркери абсорбції холестерину ситостерол і кампестерол. Активність DPP-4 у сироватці крові була пригнічена на 82%, а рівні активного GLP-1 і глюкозозалежного інсуліно-тропного поліпептиду під час лікування підвищилися у 2-3 рази. Важка гіперхолестеринемія призводила до розвитку АС аорти, а співвідношення атеросклеротичних уражень до загальної площі поверхні аорти становило 22 \pm 2%. iDDP-4 пригнічували коефіцієнт ураження майже у 2,5 раза [58]. На коронарних артеріях чітко спосте-

рігались атеросклеротичні ураження зі збільшеною площею інтима-медіа і прогресуючим формуванням інтими. Лікування iDDP-4 призвело до зменшення зони інтима-медіа та площі інтими. Альфа-гладком'язові актин-позитивні та МФ-позитивні ділянки в коронарних артеріях після лікування зменшувались. Експресія TNF- α та IL-6 у сонних артеріях була помітно знижена, а судинна активність DPP-4 після лікування була знижена на 66% [58].

Отже, iDPP-4 можуть суттєво пригнічувати утворення бляшок у коронарних артеріях із помітним зменшенням накопичення МФ, ймовірно, через їх протизапальні властивості.

Порівняння терапевтичних ефектів гліптинів щодо лікування діабетичних ССЗ та аутоімунного діабету показало, що найширшим спектром терапевтичних ефектів характеризується вілдагліптин [59].

Список використаної літератури

1. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: Medknyga publishing house, 2018. 264 p.
2. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2017;13(7):486-98. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
3. Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Пушкарьов ВВ, Тронько МД. Механізми патогенезу атеросклерозу у хворих на діабет. Роль NF- κ B (огляд літератури). Проблеми ендокринної патології. 2017;(2):64-76 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. Mechanisms of the pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF- κ B (the literature review). Problemy endokrynnoi patologiyi. 2017;(2):64-76. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.10.
4. Lusta KA, Poznyak AV, Sukhorukov VN, Eremin II, Nadelyaeva II, Orekhov AN. Hypotheses on atherogenesis triggering: does the infectious nature of atherosclerosis development have a substruction? Cells. 2023 Feb 23;12(5):707. doi: 10.3390/cells12050707.
5. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. Cytol Genet. 2021;55(4):331-9. doi: 10.3103/S0095452721040113.
6. Tanase DM, Valasciuc E, Gosav EM, Oatu A, Buliga-Finis ON, Floria M, et al. Portrayal of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis: current knowledge and therapeutic targets. Int J Mol Sci. 2023 May 3;24(9):8162. doi: 10.3390/ijms24098162.
7. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis. Endokrynologia. 2017;22(2):127-38.
8. Chen SY, Kong XQ, Zhang KF, Luo S, Wang F, Zhang JJ. DPP4 as a potential candidate in cardiovascular disease. J Inflamm Res. 2022 Sep 16;15:5457-69. doi: 10.2147/JIR.S380285.
9. Huang J, Liu X, Wei Y, Li X, Gao S, Dong L, et al. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 in autoimmune disease. Front Immunol. 2022;13:830863. doi: 10.3389/fimmu.2022.830863.
10. Razavi M, Wei YY, Rao XQ, Zhong JX. DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. Mil Med Res. 2022 Aug 20;9(1):45. doi: 10.1186/s40779-022-00410-2.

Огляди

11. Webb DL, Abrahamsson N, Sundbom M, Hellstrom PM. Bariatric surgery – time to replace with GLP-1? *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(6-7):635-40. doi: 10.1080/00365521.2017.1293154.
12. Love KM, Liu Z. DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):1553-65. doi: 10.1210/clinem/dgab078.
13. Govender Y, Shalekoff S, Ebrahim O, Waja Z, Chaisson RE, Martinson N, et al. Systemic DPP4/CD26 is associated with natural HIV-1 control: implications for COVID-19 susceptibility. *Clin Immunol.* 2021;230:108824. doi: 10.1016/j.clim.2021.108824.
14. Zhang T, Tong X, Zhang S, Wang D, Wang L, Wang Q, et al. The roles of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) and DPP4 inhibitors in different lung diseases: new evidence. *Front Pharmacol.* 2021;12:731453. doi: 10.3389/fphar.2021.731453.
15. Gong Q, Rajagopalan S, Zhong J. Dpp4 inhibition as a therapeutic strategy in cardiometabolic disease: Incretin-dependent and -independent function. *Int J Cardiol.* 2015 Oct 15;197:170-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.076.
16. Zakaria EM, Tawfeek WM, Hassanin MH, Hassaballah MY. Cardiovascular protection by DPP-4 inhibitors in preclinical studies: an updated review of molecular mechanisms. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2022 Nov;395(11):1357-72. doi: 10.1007/s00210-022-02279-3.
17. Chen FX, Wan Q, Li QL, Fang J, Peng L, Hu J. Substance P prevents doxorubicin-induced cardiomyocyte injury by regulating apoptosis and autophagy: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Mol Med Rep.* 2022 Feb;25(2):50. doi: 10.3892/mmr.2021.12566.
18. Widiapradja A, Kasparian AO, McCaffrey SL, Kolb LL, Imig JD, Lacey JL, et al. Replacement of lost substance P reduces fibrosis in the diabetic heart by preventing adverse fibroblast and macrophage phenotype changes. *Cells.* 2021 Oct 5;10(10):2659. doi: 10.3390/cells10102659.
19. Rao X, Razavi M, Mihai G, Wei Y, Braunstein Z, Frieman MB, et al. Dipeptidyl peptidase 4/midline-1 axis promotes T lymphocyte motility in atherosclerosis. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Mar;10(9):e2204194. doi: 10.1002/advs.202204194.
20. Rao X, Zhao S, Braunstein Z, Mao H, Razavi M, Duan L, et al. Oxidized LDL upregulates macrophage DPP4 expression via TLR4/TRIF/CD36 pathways. *EBioMedicine.* 2019 Mar;41:50-61. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.065.
21. Kumar S, Mittal A, Mittal A. A review upon medicinal perspective and designing rationale of DPP-4 inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2021 Sep 15;46:116354. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116354.
22. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(11):642-53. doi: 10.1038/s41574-020-0399-8.
23. Tsimihodimos V, Elisaf M. Incretins and lipid metabolism. *Curr Med Chem.* 2018;25(18):2133-9. doi: 10.2174/0929867324666170414164244.
24. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
25. Liu H, Guo L, Xing J, Li P, Sang H, Hu X, et al. The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2020 May 15;875:173037. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173037.
26. Lim S, Choi SH, Shin H, Cho BJ, Park HS, Ahn BY, et al. Effect of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, on neointimal formation after balloon injury in rats. *PLoS One.* 2012;7(4):e35007. doi: 10.1371/journal.pone.0035007.
27. Hirano T, Mori Y. Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in experimental animals. *J Diabetes Investig.* 2016 Apr;7 Suppl 1(Suppl 1):80-6. doi: 10.1111/jdi.12446.
28. Fadini GP, Bonora BM, Cappellari R, Menegazzo L, Vedovato M, Iori E, et al. Acute effects of linagliptin on progenitor cells, monocyte phenotypes, and soluble mediators in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):748-56. doi: 10.1210/jc.2015-3716.
29. Ervinna N, Mita T, Yasunari E, Azuma K, Tanaka R, Fujimura S, et al. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice. *Endocrinology.* 2013;154(3):1260-70. doi: 10.1210/en.2012-1855.
30. Cha SA, Park YM, Yun JS, Lim TS, Song KH, Yoo KD, et al. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2017 Apr 13;16(1):58. doi: 10.1186/s12944-017-0443-4.
31. Komatsu T, Abe S, Nakashima S, Sasaki K, Higaki Y, Saku K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin phosphate accelerates cellular cholesterol efflux in THP-1 cells. *Biomolecules.* 2023 Jan 24;13(2):228. doi: 10.3390/biom13020228.
32. Yao Y, Li Q, Gao P, Wang W, Chen L, Zhang J, et al. Glucagon-like peptide-1 contributes to increases ABCA1 expression by downregulating miR-758 to regulate cholesterol homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Mar 4;497(2):652-658. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.126.
33. Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Тронько МД. Аргінін в нормі та патології. *Ендокринологія.* 2019;24(4):373-85 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Arginine in normal and pathological conditions. *Endokrynologia.* 2019;24(4):373-85). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373. Ukrainian.
34. Eriksson L, Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction - beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Jul;117(1):15-25. doi: 10.1111/bcpt.12402.
35. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, depending on the characteristics of the disease. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal.* 2020b;16(3):204-8. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205267.
36. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016 Apr;68(2):357-418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
37. Tang ST, Su H, Zhang Q, Tang HQ, Wang CJ, Zhou Q, et al. Sitagliptin inhibits endothelin-1 expression in the aortic endothelium of rats with streptozotocin-induced diabetes by suppressing the nuclear factor- κ B/I κ Ba system through the activation of AMP-activated protein kinase. *Int J Mol Med.* 2016 Jun;37(6):1558-66. doi: 10.3892/ijmm.2016.2578.
38. Liu H, Xiang H, Zhao S, Sang H, Lv F, Chen R, et al. Vildagliptin improves high glucose-induced endothelial mitochondrial dysfunction via inhibiting mitochondrial fission. *J Cell Mol Med.* 2019 Feb;23(2):798-810. doi: 10.1111/jcmm.13975.
39. Yan X, Su Y, Fan X, Chen H, Lu Z, Liu Z, et al. Liraglutide improves the angiogenic capability of EPC and promotes ischemic angiogenesis in mice under diabetic conditions through an Nrf2-dependent mechanism. *Cells.* 2022 Nov 29;11(23):3821. doi: 10.3390/cells11233821.
40. Pham TK, Nguyen THT, Yi JM, Kim GS, Yun HR, Kim HK, et al. Evogliptin, a DPP-4 inhibitor, prevents diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity in db/db mice. *Exp Mol Med.* 2023 Apr;55(4):767-78. doi: 10.1038/s12276-023-00958-6.
41. Salemkour Y, Lenoir O. Endothelial autophagy dysregulation in diabetes. *Cells.* 2023 Mar 21;12(6):947. doi: 10.3390/cells12060947.
42. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2018 Jun 7;39(22):2070-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehx786.
43. Owadh HKH, Mohammad BI, Al-Muhana SJ, Obied HN, Ghaleb RA, Hadi NR. The Synergistic effect of resveratrol and hydroxychloroquine on osteosarcoma cell line (MG-63) by autophagy modulation. *Lat Am J Pharm.* 2020;39(8):1671-6.
44. Sahib HH, Mohammad B, Hadi NR. Evaluation of anti-atherosclerotic effects of Sitagliptin via modulation of the mTOR pathway in male rabbits. *J Med Life.* 2023 Mar;16(3):451-7. doi: 10.25122/jml-2022-0298.
45. Brenner C, Franz WM, Kühnenthal S, Kuschnerus K, Remm F, Gross L, et al. DPP-4 inhibition ameliorates atherosclerosis by priming monocytes into M2 macrophages. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 15;199:163-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.044.
46. Zeng Y, Li C, Guan M, Zheng Z, Li J, Xu W, et al. The DPP-4 inhibitor sitagliptin attenuates the progress of atherosclerosis in apolipoprotein-E-knockout mice via AMPK- and MAPK-

- dependent mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Feb 4;13:32. doi: 10.1186/1475-2840-13-32.
47. Salim HM, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Yagi S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, ameliorates endothelial dysfunction and atherogenesis in normoglycemic apolipoprotein-E deficient mice. *Vascul Pharmacol.* 2016 Apr;79:16-23. doi: 10.1016/j.vph.2015.08.011.
 48. Pinheiro MM, Stoppa CL, Valduga CJ, Okuyama CE, Gorjão R, Pereira RM, et al. Sitagliptin inhibit human lymphocytes proliferation and Th1/Th17 differentiation in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2017 Mar 30;100:17-24. doi: 10.1016/j.ejps.2016.12.040.
 49. Qi Y, Du X, Yao X, Zhao Y. Vildagliptin inhibits high free fatty acid (FFA)-induced NLRP3 inflammasome activation in endothelial cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019 Dec;47(1):1067-74. doi: 10.1080/21691401.2019.1578783.
 50. Qi J, Yu XJ, Shi XL, Gao HL, Yi QY, Tan H, et al. NF- κ B Blockade in hypothalamic paraventricular nucleus inhibits high-salt-induced hypertension through NLRP3 and caspase-1. *Cardiovasc Toxicol.* 2016 Oct;16(4):345-54. doi: 10.1007/s12012-015-9344-9.
 51. Liu D, Zeng X, Li X, Mehta JL, Wang X. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol.* 2017 Dec 9;113(1):5. doi: 10.1007/s00395-017-0663-9.
 52. Dai Y, Dai D, Wang X, Ding Z, Mehta JL. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1 β via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014 Oct;28(5):425-32. doi: 10.1007/s10557-014-6539-4.
 53. Jiang T, Jiang D, Zhang L, Ding M, Zhou H. Anagliptin ameliorates high glucose-induced endothelial dysfunction via suppression of NLRP3 inflammasome activation mediated by SIRT1. *Mol Immunol.* 2019 Mar;107:54-60. doi: 10.1016/j.molimm.2019.01.006.
 54. Zhao J, He X, Zuo M, Li X, Sun Z. Anagliptin prevented interleukin 1 β (IL-1 β)-induced cellular senescence in vascular smooth muscle cells through increasing the expression of sirtuin1 (SIRT1). *Bioengineered.* 2021 Dec;12(1):3968-77. doi: 10.1080/21655979.2021.1948289.
 55. Chiba Y, Yamakawa T, Tsuchiya H, Oba M, Suzuki D, Danno H, et al. Effect of anagliptin on glycemic and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med Res.* 2018 Aug;10(8):648-56. doi: 10.14740/jocmr3464w.
 56. Li Q, Zhang M, Xuan L, Liu Y, Chen C. Anagliptin inhibits neointimal hyperplasia after balloon injury via endothelial cell-specific modulation of SOD-1/RhoA/JNK signaling in the arterial wall. *Free Radic Biol Med.* 2018 Jun;121:105-116. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.580.
 57. Li Q, Li J, Liu Y, Zhang M, Chen C. Anagliptin prevents apoptosis of human umbilical vein endothelial cells by modulating NOX-4 signaling pathways. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jul;103:1623-31. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.187.
 58. Hirano T, Yamashita S, Takahashi M, Hashimoto H, Mori Y, Goto M. Anagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases macrophage infiltration and suppresses atherosclerosis in aortic and coronary arteries in cholesterol-fed rabbits. *Metabolism.* 2016b Jun;65(6):893-903. doi: 10.1016/j.metabol.2016.03.010.
 59. Hu X, Wang X, Xue X. Therapeutic perspectives of CD26 inhibitors in immune-mediated diseases. *Molecules.* 2022 Jul 14;27(14):4498. doi: 10.3390/molecules27144498.

Список скорочень:

АС – атеросклероз
ГМК – гладком'язові клітини
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕК – ендотеліальні клітини
ЕКП – ендотеліальні клітини-попередники
МФ – макрофаги
АМРК – АМФ-активована протеїнкіназа

eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту
GLP-1 – глюкагоноподібний пептид-1
IL – інтерлейкін (interleukin)
LDL – ліпопротеїни низької густини окислені (oxLDL)
MCP-1 – моноцитарний хемоаттрактантний білок-1
mTOR – mammalian target of rapamycin
NF- κ B – ядерний фактор каппаВ (nuclear factor kappaB)
NLRP – nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3
NO – оксид азоту (nitric oxide)
ROS – активні форми кисню (reactive oxygen species)
SDF-1 α – фактор стромальних клітин 1 α (stromal cell-derived factor 1 α)
TNF- α – фактор некрозу пухлини- α (tumor necrosis factor)

The use of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of atherosclerosis

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun, V.V. Pushkarev, A.M. Sokolova, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Abstract. Inflammatory processes play a key role in atherogenesis. The drivers of inflammation are endothelial dysfunction, diabetes mellitus, altered lipoprotein metabolism, free radicals, hemodynamic shear stress, hypertension, and other factors. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors (iDPP-4), in addition to hypoglycemic properties (increase in incretin level and enhancing the expression of their receptors), control the atherogenic factors by regulating the level of blood lipids, blood pressure, attenuation of endothelial dysfunction and oxidative stress, inhibiting inflammatory processes (blocking NF- κ B pathway, TLR4 signaling, NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β secretion by macrophages), stimulation of eNOS activity and NO production, inhibition of endothelin-1, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin expression in endothelial cells. IDPP4 reduce the expression of NADPH oxidase subunits Nox2 and p47^{phox} in the aorta, reducing vascular oxidative stress, contributing to the reduction of lipid content and the transformation of macrophages into M2 type in atherosclerotic plaques. M2 polarization during iDPP4-mediated blockade of early atherosclerosis depends on SDF-1 α /CXCR4 signaling, which is responsible for increased mobilization into the circulation and chemotactic activity of endothelial progenitor cells involved in endothelial repair. IDPP4 inhibit the progression of atherosclerosis by reducing the levels of MCP-1 and ліганд хемокіну 3 C-C мотивом-22 in the serum of patients. In addition, iDPP4 reduce the number of monocytes, inhibit TNF- α -induced monocyte migration and macrophage infiltration. Also, iDPP4 suppress the formation of foam cells, probably by inhibiting the Akt/AMPK pathways of NF- κ B and JNK; reduce the expression of LOX-1 and CD36 by inhibiting the activity of protein kinase C, which is involved in the formation of foam cells; demonstrate a significant suppression of migration and proliferation of smooth muscle cells, which leads to a decrease in the intima thickness, play a protective role in restenosis; increase the level of circulating anti-inflammatory factor IL-10, reduce the percentage of macrophages and T-lymphocytes in atherosclerotic plaques.

Огляди

Keywords: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, cardiovascular system, atherosclerosis, diabetes mellitus.

Для цитування: Соколова ЛК, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Соколова АМ, Тронько МД. Використання інгібіторів дипептидилпептидази 4 для лікування атеросклерозу. *Ендокринологія*. 2024;29(2):172-182. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.172.

Адреса для листування: Соколова Любов Костянтинівна; liubov_sokolova@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Соколова Любов Костянтинівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукових питань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкар'єв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-5940-5510; Соколова Анастасія Максимівна, старша лаборантка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; аспірантка кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0009-0006-5334-7333; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті; Соколова Л.К., Пушкар'єв В.М., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.В., Соколова А.М. – аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку і переклад резюме.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 12.03.2024 р.; перероблена 23.04.2024 р.; прийнята до друку 24.06.2024 р.; надрукована 30.06.2024 р.

For citation: Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Sokolova AM, Tronko MD. The use of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of atherosclerosis. *Endokrynologia*. 2024;29(2):172-182. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.172.

Correspondence address: Sokolova Liubov Kostyantynivna, liubov_sokolova@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of

Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Affairs, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5940-5510; Sokolova Anastasiya Maksymivna, Senior Laboratory Assistant of the Endocrinology Department of the Bogomolets National Medical University; PhD student of the endocrinology department of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0009-0006-5334-7333; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Tronko M.D. – idea of work and consultations when editing an article; Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Pushkarev V.V., Sokolova A.M. – analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of resume.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Declaration of ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received March 12, 2024; revised April 23, 2024; accepted June 24, 2024; published June 30, 2024.

Реклама

Постачальником і виробником лікарських препаратів Айгліп® (вілдагліптин) і комбінованого лікарського препарату Айглімет® (вілдагліптин + метформін) на українському ринку є фармацевтична компанія «Фармак».

Фармак — лідер* з виробництва лікарських засобів в Україні та провідний експортер національної продукції на ринки 60 країн світу, включаючи 15 країн ЄС (*за даними Proxima Research у грошовому вилі, 2023 р.).

Висока якість, технологічність та постійні інновації дозволяють компанії тримати лідерство протягом 13 років, забезпечуючи пацієнтів сучасними та доступними лікарськими засобами.