

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.96>**СУЛЬФОЛИТОХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАЦИИ**

Короткое обращение

Понамарёв В.С.^{1,*}¹ ORCID : 0000-0002-6852-3110;¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (pseudopyos[at]mail.ru)

Аннотация

Фармацевтическая разработка новых лекарственных средств, в том числе с гепатотропными эффектами, занимает все более важное место в современной ветеринарной медицине. Благодаря постоянному развитию научных и технологических достижений появляются все более перспективные направления и методы в создании новых лекарственных препаратов. Это создает новые возможности для фармакокоррекции различных нозологических единиц. Одними из наиболее перспективных соединений с потенциальными гепатотропными эффектами являются третичные желчные кислоты. Они образуются из вторичных желчных кислот путем гидроксирования или окисления в печени. При этом третичные желчные кислоты проявляют выраженное холеретическое действие, усиливая выработку и отток желчи из печени, что способствует ее разжижению и препятствует образованию желчных камней. Из третичных желчных кислот в качестве фармсубстанции хорошо зарекомендовала себя урсодезоксихолиевая кислота, однако расширение арсенала альтернативных ей средств с гепатотропными эффектами (в частности, сульфолитохолевой кислоты) является актуальной задачей в ветеринарной фармакологии. Основная цель исследования – проанализировать имеющиеся в специализированной литературе свойства сульфолитохолевой кислоты для определения ее перспективности для использования в ветеринарной медицине. Для достижения поставленной цели был проведен анализ научной литературы, используя такие библиографические рецензируемые базы данных, как PubChem, Pubmed, а также материалы национальных патентных ведомств. Были отобраны актуальные источники, опубликованные за последние 10 лет. В результате были обобщены и систематизированы сведения об основных физико-химических свойствах потенциальной фармсубстанции, оценены перспективы её использования в ветеринарной медицине.

Ключевые слова: ветеринарная фармация, фармацевтическая разработка, вещества-кандидаты в лекарственные средства, сульфолитохолевая кислота, третичные желчные кислоты.

SULFOLITHOCHOLIC ACID: PROSPECTS FOR USE IN VETERINARY PHARMACY

Short communication

Ponamarev V.S.^{1,*}¹ ORCID : 0000-0002-6852-3110;¹ St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (pseudopyos[at]mail.ru)

Abstract

Pharmaceutical development of new drugs, including those with hepatotropic effects, occupies an increasingly important place in modern veterinary medicine. Due to the constant development of scientific and technological achievements, more and more promising directions and methods in the creation of new drugs appear. This creates new opportunities for pharmacocorrection of various nosological units. One of the most promising compounds with potential hepatotropic effects are tertiary bile acids. They are formed from secondary bile acids by hydroxylation or oxidation in the liver. In this case, tertiary bile acids show pronounced choleric effect, increasing production and outflow of bile from the liver, which promotes its liquefaction and prevents formation of gallstones. Of tertiary bile acids, ursodeoxycholic acid has proven itself as a pharmsubstance, but the expansion of the arsenal of alternative agents with hepatotropic effects (in particular, sulfolithocholic acid) is an urgent task in veterinary pharmacology. The main objective of the study is to analyse the properties of sulfolithocholic acid available in the specialized literature to determine its promising properties for use in veterinary medicine. To achieve this objective, scientific literature was analysed using bibliographic peer-reviewed databases such as PubChem, Pubmed, as well as materials from national patent offices. Relevant sources published in the last 10 years were selected. As a result, the data on the main physicochemical properties of the potential pharma-substance were summarized and systematized, and the prospects for its use in veterinary medicine were evaluated.

Keywords: veterinary pharmacy, pharmaceutical development, drug candidate substances, sulfolithocholic acid, tertiary bile acids.

Введение

В последние десятилетия было проведено значительное количество исследований с целью найти новые фармацевтические субстанции с гепатотропными эффектами. Гепатотропные субстанции – это вещества, которые

специфически воздействуют на печень и способствуют ее восстановлению и поддержанию нормальной функции [1], [2], [3]. Однако поскольку состояние и потребности животных могут отличаться от состояния человека, существует необходимость в разработке новых лекарственных средств, адаптированных к специфическим потребностям ветеринарной медицины. В дополнение к традиционным методам поиска и анализа фармацевтических субстанций, современные технологии и научные разработки предоставляют новые возможности для нахождения и исследования гепатотропных субстанций в ветеринарной медицине. Методы комбинаторной химии, виртуального скрининга и молекулярного моделирования сейчас широко применяются для обнаружения и оптимизации потенциальных лекарственных веществ с гепатотропным действием [4], [5]. Эти новые подходы позволяют ускорить процесс разработки и сократить объем внутренних ресурсов, необходимых для достижения целей исследований. Одними из наиболее перспективных в данном отношении соединений являются третичные желчные кислоты [7]. Они образуются из вторичных желчных кислот путем гидроксирования или окисления в печени. При этом третичные желчные кислоты проявляют выраженное холеретическое действие, усиливая выработку и отток желчи из печени, что способствует ее разжижению и препятствует образованию желчных камней [8], [9]. Из третичных желчных кислот в качестве фармсубстанции хорошо зарекомендовала себя урсодезоксихолиевая кислота, однако расширение арсенала альтернативных ей средств с гепатотропными эффектами (в частности, сульфолитохолевой кислоты) является актуальной задачей в ветеринарной фармакологии. Основная цель исследования – проанализировать имеющиеся в специализированной литературе свойства сульфолитохолевой кислоты для определения ее перспективности для использования в ветеринарной медицине.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был проведен анализ научной литературы, используя такие библиографические рецензируемые базы данных, как PubChem, Pubmed, а также материалы национальных патентных ведомств. Были отобраны актуальные источники, опубликованные за последние 10 лет. Источники старше вышеуказанной даты были использованы лишь при условии наличия в них критически важной информации. В результате были обобщены и систематизированы сведения об основных физико-химических свойствах потенциальной фармсубстанции, оценены перспективы её использования в ветеринарной медицине.

Результаты исследования

Сульфолитохолевая кислота образуется в печени в результате сульфирования холевой кислоты, процесса, в котором группа гидроксильной и холевой кислоты заменяется группой сульфата (SO_4), благодаря действию фермента сульфотрансферазы. Этот процесс является ключевым для регулирования уровней сульфолитохолевой кислоты в организме [10]. Одним из важных биологических свойств сульфолитохолевой кислоты является ее роль в пищеварении и абсорбции липидов. Сульфолитохолевая кислота способствует расщеплению липидов и образованию мицелл, которые облегчают процесс их усвоения в кишечнике. Кроме того, она также участвует в регуляции выделения желчи и стимуляции перистальтики кишечника [10]. Продукты расщепления сульфолитохолевой кислоты имеют влияние на метаболизм липидов в организме. Они активируют рецепторы ядра клеток печени, что приводит к увеличению синтеза ферментов, необходимых для превращения холестерина в желчные кислоты. Это играет важную роль в поддержании нормальных уровней холестерина и липидов в крови [11]. Молекулярная масса сульфолитохолевой кислоты как химического соединения составляет 456,6 г/моль [12], [13], [14], что позволяет считать её высокомолекулярным соединением, следовательно, в организме полигастричных животных данная субстанция не будет всасываться в процессе рубцового пищеварения, что свидетельствует о том, что наиболее перспективной будет являться капсулированная форма, которая позволит адресно доставить действующее вещество в основную локацию энтерогепатической циркуляции желчных кислот (проксимальный и дистальный отделы подвздошной кишки). Топологическая плотность полярной поверхности, которая определяется количеством точек на поверхности, где градиент электростатического потенциала пересекает заданный пороговый уровень, т.е. указывает на наличие различных функциональных групп, активных центров и участков молекулы с высокой реакционной активностью, составляет 109\AA [12], [13], [14], что позволяет считать данное соединение слабореактогенным с химической точки зрения, что будет обеспечивать цитопротективный эффект при взаимодействии с гепатоцитами в процессе циклического обращения желчных кислот в организме. Также отдельного внимания заслуживает тот факт, что данное химическое соединение имеет девять атомарных стереоцентров в своей структуре. Под атомарным стереоцентром подразумевается атом, вокруг которого альтернативные пространственные ориентации других атомов или групп атомов могут создавать симметричные изомеры. В простом понимании, стереоцентр является центром, который может образовывать два или более различных конфигурационных изомера, называемых энантиомерами. Химические соединения с одним или более стереоцентрами обладают большой важностью в многих аспектах химии и биологии. Изомеры, образованные в результате наличия стереоцентров, могут иметь различное физико-химическое поведение, фармакологическую активность, токсичность и другие свойства. Например, даже небольшое изменение в пространственной конфигурации молекулы лекарственного препарата может привести к кардинальной разнице в ее фармакологическом эффекте. Таким образом, при фармацевтической разработке перспективных лекарственных средств на основе сульфолитохолевой кислоты необходимо будет учитывать 9 вариантов её изомеров, которые могут значительно различаться по своим фармако-токсикологическим свойствам. Тем не менее следует отметить, что в научной литературе сведений о данных изомерах не встречается. Низкая растворимость сульфолитохолевой кислоты может привести к ограничению ее фармацевтического применения. В таких случаях могут применяться различные методы, направленные на увеличение ее растворимости, такие как использование специальных растворителей, микроэмульсий или наночастиц. Некоторые исследования демонстрируют, что модифицирование структуры сульфолитохолевой кислоты или добавление различных субституентов может положительно повлиять на ее растворимость. Такие модификации могут включать изменение кислотности, а также включение различных

функциональных групп. Также следует отметить, что, по результатам анализа фармацевтического рынка, сульфолитохолевая кислота не реализуется в виде фармсубстанции или химического соединения, следовательно, наиболее оптимальным путем изготовления опытных образцов соединения-кандидата в ветеринарные препараты будет являться сульфонирование литохолевой кислоты.

Выводы

1. Сульфолитохолевая кислота является высокомолекулярным соединением, следовательно, в организме полигастрических животных данная субстанция не будет всасываться в процессе рубцового пищеварения, что свидетельствует о том, что наиболее перспективной будет являться капсулированная форма, которая позволит адресно доставить действующее вещество в основную локацию энтерогепатической циркуляции желчных кислот (проксимальный и дистальный отделы подвздошной кишки).

2. Топологическая плотность полярной поверхности в 109Å, что позволяет считать данное соединение слабореактогенным с химической точки зрения, что будет обеспечивать цитопротективный эффект при взаимодействии с гепатоцитами в процессе циклического обращения желчных кислот в организме.

3. Наличие девяти атомарных стереоцентров позволяют в перспективе получать различные изомеры данного вещества, их свойства подлежат дополнительному изучению.

4. Сульфолитохолевая кислота является слаборастворимым соединением, следовательно, для её релевантного использования необходимо применять различные методы, направленные на увеличение ее растворимости, такие как использование специальных растворителей, микроэмульсий или наночастиц

Заключение

Важным аспектом перспективности фармацевтической разработки новых соединений-кандидатов в лекарственные препараты является постоянный поиск не только новых активных соединений. Как известно, многие патологии имеют сложную этиологию и патогенез, и требуют нескольких точек воздействия для эффективной фармакокоррекции. Одним из основных преимуществ использования биологических соединений в фармацевтической разработке является их высокая селективность. Это означает, что они могут быть настроены на точечное взаимодействие с молекулами-мишенями в организме, минимизируя побочные эффекты. Благодаря этому новые лекарственные препараты, основанные на биологических соединениях, могут быть более безопасными и эффективными. Фармацевтическая разработка новых лекарственных средств занимает все более важное место в современной ветеринарной медицине. Благодаря постоянному развитию научных и технологических достижений, появляются все более перспективные направления и методы в создании новых лекарственных препаратов. Это создает новые возможности для фармакокоррекции различных нозологических единиц.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.96.1>

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.96.1>

Список литературы на английском языке / References in English

- Chapter 1. Cholestatic hepatitis. Problems at the present stage // Cholestatic hepatitis in the practice of a primary care doctor (risk factors, clinical and biochemical characteristics, prevention) / Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. — Tambov: Consulting Company Ucom, 2021. — P. 9-24.
- Kardash E.V. Review of the mechanisms of action and properties of hepatoprotective drugs / E.V. Kardash, E.M. Grigorieva, A.G. Emelyanova et al. // Pathogenesis. — 2020. — Vol. 18. — 2. — P. 36-44. — DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.36-44.
- Musaeva E.M. Possibilities of pharmacological correction of pathologies of the hepatobiliary system / E.M. Musaeva, G.A. Guseynova, Sh.M. Polukhova et al. // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. — 2018. — 2(62). — P. 221-225.
- Ashimova R.R. Clinical effectiveness of hepatoprotectors from the position of evidence-based medicine / R.R. Ashimova, V.N. Khaziakhmetova // Diary of the Kazan Medical School. — 2020. — 3(29). — P. 15-18.
- Bykov A.T. Natural medicine and the problem of hepatoprotection / A.T. Bykov, Yu.M. Ambalov, T.N. Malyarenko // Military medicine. — 2017. — 4(45). — P. 82-90
- Okovity S.V. Combined use of hepatoprotectors / S.V. Okovity // Attending physician. — 2020. — 8. — P. 38-43. — DOI: 10.26295/OS.2020.65.19.005.
- Petrukhina D.A. Modern medicines (range) and trends in improving dosage forms of hepatoprotective drugs (review) / D.A. Petrukhina, I.V. Pletneva, B.B. Sysuev // Development and registration of medicines. — 2021. — Vol. 10. — 3. — P. 38-46. — DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-38-46
- Wolf P.G. Berberine alters gut microbial function through modulation of bile acids / P.G. Wolf, S. Devendran, H.L. Doden et al. // BMC Microbiology. — 2021. — Vol. 21. — 1. — P. 1-15. — DOI: 10.1186/s12866-020-02020-1.

9. Mills C.O. Synthesis, physical and biological properties of lithocholyl-lysyl-fluorescein: a fluorescent monohydroxy bile salt analogue with cholestatic properties / C.O. Mills, P. Milkiewicz, D.P. Molloy et al. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/General Subjects*. — 1997. — Vol. 1336. — 3. — P. 485-496.
10. De Bruijn V.M. P. Population pharmacokinetic model to generate mechanistic insights in bile acid homeostasis and drug-induced cholestasis / V.M.P. De Bruijn, I.M.C.M. Rietjens, H. Bouwmeester // *Archives of Toxicology*. — 2022. — Vol. 96. — 10. — P. 2717-2730. — DOI: 10.1007/s00204-022-03345-8.
11. Morillon A.C. Glycerophospholipid and detoxification pathways associated with small for gestation age pathophysiology: discovery metabolomics analysis in the SCOPE cohort / A.C. Morillon, D.F.B. Leite, Sh. Yakkundi et al. // *Metabolomics*. — 2021. — Vol. 17. — 1. — P. 1-11. — DOI: 10.1007/s11306-020-01740-9.
12. Sato H. Novel potent and selective bile acid derivatives as TGR5 agonists: biological screening, structure-activity relationships, and molecular modeling studies / H. Sato et al. // *Journal of medicinal chemistry*. — 2008. — Vol. 51.6. — P. 1831-1841. — DOI: 10.1021/jm7015864
13. Bansal S. Fast and sensitive quantification of human liver cytosolic lithocholic acid sulfation using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry / S. Bansal, A.J. Lau // *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. — 2016. — Vol. 1011. — P. 171-178. — DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.12.063
14. Steiner C. Bile acid metabolites in serum: intradividual variation and associations with coronary heart disease, metabolic syndrome and diabetes mellitus / C. Steiner [et al.] // *PloS one*. — 2011. — Vol. 6.11. — P. e25006. — DOI: 10.1371/journal.pone.0025006