

№ 3. – С. 70-73. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.70. – EDN PPEOWV.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с. – ISBN 978-5-8125-1466-3. – EDN SDEWMP.

8. Горчаков В.Н., Гаскина Т.К., и Горчакова О.В.

"Возможности высоких доз стандартизированного силимарина при токсических поражениях печени в клинической практике" Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, №. 9, - 2012, -С. 71-77.

9. A. Ludwiczuk, K. Skalicka-Woźniak, M.I. Georgiev, Chapter 11 - Terpenoids, Editor(s): Simone Badal, Rupika Delgoda, Pharmacognosy, Academic Press, 2017, P.233-266

ANALYSIS OF THE PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF A NATIVE DRUG ON THE BASIS OF A COMPLEX OF SORBENTS

*Olga S. Popova, PhD in Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0002-0650-0837
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia*

Absolutely all preclinical studies involve three groups of experiments: preclinical studies of the pharmacokinetics of the substance, including toxicokinetics, preclinical studies of the pharmacokinetics of the drug and the clinical study of pharmacokinetics on target animals. Pharmacokinetic studies of native drugs are complex because they usually involve the administration of complex components. Thus, only the use of the whole complex of pharmacognostic, chemical, spectral, physicochemical and biological methods can provide an objective assessment of the authenticity and quality of medicinal herbal raw materials and medicinal herbal preparations. The study used Wistar white rats, weight 150-160g according to the Guidelines for Evaluation of Medicinal Products (3).

The purpose of the study was to evaluate the pharmacokinetic properties of a new feed additive in the form of a premix of sorbents and phytocompositions: milk thistle (DV-silibinin, Pharmcenter VILAR CJSC), thyme (DV-timol, Akhma100). Supplements in the form of finished dosage forms were standardized for the active substance, and have a constant composition. Thus, it allowed to create a study design for a new substance in one animal species. Since the composition of the sorption component was studied earlier, the introduced substances were considered separately and in combination with sorbents.

After a single injection, the linearity of the pharmacokinetics was assessed, based on the administered different doses, the analysis of the main biochemical parameters of the blood was carried out, and the bioavailability was also calculated. Thus, the new premix based on sorbents and plant substances in the form of milk thistle and thyme does not have a negative effect on the body of laboratory animals. As a result of the studies, LD50 and LD100 were not established for the drug, the drug is classified as low-toxic, belongs to the fourth hazard class according to GOST 12.1.007-76 "Harmful substances", which allows further toxico-therapeutic tests.

Key words: preclinical studies, pharmacokinetics, sorbents, phytobiotics.

REFERENCES

1. On approval of the rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical study of a medicinal product for veterinary use, a bioequivalence study of a medicinal product for veterinary use [Electronic resource]: Order of the Ministry of Agriculture No. 101 dated March 6, 2018. URL: <https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2018/03/06/101.pdf> (Accessed 02/16/2023).
2. Stan K. Bardal, Jason E. Waechter, Douglas S. Martin, Ch. 2 – Pharmacokinetics/ Stan K. Bardal, Jason E. Waechter, Douglas S. Martin, Applied Pharmacology, W.B. Saunders, 2011, pp. 17-34.
3. Setkina S. B., Khishova O. M. Biopharmaceutical aspects of drug technology and ways of modifying bioavailability. Vestnik VGMU. 2014. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofarmatsevticheskie-aspekty-tehnologii-lekarstvennyh-sredstv-i-puti-modifikatsii-biodostupnosti> (date of access: 02/22/2023).
4. Reyhart D. V., Chistyakov V. V. Analysis of drugs in pharmacokinetic studies // Kazan medical journal. 2010. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lekarstvennyh-sredstv-pri-farmakokineticheskih>

issledovaniy (date of access: 02/22/2023).

5. Gerasimov S. V., Ponamarev V. S., Andreeva N. L. [et al.]. - 2020. - No. 3. - S. 27-29. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27. – EDN NKENHQ.
6. Ponamarev, V.S. Nonlinear elimination of pharmaceutical substances in multicompartment and non-compartment pharmacokinetic models / V.S. Ponamarev // Normative-legal regulation in veterinary medicine. - 2022. - No. 3. - P. 70-73. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.70. – EDN PPEOWV.
7. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs / Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Health and Social Development of Russia. Volume Part 1. - Moscow: Grif and K, 2012. - 944 p. – ISBN 978-5-8125-1466-3. – EDN SDEWMP.
8. Gorchakov V.N., Gaskina T.K., and Gorchakova O.V.. "Possibilities of high doses of standardized silymarin in toxic liver damage in clinical practice" Experimental and Clinical Gastroenterology, no. 9, - 2012, -S. 71-77.
9. A. Ludwiczuk, K. Skalicka-Woźniak, M.I. Georgiev, Chapter 11 - Terpenoids, Editor(s): Simone Badal, Rupika Delgoda, Pharmacognosy, Academic Press, 2017, P.233-266

УДК: 577.121:51-76

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.1.72

ФЛУКСОМИКА КАК МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

*Понамарёв Владимир Сергеевич, канд.ветеринар.наук, orcid.org/0000-0002-6852-3110
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

РЕФЕРАТ

В данной статье даётся определение флюксомии как медико-биологической науки и области метаболических исследований, которая используется как методологический инструмент конструирования

лекарственных веществ, в том числе и для ветеринарного применения.

Научная новизна публикации заключается в комплексности проводимого обзора существующих исследований в сфере новейших способов конструирования фармацевтических субстанций (в т.ч. основанных на цифровой трансформации), таких, как изучение флюкса клетки, с описанием основных методологических подходов и принципов. Основной авторской гипотезой данного исследования является возможность выявления наиболее перспективных подходов с точки зрения ветеринарной фармакологии для дальнейшего возможного их внедрения в отраслевую практику.

Целью обзора является обоснование приоритетного использования методологии флюксоники как этапа разработки новых лекарственных препаратов для ветеринарного применения с изучением основных методологических подходов.

Методология поиска информации базировалась на таких общенаучных методах познания, как: обзор специализированных поисковых систем и баз научных и исследовательских данных (Scopus, WoS, PubMed) за последние 10 лет, из которых были выбраны наиболее информативные, анализ выявленных результатов, их сравнение по релевантности.

В результате проведенного анализа была выявлена роль флюксоники в структуре «омических» наук, рассмотрены основные концепции, определяющие развитие флюксоники как комплекса алгоритмов по изучению метаболических сетей, аналитические и инструментальные методы реализации флюксомических моделей, обозначены основные проблемы и перспективы использования данного методологического аппарата в контексте конструирования и дальнейшей проверки веществ-кандидатов в лекарственные средства.

Ключевые слова: флюксоника, методология, конструирование лекарственных веществ, флюксом, хроматография, масс-спектрометрия, ядерный магнитный резонанс.

ВВЕДЕНИЕ

Флюксоника (флюксоника) является одной из перспективнейших областей метаболических исследований, основной целью которой является измерение и дальнейшая оценка скоростных характеристик всех известных внутриклеточных биотрансформаций в центральном метаболизме биологических систем. Среди всех так называемых «омических» наук, применяемых в фармакологических исследованиях и описывающих метаболические преобразования пула биологических молекул, которые в процессе жизнедеятельности определяют структуру, функции и динамику развития живых систем, флюксоника оценивается как наиболее динамично развивающаяся, так как подходы к исследованию метаболических фенотипов обладают высокой прогностической точностью [1,2].

Современные подходы к конструированию лекарственных средств базируются, в том числе, на стратегии тщательного изучения влияния химических соединений, входящих в состав фармацевтических субстанций, в отношении химико-биологических взаимодействий между всеми компонентами клетки как единой системы [3,4].

По данным Abdul-Hamid Emwas [5] с соавторами, за последние 10 лет в международных реферативных базах (Scopus, Web of Science, PubMed) было опубликовано более 150 научных статей, посвященных исследованиям, связанным с методологическим аппаратом флюксоники, что в более чем 10 раз превышает количество публикаций до этого периода. Следует отметить, что растущее значение флюксоники отражается не только в количестве научных статей, публикуемых каждый год, но и в расширении описания её потенциального применения в промышленной биотехнологии и фармакологии.

Целью работы является обоснование приоритетного использования методологии флюксоники как этапа разработки новых лекарственных препаратов для ветеринарного применения с изуче-

нием основных методологических подходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научная новизна публикации заключается в комплексности проводимого обзора существующих исследований в сфере новейших способов конструирования фармацевтических субстанций (в т.ч. основанных на цифровой трансформации), таких, как изучение флюкса клетки, с описанием основных методологических подходов и принципов. Основной авторской гипотезой данного исследования является возможность выявления наиболее перспективных подходов с точки зрения ветеринарной фармакологии для дальнейшего возможного их внедрения в отраслевую практику.

Методология поиска информации базировалась на таких общенаучных методах познания, как: обзор специализированных поисковых систем и баз научных и исследовательских данных (Scopus, WoS, PubMed) за последние 10 лет, из которых были выбраны наиболее информативные, анализ выявленных результатов, их сравнение по релевантности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основное характерное отличие флюксоники от других методов, основанных на изучении внутриклеточного метаболизма, заключается в том, что флюксом (который определяется как совокупный набор потоков в метаболической сети клетки) возникает как результат всех прочих структурно-метаболических единиц, рассмотренных в едином комплексе (в основном протеоме и метаболоме). В то время как геном, транскриптом, протеом и метаболом зачастую фокусируются только на своих собственных элементах – например, на взаимодействиях между белками в протеоме – флюксом отражает реальную и динамичную картину метаболических фенотипов, наблюдая за взаимодействиями между всеми структурами, тем самым предоставляя уникальную синергетическую информацию для дальней-

шего прогностического анализа (Рис. 1)[5].

Для методологического аппарата флюксоники характерна ярко выраженная дихотомия: выделяются две ограниченно схожие между собой парадигмы - стехиометрическая и кинетическая[5].

В рамках стехиометрической парадигмы для определения флюкса применяется ряд относительно простых методов линейной алгебры, в которых для расчетов используются математические данные ограниченных метаболических сетей. Для данного метода, иногда называемого «анализом метаболических потоков» (MFA), характерна идентификация всего комплекса потоков в метаболической сети при условии, что информация о потоках получается путем допущения внутриклеточного псевдостационарного состояния (состояния, при котором внутриклеточные метаболиты не накапливаются в клетке, а баланс между потоками расхода и продуцирования метаболита находится в равновесии) и стехиометрии реакции (фиксированная конфигурация метаболической сети, которая не учитывает адаптацию клетки к изменениям окружающей среды), для оценки баланса внутриклеточных метаболитов путем вычисления скорости поглощения субстратов и скорости секреции метаболитов. Недостатком является отсутствие возможности отслеживать состояние флюкса в динамике[1,3].

В рамках кинетической парадигмы моделирование метаболических сетей может быть проведено чисто теоретически, с использованием оценки потенциального пространства динамических метаболических потоков при отклонениях от стационарного состояния с использованием таких формализмов, как теория биохимических систем. Данный вариант, иногда называемый «динамическим анализом метаболических потоков» (DMFA), фокусируется на описании метаболических потоков в метаболическом нестационарном состоянии, в котором используются временные ряды измерений внеклеточной концентрации и скорости. Основным

недостатком для данной парадигмы - ограниченная достоверность вычислений при отсутствии эмпирических измерений[2,5].

Подобно другим «омическим» наукам, флюксоника является высокотехнологичной областью, где последние достижения в области приборостроения, программного обеспечения и баз данных внесли значительный вклад в её развитие. Зачастую, даже если в исследованиях флюкса используются разные аналитические инструменты (компьютерное моделирование, использование готовых баз данных), их подтверждают эмпирически с использованием таких методов исследования, как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрия (МС).

Каждая прикладная аналитическая платформа, будь то ЯМР или МС, имеет свои сильные стороны, преимущества и ограничения. Например, газовая хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС) обычно используется в флюксонических анализах, но применима только для летучих метаболитов или тех, которые могут быть преобразованы в летучие соединения с помощью процессов дериватизации. Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХ-МС) предлагает эффективные подходы, которые обеспечивают комбинированную чувствительность и селективность. Для увеличения количества обнаруживаемых метаболитов могут быть использованы подходы МС, такие как различные режимы ионизации (положительный или отрицательный) или технология масс-анализатора. Тем не менее, хроматографические эксперименты требуют специальной предварительной обработки образца, имеют ограниченные временные рамки эксперимента и не отображают трехмерную структуру или взаимодействия молекулы.

ЯМР - это неразрушающий, неселективный и быстрый метод, который широко используется для структурно-молекулярной идентификации, используемый с минимальными требованиями к подготовке образцов. Пока образец помещен в статическое магнитное поле, его можно извлечь для будущего анализа с использованием других методов, а также можно получить спектральные результаты относительно того, как молекулы движутся, изгибаются, реагируют, появляются, исчезают или связываются с другими молекулами в течение нескольких временных масштабов, обеспечивая оптимальный подход для флюксоники[8,9].

В настоящее время флюксоника позволяет получать новые данные о сложных многомoleкулярных взаимодействиях в биологических системах, которые никогда раньше не фиксировать, что активно используется в том числе для подбора соединений-кандидатов в лекарственные средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не смотря на свою перспективность, флюксоника как методологический инструмент конструирования лекарственных веществ все еще не достигла своего истинного потенциала, отчасти из-за отсутствия единых стандартов данных при реконструкции метаболических сетей. Поэтому возникает необходимость в создании новых и удобных для

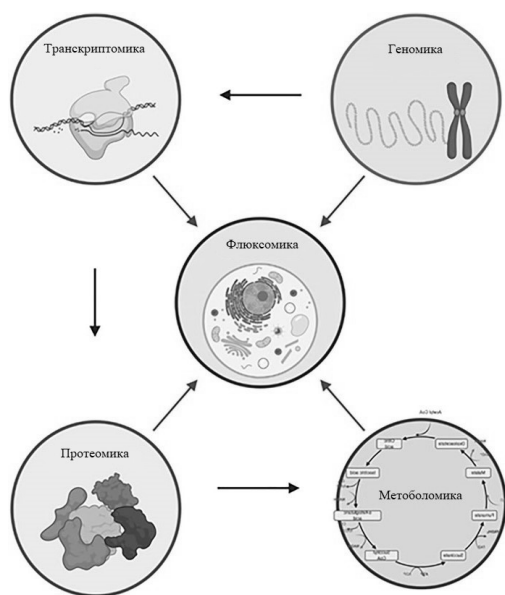


Рисунок 1. Взаимосвязь между структурно-метаболическими единицами клетки.

пользователя баз данных, которые не только хранят, но и сопоставляют результаты флюксометрических исследований и дают возможность моделировать высокоточные метаболические сети.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nielsen, J. Systems biology of metabolism / J. Nielsen // Annual Review of Biochemistry. – 2017. – Vol. 86. – P. 245-275. – DOI 10.1146/annurev-biochem-061516-044757. – EDN ZGIJLR.
2. Cascante, M. Fluxomics / M. Cascante, A. Benito, I. Marín De Mas [et al.] // A Systems Biology Approach to Study Metabolic Syndrome, 2014. – P. 237-250. – DOI 10.1007/978-3-319-01008-3_12. – EDN WQPCJP.
3. Emwas, A. H. Fluxomics - New Metabolomics Approaches to Monitor Metabolic Pathways / A. H. Emwas, K. Szczepski, M. Jaremko [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13, No. JAN. – P. 805782. – DOI 10.3389/fphar.2022.805782. – EDN HKPNZM.
4. Абдуллаев, А. А. Метаболические подходы в изучении сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Абдуллаев, Г. Ж. Абдуллаева, Х. Ф. Юсупова // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 1(34). – С. 106-117. – DOI

- 10.38109/2225-1685-2021-1-106-117. – EDN TSESKB.
5. Emwas A-, Szczepski K, Al-Younis I, Lachowicz JI and Jaremko M (2022) Fluxomics - New Metabolomics Approaches to Monitor Metabolic Pathways. Front. Pharmacol. 13:805782. doi: 10.3389/fphar.2022.805782
6. Violante, S. Stable isotope tracers for metabolic pathway analysis / S. Violante, M. Berisa, J. R. Cross, T. H. Thomas // Methods in Molecular Biology. – 2019. – Vol. 1978. – P. 269-283. – DOI 10.1007/978-1-4939-9236-2_17. – EDN JMXRFN.
7. Wolak, J. Noninvasive fluxomics in mammals by nuclear magnetic resonance spectroscopy / J. Wolak, K. Rahimi-Keshari, R. E. Jeffries [et al.] // . – 2012. – Vol. 17. – P. 321-392. – DOI 10.1007/978-1-61779-618-0_11. – EDN ROUDEB.
8. Millard, P. Impact of kinetic isotope effects in isotopic studies of metabolic systems / P. Millard, P. Mendes, J. C. Portais // . – 2015. – Vol. 9, No. 1. – P. 64. – DOI 10.1186/s12918-015-0213-8. – EDN XTVAKL.
9. Sen, P. Kinetic modelling of phospholipid synthesis in Plasmodium knowlesi unravels crucial steps and relative importance of multiple pathways / P. Sen, H. J. Vial, O. Radulescu // BMC Systems Biology. – 2013. – Vol. 7. – P. 123. – DOI 10.1186/1752-0509-7-123. – EDN YVSXWL.

FLUXOMICS AS A METHODOLOGICAL TOOL FOR DESIGNING DRUGS

Vladimir S. Ponamarev, PhD in Veterinary Sciences, orcid.org/0000-0002-6852-3110
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

This article defines fluxomics as a biomedical science and an area of metabolic research, which is used as a methodological tool for the design of medicinal substances, including for veterinary use.

The scientific novelty of the publication lies in the complexity of the ongoing review of existing research in the field of the latest methods of designing pharmaceutical substances (including those based on digital transformation), such as the study of cell flux, with a description of the main methodological approaches and principles. The main author's hypothesis of this study is the possibility of identifying the most promising approaches in terms of veterinary pharmacology for their further possible introduction into industry practice.

The purpose of the review is to substantiate the priority use of the Fluxomics methodology as a stage in the development of new drugs for veterinary use with the study of the main methodological approaches.

The information retrieval methodology was based on such general scientific methods of cognition as: a review of specialized search engines and databases of scientific and research data (Scopus, WoS, PubMed) over the past 10 years, of which the most informative ones were selected, analysis of the identified results, and their comparison by relevance.

As a result of the analysis, the role of fluxomics in the structure of "ohmic" sciences was revealed, the main concepts that determine the development of fluxomics as a set of algorithms for the study of metabolic networks, analytical and instrumental methods for implementing fluxomic models were considered, the main problems and prospects for using this methodological apparatus in the context of designing and further validation of drug candidate substances.

Key words: fluxomics, methodology, drug design, fluxom, chromatography, mass spectrometry, nuclear magnetic resonance.

REFERENCES

1. Nielsen, J. Systems biology of metabolism / J. Nielsen // Annual Review of Biochemistry. – 2017. – Vol. 86. – P. 245-275. – DOI 10.1146/annurev-biochem-061516-044757. – EDN ZGIJLR.
2. Cascante, M. Fluxomics / M. Cascante, A. Benito, I. Marín De Mas [et al.] // A Systems Biology Approach to Study Metabolic Syndrome, 2014. – P. 237-250. – DOI 10.1007/978-3-319-01008-3_12. – EDN WQPCJP.
3. Emwas, A. H. Fluxomics - New Metabolomics Approaches to Monitor Metabolic Pathways / A. H. Emwas, K. Szczepski, M. Jaremko [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13, no. Jan. – P. 805782. – DOI 10.3389/fphar.2022.805782. – EDN HKPNZM.
4. Abdullaev, A. A. Metabolic approaches in the study of cardiovascular diseases / A. A. Abdullaev, G. Zh. Abdullaeva, Kh. F. Yusupova // Eurasian Journal of Cardiology. – 2021. – No. 1 (34). – S. 106-117. – DOI 10.38109/2225-1685-2021-1-106-117. – EDN TSESKB.
5. Emwas A-, Szczepski K, Al-Younis I, Lachowicz JI and

- Jaremko M (2022) Fluxomics - New Metabolomics Approaches to Monitor Metabolic Pathways. front. Pharmacol. 13:805782. doi:10.3389/fphar.2022.805782
6. Violante, S. Stable isotope tracers for metabolic pathway analysis / S. Violante, M. Berisa, J. R. Cross, T. H. Thomas // Methods in Molecular Biology. – 2019. – Vol. 1978. – P. 269-283. – DOI 10.1007/978-1-4939-9236-2_17. – EDN JMXRFN.
7. Wolak, J. Noninvasive fluxomics in mammalsoscopy by nuclear magnetic resonance spectr / J. Wolak, K. Rahimi-Keshari, R. E. Jeffries [et al.] // . – 2012. – Vol. 17. – P. 321-392. – DOI 10.1007/978-1-61779-618-0_11. – EDN ROUDEB.
8. Millard, P. Impact of kinetic isotope effects in isotopic studies of metabolic systems / P. Millard, P. Mendes, J. C. Portais // . – 2015. – Vol. 9, No. 1. – P. 64. – DOI 10.1186/s12918-015-0213-8. – EDN XTVAKL.
9. Sen, P. Kinetic modelling of phospholipid synthesis in Plasmodium knowlesi unravels crucial steps and relative importance of multiple pathways / P. Sen, H. J. Vial, O. Radulescu // BMC Systems Biology. – 2013. – Vol. 7. – P. 123. – DOI 10.1186/1752-0509-7-123. – EDN YVSXWL.