

Производные желчных кислот как новый класс противовоспалительных агентов

Научный руководитель – Сорокина Ирина Васильевна

Мешкова Юлия Владимировна

Аспирант

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: meshkova_29@mail.ru

Желчные кислоты (ЖК) являются эндогенными лигандами многих ядерных рецепторов, контролирующих состояние различных метаболических процессов, в том числе энергетического гомеостаза, углеводного и липидного обменов. Высокая биологическая активность и структура ЖК позволяют отнести эти соединения к типичным стероидным гормонам. Одной из доказанных мишеней ЖК является мембранный G-рецептор Такеды (TGR5), активация которого вызывает ингибирование про-воспалительных сигнальных путей NF- κ B и JNK. Кроме того, связывание ЖК с TGR5 способствует сдвигу в популяции макрофагов про-воспалительного субтипа к противовоспалительному, приводя к купированию воспаления [1]. Эти данные повышают интерес к ЖК как новому классу малотоксичных противовоспалительных агентов, который может иметь преимущества перед НПВС, имеющими очевидные побочные эффекты.

В НИОХ СО РАН на основе хенодезоксихолевой (CDCA) и урсодезоксихолевой (UDCA) кислот синтезированы производные с различными заместителями: производные CDCA - P-13, P-40, P-31; производные UDCA - P-14, P-37. *Целью* данной работы явилось определение противовоспалительной активности ЖК и их производных на модели гистаминового (экссудативного) воспаления. Эксперименты проводили на беспородных мышах. Изучаемые агенты вводили мышам энтерально (50 мг/кг) либо парентерально (20 мг/кг). В качестве референсного препарата использовали индометацин в эффективной дозе 20 мг/кг.

Установлено, что на фоне гистаминового воспаления при внутрибрюшинном введении в дозе 20 мг/кг ЖК и их производные проявили достоверный противовоспалительный эффект, не уступающий по выраженности индометацину. Наилучший эффект показали производные P-40 и P-14, снизившие индекс отека лапы мыши в 2,1 и 1,7 раз соответственно, тогда как эффект индометацина выражался в 1,8-кратном уменьшении отека. При энтеральном введении мышам активность ЖК и их производных снижалась. Лишь UDCA и производные P-37 и P-40 достоверно снизили индекс отека лапы мыши в 1,4 раз относительно контроля. Данный эффект можно оценить как умеренный, т. к. он соответствовал эффекту референсного препарата в дозе 20 мг/кг (снижение отека в 1,5 раз). Снижение активности изучаемых агентов при энтеральном способе введения, по-видимому, связано с уменьшением их количества в циркуляции в результате метаболизма в печени и включения в энтерогепатическую циркуляцию.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о перспективности ЖК и их производных как противовоспалительных агентов при остром воспалении. В связи с этим, актуальной задачей является разработка парентеральных лекарственных форм для соединений данного класса.

Источники и литература

- 1) Man Li et al. Mechanism of bile acid mediated inflammation in the liver // Molecular aspects of medicine. 2017. № 56. P. 45-53.