

19. Yokon S., Aoji O., Matsuno Z., Yoshida H. Electron microscopic histochemistry of heavy metals in islets of langerhans of rabbits.— *Diabetologia*, 1969, 5, N 3, p. 137—142.

Кафедра патологической физиологии и ЦНИЛ
Карагандинского медицинского института

Поступила в редакцию
12.XI 1978 г.

Z. E. Bavel'sky, N. I. Trukhanov

ZINC AND DEPOSITION OF INSULIN IN PANCREATIC β -CELLS

Summary

Light and electron histochemistry methods were used to reveal zinc in insulin-producing tissue of healthy rabbits. Intravenous ditizone administration to rabbits while studying in the dark field was accompanied by appearance of a great deal of zinc ditizonate granules in β -cells. After covering the sections of intact rabbits glands with specific luminescent reagent for zinc (8-(p-tolylsulphanyl amino)quinoline) a bright luminescence was detected. The presence of metal in these cells was investigated under light microscope by sulphide silver method. In electron microscopy of the islet sections treated with sulphide silvering method it was established that zinc in rabbit β -cells is present only in incretory granules which are the accumulation of deposited insulin.

Department of Pathologic Physiology and CSRL
of the Medical Institute, Karaganda

УДК 612.357:547.931:616.36—008.6

Я. В. Ганиткевич

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ХОЛЕСТИРАМИНА И ДРУГИХ СЕКВЕСТРАНТОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Резко возросший в последние годы интерес к изучению желчных кислот, выяснение важной их роли в ряде физиологических и патологических процессов привели к поискам и интенсивному исследованию веществ, способных связывать в желудочно-кишечном тракте желчные кислоты и удалять их из организма. Такие вещества получили название секвестрантов желчных кислот, т. е. удаляющих, изолирующих из организма желчные кислоты. Наиболее характерным представителем секвестрантов желчных кислот является холецирамин; к ним относятся также β -ситостерин, лигнин и другие вещества.

Холецирамин; связывание желчных кислот и влияние на их метаболизм. Холецирамин представляет собой положительно заряженный, сильно щелочный анионный ионообменный полимер («ионообменную смолу»). В химическом отношении это полистироновый полимер с дивинилбензеновой основой и четвертичными аммонийными группами в хлоридной форме. Молекулярный вес холецирамина — выше миллиона. Внешне холецирамин это бесцветный порошок с неприятным аммиачным запахом, нерастворим в воде. Основным свойством холецирамина является способность к образованию с желчными кислотами прочных комплексов, не подвергающихся всасыванию в желудочно-кишечном тракте, в результате чего происходит удаление желчных кислот с фекалиями.

Связывание холецирамином желчных кислот наблюдается как в опытах *in vivo*, так и *in vitro*, при добавлении холецирамина к желчи или к раствору желчных кислот. Растворенный в этиловом спирте холецирамин образует недиссоциирующий комплекс с холевой кислотой. Количество связанного холата натрия примерно равно по весу количеству холецирамина. Связывание происходит довольно быстро и в основном заканчивается в течение 1 мин [49, 57]. В фосфатном буфере (рН 5,0—8,0) 20 мг холецирамина связывает 16—17 мг холата натрия. При малой концентрации буферного раствора (0,02 моль) и кислой реакции (рН 6,0—5,0) количество связанного холата натрия увеличивается до 23,4—52,2 мг на 20 мг холецирамина. Повышение температуры с 25 до 37 °С не влияет на способность холецирамина связывать желчные кислоты [57]. Холецирамин очень хорошо связывает гликодезоксихолат и тауродезоксихолат; таурохолат связывается более активно, чем гликохолат [28]. Имеются указания на лучшее связывание тауриновых конъюгатов по сравнению с глициновыми парными соединениями желчных кислот. Полагают, что в основе механизма связывания желчных кислот холецирамином лежит замена аниона хлора на анион желчной кислоты (соли). Не исключена возможность связывания холецирамином других анионов [31]. Обнаружена способность холецирамина связывать в растворе эстрадиол и другие стероидные гормоны [38], а также порфириновые соединения [46]. При добавлении холецирамина к желчи (200 мг на 100 мл) можно извлечь из нее 90% желчных кислот. Способность холецирамина к образованию комплексных соединений с желчными кислотами сохраняется в желудочно-кишечном тракте животных и человека. Введенный орально холецирамин не подвергается изменениям пищеварительными ферментами, практически не всасывается и полностью выводится с фекалиями. Вместе с холецирамином выводятся связанные им желчные кислоты.

Холецирамин практически совершенно нетоксичен. Введение собакам высоких доз холецирамина (40 г в день) в течение 6 мес не вызывает заметных изменений кро-

ви, не приводит к гистологическим изменениям желудочно-кишечного тракта. Единственным отклонением от нормы явилось развитие гиперхлорного ацидоза, связанного с применением хлоридной формы холестирамина [50]. Введение собакам холестирамина в виде полимера МК-135 в дозе 75 г в день с мясной или углеводной пищей в течение года не вызвало каких-либо токсических явлений [50]. В опытах на крысах не обнаружено токсического действия при введении холестирамина в дозе 2 г/кг в день в течение 6 мес — 1 года. При ежедневном введении холестирамина больным в дозах до 16 г в день в течение 1—2 лет не отмечено какого-либо побочного действия [53].

Следовательно, можно считать, что холестирамин сам по себе не оказывает влияния на деятельность пищеварительного тракта, а изменения, возникающие после его поступления, связаны исключительно с удалением желчных кислот и уменьшением их содержания в кишечнике. Прямые доказательства этому получить сложно и данное мнение основано, главным образом, на опытах с одновременным введением холестирамина и заменителей желчных кислот — синтетических поверхностно-активных веществ. Так, введение здоровым людям ежедневно 20—30 г холестирамина с одновременным применением твина-80 не приводит к существенным изменениям в деятельности пищеварительной системы и в общем состоянии испытуемых [23].

Вместе с тем, экспериментальные и клинико-физиологические исследования показывают, что холестирамин способен связывать желчные кислоты кишечного содержимого *in vivo*, подобно их связыванию *in vitro*. Непосредственным доказательством этого является увеличение содержания холатов в фекалиях после введения с пищей холестирамина. При введении испытуемым холестирамина по 30 г в день в течение недели обнаружено увеличение выделения желчных кислот с фекалиями в 10—27 раз. Если в контрольном периоде выделение желчных кислот составляло 70—109 мг в сутки, то во время приема холестирамина оно повысилось до 1103—1930 мг. Под влиянием холестирамина значительно изменяется качественный состав желчных кислот, выделяемых с фекалиями. После введения холестирамина в фекалиях не обнаруживается холевая кислота, определяется 2,7% хенодезоксихолевой, 48,7% дезоксихолевой и 48,6% литохолевой кислот, тогда как в контрольном периоде содержание данных желчных кислот соответственно составляло 10,6, 17, 60,4 и 12%. Таким образом, холестирамин приводит к изменению соотношения выделяемых желчных кислот в сторону резкого снижения первичных кислот (холевой и хенодезоксихолевой) и повышения количества вторичных, особенно литохолевой кислоты [23]. Несколько иные изменения метаболизма желчных кислот получены в экспериментах на животных. Добавление к рациону крыс 2% (по весу корма) холестирамина увеличивает выделение с фекалиями желчных кислот преимущественно за счет диоксихолановых кислот [34].

Данные изменения связаны с нарушениями кишечно-печеночного кругооборота желчных кислот и их метаболизма, возникающими вследствие удаления холестираминем желчных кислот из кишечника. Снижение поступления холатов из кишечника в кровь воротной вены с помощью регуляторного механизма обратной связи вызывает выраженное усиление процессов продукции желчных кислот в гепатоцитах. Общее количество выделяемых с желчью желчных кислот в этих условиях уменьшается. Включение холестирамина в рацион мышей уменьшает период полувыведения $24\text{--}^{14}\text{C}$ -холевой кислоты с пяти дней (в норме) до 1,25 дня, и следовательно более чем в три раза повышает синтез желчных кислот в печени [14]. Увеличение синтеза желчных кислот непосредственно связано с повышением активности ферментов печеночных клеток. Добавление в корм хомячкам 5% холестирамина увеличивает активность 7 α -гидроксилазы гепатоцитов в 4,5 раза [44]. При введении крысам холестирамина наблюдалось повышение активности холестерин-7 α -гидроксилазы микросом печени [16]. В печени крыс, получавших холестирамин, обнаружено повышение активности 7 α -гидроксилазы, 12 α -гидроксилазы и 6 α -гидроксилазы, что указывает на роль данных ферментативных систем в механизмах стимуляции процессов образования желчных кислот под влиянием холестирамина.

При этом происходит изменение спектра желчных кислот в желчи. У здоровых испытуемых введение холестирамина приводит к резкому увеличению конъюгации желч-

ных кислот с глицином за счет уменьшения их конъюгации с таурином. Возможно, это связано с нехваткой таурина в условиях выраженного усиления процессов синтеза холатов и их конъюгатов. Одновременно холестирамин вызывает увеличение отношения тригидроксихолановых кислот к дигидроксихолановым, так что в желчи человека в этих условиях преобладающей становится гликохолевая кислота. Содержание хенодзоксихолевой кислоты значительно снижается, а общий пул желчных кислот при этом увеличивается [26, 27].

Радиоизотопные исследования обнаружили резкое усиление синтеза желчных кислот при введении холестирамина. Добавление к диете белых крыс 1 и 2% холестирамина (МК-135) увеличивает суточный синтез желчных кислот с 1,39 мг/100 г массы до 5,20 и 6,81 мг/100 г массы соответственно. Период полураспада желчных кислот уменьшается при этом с 3,25 до 0,75 сут. Содержание холевой и хенодзоксихолевой кислот в содержимом кишечника и общий пул желчных кислот в организме изменяются в меньшей степени [15].

Введение с пищей холестирамина (5% массы корма) безмикробным крысам увеличивает содержание холатов в фекалиях в 6—7 раз [27].

Следует отметить, что данные изменения подобны сдвигам спектра желчных кислот в желчи, наблюдаемым в условиях потери желчи организмом, тогда также происходит усиление процессов синтеза холатов в печени.

При длительном применении холестирамина заметно снижается отношение желчных кислот и фосфолипидов к холестерину желчи [21], что может отразиться на процессах мицеллярной солюбилизации холестерина.

Введение холестирамина изменяет содержание желчных кислот в периферической крови. В наблюдениях на 30 больных с внутрипеченочным холестазом холестирамин в дозе 8—12 г в сутки вызывал снижение в два—три раза содержания в крови желчных кислот. Наиболее резко снижалось содержание таурохолевой кислоты [3].

Влияние холестирамина на процессы пищеварения и липидный обмен. Связывание холестирамина и удаление из кишечника желчных кислот приводит к изменениям процессов пищеварения. Больше всего выражены нарушения процессов переваривания и всасывания жиров, в которых поверхностно-активные желчные кислоты играют первостепенную роль.

Введение холестирамина с кормом (2% массы корма) крысам-отъемышам резко увеличивает потерю жира с фекалиями, особенно на рационе с высоким содержанием жиров (20% кукурузного масла). Изменения одинаково выражены на протяжении всех четырех недель опыта, причем потеря жиров с фекалиями за это время составила 13,2 г, тогда как в контрольной группе за такой же период выделилось 5,4 г жиров. У половозрелых крыс введение холестирамина при смешанной диете снижает усвоение жиров на 5%; с увеличением содержания жиров в диете эффект холестирамина возрастает. Интересно, что у половозрелых крыс холестирамин увеличивает выделение жира только в течение первой недели, затем данная доза становится мало эффективной [29]. Возможно, это свидетельствует о компенсаторных процессах в деятельности желудочно-кишечного тракта при длительном введении холестирамина.

Следует отметить, что данная доза холестирамина (2% массы корма) соответствует примерно дозе 1—2 г/кг массы тела в день, т. е. в пять—десять раз превышает при расчете на массу тела наиболее распространенную дозу холестирамина у человека (0,2 г/кг массы тела).

При включении в основной рацион крыс более высоких доз холестирамина (5% массы корма) возникают значительные нарушения всасывания жиров, которые не может устранить одновременное введение 2% твина-80 [45]. При введении с кормом холестирамина в четыре—пять раз повышается выделение с фекалиями холестерина как у обычных белых крыс, так и у безмикробных животных. При этом в шесть раз увеличивается эндогенное образование холестерина, что обусловлено повышением активности 7 α -гидроксилазы микросом печени [27].

В исследованиях на людях холестирамин в дозе 15 г в день не оказывает влияния на содержание жиров в фекалиях, и только в дозе 30 г в день вызывает стеаторею.

У трех испытуемых ежедневный, в течение недели прием холестирамина (30 г в день) повысил выделение жира с фекалиями с 1,2—3,6 до 6,5—15,2 г, т. е. в 3—12 раз [23]. Усиленное выделение жиров в условиях применения холестирамина связывают с падением содержания желчных кислот в кишечнике ниже критической концентрации мицеллообразования (ККМ), в результате чего нарушаются мицеллярная сольubilизация и транспорт липидов через мембраны кишечного эпителия [22].

Всасывание триглицеридов при введении холестирамина может существенно не изменяться. По некоторым данным, холестирамин уменьшает всасывание в кишечнике холестерина пищи и снижает его содержание в лимфе [29]. Введение холестирамина вызывает нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, в результате чего могут возникнуть нарушения кальциевого обмена и явления остеомалации [31]. Добавление в рацион крыс 5% холестирамина значительно понижает всасывание ^3H - α -токоферола [45]. Введение белым крысам холестирамина (2% от массы корма) снижает всасывание витамина D_3 - ^3H с 64,7 до 28,1%. На всасывание ^{47}Ca и его выделение с фекалиями холестирамин не оказал влияния [52]. В опытах на собаках холестирамин в дозе 2 г/кг массы тела значительно уменьшает утилизацию витамина K_1 . В то же время доза 0,2 г/кг (соответствующая в расчете на массу тела обычной дозе у человека) не влияет на абсорбцию данного витамина. Отдельные наблюдения показывают, что у больных даже весьма большие дозы холестирамина (16 г в день) не нарушают всасывания витамина K_1 [53].

Влияние холестирамина на всасывание витаминов обусловлено его способностью разрушать мицеллы, образованные в кишечнике желчными кислотами и другими поверхностно-активными веществами и необходимые для всасывания нерастворимых в воде витаминов. Наиболее выраженное разрушающее влияние оказывает холестирамин на мицеллы 20 мМ раствора таурохолата натрия [52].

Изменения, вызванные холестирамином, распространяются на показатели липидного обмена. Прежде всего у здоровых лиц, принимающих холестирамин, отмечено снижение содержания холестерина в крови [21]. Холестирамин в дозе 10—24 г в сутки снижает уровень холестерина крови в такой же степени, как хирургическое выключение подвздошной кишки [25]. Снижение содержания холестерина крови происходит также у цыплят на атерогенной диете, получающих холестирамин. Если у контрольных петушков, получающих холестерин в течение недели, содержание холестерина в сыворотке крови повышается до 500 мг%, то добавление к диете 1% холестирамина снижает концентрацию холестерина до 116—180 мг%. С увеличением дозы холестирамина от 0,3 до 0,6 и 1% массы корма гипохолестеринемическое действие его нарастает [57]. Добавление холестирамина к рациону крыс в количестве 2% массы корма не влияет на содержание холестерина в их плазме крови и в печени [34], однако более высокие дозы холестирамина могут активизировать метаболизм холестерина в печени крыс [55]. У крыс, получающих в течение 15 дней с пищей 4% холестирамина, снижается концентрация эстерифицированного холестерина сыворотки крови, тогда как содержание свободного холестерина остается неизменным [32].

Введение холестирамина с пищей предупреждает у крыс ингибирующее действие экзогенного холестерина на синтез холестерина в печени. В опытах на гомогенатах печени крыс присутствие холестирамина повышает интенсивность включения в холестерин ацетата и меволаната [34]. Под влиянием холестирамина возникает тенденция к повышению триглицеридов плазмы крови [26]. У больных с гиперлипопротеинемией введение холестирамина (12 г в день в течение 2—4 мес) приводит к усилению биосинтеза триглицеридов [13].

β -ситостерин. Среди секвестрантов желчных кислот второе место среди холестирамина в настоящее время занимает β -ситостерин, основной компонент фитостеринов, получаемых из соевых бобов или в процессе обработки древесины [7]. Очищенный β -ситостерин получают из фитостерина, его температура плавления 133—135°С; содержание стерина не менее 97%.

По химическому строению β -ситостерин близок к холестерину и отличается от него наличием у $\text{C}_{(24)}$ дополнительной этильной группы. Внешне он представляет со-

бой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, без вкуса, без запаха (что выгодно отличает его от холестирамина), нерастворимый в воде.

При введении в желудочно-кишечный тракт животных и человека β -ситостерин не подвергается изменениям и практически не всасывается. В исследованиях с введением различных растительных стерinov больным установлено, что в наибольших количествах выводится с фекалиями β -ситостерин, т. е. он принадлежит к веществам, которые в самой минимальной степени резорбируются в кишечнике [43, 48]. Через 7 дней после введения крысам меченого β -ситостерина 88% его обнаруживается в фекалиях. При внутривенном введении β -ситостерина он выводится из организма в виде нейтральных стероидов [35].

В опытах *in vitro* и в организме β -ситостерин связывает желчные кислоты и образует с ними прочные недиссоциирующие комплексы.

В опытах, проведенных нами совместно с И. В. Вахрушевой и В. Н. Некрасовой, наблюдали связывание желчных кислот желчи человека β -ситостерином, полученным в лаборатории по использованию живых элементов дерева Ленинградской Лесотехнической Академии им. С. М. Кирова. Если исходное содержание желчных кислот и холестерина в исследуемых пробах дуоденальной желчи (порция «В») составляли соответственно 3370 ± 270 и 67 ± 18 мг%, то после добавления к желчи β -ситостерина (100 мг к 100 мл) в фильтрате оставалось 2770 ± 270 мг% холатов и 63 ± 12 мг% холестерина. Концентрация желчных кислот в разных пробах желчи снижалась на 250—1050 мг%.

В экспериментах на животных и в клинко-физиологических наблюдениях β -ситостерин оказывает выраженное влияние на обмен желчных кислот, стероидов и липидов [20, 26].

Введение крысам β -ситостерина (1% массы корма) в несколько раз увеличивает выведение желчных кислот с фекалиями. У крыс, получающих диету с холестерином, β -ситостерин повышает выведение холатов в 4,5—15 раз и резко снижает всасывание холестерина [4]. В опытах на собаках с фистулой общего желчного протока по А. В. Соловьеву, что практически исключало потери желчи, введение β -ситостерина в дозах 0,1—0,2 г/кг вызывало выраженное изменение желчевыделения и содержания липидов в крови. В первые 2—3 дня β -ситостерин снижал концентрацию и количество холатов в желчи и значительно уменьшал содержание в крови холестерина и β -липопротеидов. Более продолжительное применение β -ситостерина повышало выделение холатов с желчью [12].

Введение β -ситостерина кроликам (0,5 г/кг) и крысам (2% массы корма), находящимся на атерогенной диете, предупреждает липоидную инфильтрацию аорты и отложение липидов в коре надпочечников, предохраняет от жировой дистрофии печени, снижает повышенную каталазную активность крови [6]. В этих же условиях β -ситостерин задерживает развитие морфологических проявлений атеросклероза и снижает уровень холестерина в крови кроликов [9]. β -ситостерин в дозе 1,5 г в день у кроликов на атерогенной диете снижает содержание в крови β -липопротеидов, улучшает соотношение холестерина и фосфолипидов. В первые 3 мес β -ситостерин отчетливо задерживает развитие атеросклероза, уменьшает отложение липидов в стенке аорты [8].

Многочисленные клинические наблюдения позволили считать β -ситостерин одним из наиболее эффективных гиполипидемических средств и рекомендовать его для широкого применения лицам с нарушенным обменом холестерина [1, 2]. Предлагалось введение β -ситостерина в кондитерские изделия и использование его при разработке новых видов пищевых продуктов укрепляющего и профилактического назначения [10]. Разработан способ приготовления эмульсии β -ситостерина и введения его в мясные блюда (2,5 г препарата в каждой порции) и получены предварительные данные о положительном влиянии мясных блюд с β -ситостерином на течение гиперхолестеринемий [11].

Однако в большинстве клинических исследований действие β -ситостерина изучали вне связи с его влиянием на обмен желчных кислот; β -ситостерин был рекомендован в

качестве гипохолестеринемического средства без достаточного выяснения механизма его действия, характерным для его действия считалось торможение процессов всасывания холестерина в желудочно-кишечном тракте [1]. Это привело к недостаточно обоснованному применению препарата, и в результате β -ситостерин исключен из числа гипохолестеринемических средств как мало эффективный препарат. Тем не менее, новые исследования подтверждают выраженное влияние β -ситостерина на метаболизм желчных кислот и липидов.

Добавление к рациону крыс 0,8% β -ситостерина увеличивает почти в два раза выведение холатов, одновременно повышает синтез желчных кислот и снижает абсорбцию в кишечнике холестерина. β -ситостерин увеличивает также выведение с фекалиями нейтральных стероидов [20]. Исследования, проведенные с меченым β -ситостерином, позволили установить, что β -ситостерин снижает всасывание в кишечнике не только холестерина пищи, но и эндогенного холестерина. В результате воздействия на метаболизм холестерина β -ситостерин снижает в среднем на 20% содержание холестерина в сыворотке крови [56]. Введение β -ситостерина крысам усиливает метаболизм холестерина в печени подобно действию холестирамина; усиленное образование холестерина происходит независимо от циркадных ритмов, как в темновой фазе, когда скорость его синтеза максимальная, так и в световой фазе, когда синтез холестерина снижен в три раза [55].

Лигнин. Значительной способностью связывать желчные кислоты обладает неперевариваемая волокнистая ткань растительного происхождения, и в частности лигнин. Прочные комплексы с желчными кислотами образует лигнин из растений, отрубей и плодов. Связывание лигнином желчных кислот *in vitro* происходит значительно медленнее, чем при действии холестирамина. В течение 5 мин с лигнином связывается только 3% таурохолата натрия; через 30 мин — 50%. Лигнин очень хорошо связывает литохолевую кислоту; дезоксихолевую и хенодезоксихолевую кислоты связывает лучше, чем холевую; это указывает на значение количества полярных групп в молекуле желчных кислот. Конъюгация желчных кислот с глицином и таурином уменьшает их связывание с лигнином. Способность лигнина связывать желчные кислоты возрастает с увеличением числа метилированных гидроксильных групп. Связывающими единицами лигнина считают гидроксильные, альдегидные и карбоксильные группы полимерных фенил-пропановых соединений. Связывание лигнином желчных кислот зависит от pH и происходит наиболее активно в кислой среде. Это позволяет рассматривать образование комплексных соединений лигнина с желчными кислотами как преимущественно гидрофобное взаимодействие. Хотя механизм взаимодействия лигнина с желчными кислотами нельзя считать окончательно выясненным, не вызывает сомнений его отличие от механизма действия холестирамина [30].

Согласно более новым исследованиям [47], лигнин связывает *in vitro* 29,2% натриевых солей желчных кислот, тогда как холестирамин в аналогичных условиях связывает 81,3% холатов.

В опытах на животных обнаружена способность лигнина *in vivo* связывать и удалять из организма меченые желчные кислоты [30].

В исследованиях на больных лигнин (1,5—2 г в день) связывает и удаляет из кишечника избыток желчных кислот, одновременно значительно повышая содержание жира в фекалиях [24].

В целом, действие лигнина на метаболизм желчных кислот и процессы пищеварения значительно уступает действию холестирамина. Даже в дозе 12 г лигнин не оказывает существенного влияния на содержание витамина А в крови после его дополнительного введения. У здоровых людей прием лигнина не влияет на уровень холестерина крови. Тем не менее, у больных с гиперлипидемией лигнин снижает содержание холестерина в крови [51]. По-видимому, гипохолестеринемическое действие лигнина связано с его способностью удалять из организма преимущественно литохолевую кислоту, играющую важную роль в нарушении холестеринового обмена.

Существенной особенностью лигнина является активность его в относительно малых дозах — 1—2 г в день.

Другие секвестранты желчных кислот. Для связывания желчных кислот в организме животных и человека предложены также полимеры — так называемые холестираминные смолы. Холакриламиновая смола МК-325 представляет собой водорастворимую четвертично-аммониевую соль с полиакрилатной основой. Полимер в виде хлорида вводили цыплятам, собакам и проверяли его действие у человека. При прохождении через желудочно-кишечный тракт данный полимер подобно холестирамину не распадается, не всасывается, в умеренных дозах не оказывает токсического действия. В то же время он связывает в кишечнике и удаляет из организма желчные кислоты, приводит к снижению концентрации холестерина в крови, в больших дозах нарушает всасывание жиров и вызывает стеаторею [49].

Свойствами секвестрантов желчных кислот обладают анионные ионообменные смолы *Dowex 2×1* и *Amberlite XE-58, XE-67, XE-220*. По способности связывать желчную кислоту *in vitro* и снижать уровень холестерина у петушков, находящихся на гиперхолестеринемической диете, данные ионообменные полимеры обнаруживают от 7 до 90% активности холестирамина [57]. Четвертично-аммониевые ионообменные полимеры *Amberlyst A-26* и *Amberlite XE-2681* по способности связывать *in vitro* таурохолат натрия приближаются к холестирамину. В опытах на крысах эти полимеры увеличивают выделение желчных кислот с фекалиями соответственно в два и три раза, преимущественно снижая пул хенодезоксихолевой кислоты [15].

Сравнительное изучение различных полимеров показало, что как структура функциональных групп, так их рКа и структура каркаса полимеров не имеют существенного значения для их способности связывать желчные кислоты *in vitro*. Действие полимеров на метаболизм желчных кислот в организме определяется структурой основы полимера [15].

К новым секвестрантам желчных кислот следует отнести колестипол-гидрохлорид, который представляет собой полиэтиленполиамин полимер, содержащий 1-хлор-2,3-эпоксипропан гидрохлорид. Препарат практически нетоксичный [54]. LD₅₀ для мышей и крыс выше 4000 мг/кг. В хронических опытах на собаках и крысах не наблюдается нарушений при введении зондом в желудок эмульсии колестипола в дозах 3000—4000 мг/кг в день в течение 30 дней, а в дозе 300—1000 мг/кг в день в течение 12 месяцев [54]. Введение колестипола животным повышает выделение с фекалиями желчных кислот, снижает резорбцию холестерина и его содержание в крови у собак, крыс и петушков [41, 42]. Добавление к диете крыс 1% колестипола повышает в 1,5 раза содержание холатов в фекалиях и увеличивает их продукцию с 10 до 16 мг в сутки. Колестипол оказывает подобное влияние на метаболизм желчных кислот у человека.

Способность к связыванию желчных кислот обнаружена *in vitro* у различных целлюлоз и декстрановых анионных ионообменников. Считают, что диэтиламиноэтилцеллюлоза гуанидоэтилцеллюлоза, ДЭАЭ целлюлоза, способные снижать экспериментальную гиперхолестеринемия у петушков, действуют путем связывания и удаления из организма желчных кислот [40]. В опытах на собаках введение ДЭАЭ сефадекса повышает выведение с калом желчных кислот. У больных гиперлипотеинемией ДЭАЭ сефадекс снижает уровень холестерина в крови подобно холестирамину и, по мнению некоторых авторов, является лучше переносимым препаратом [33].

Соединения целлюлозы с амино-этиловыми (*Cellex-AE*), диэтиламиноэтиловыми (ДЭАЭ-целлюлоза или *Cellex-D*), триэтиламиноэтиловыми группами (ТЭАЭ-целлюлоза или *Cellex-T*), а также с гуанидоэтиловыми группами (*Cellex-SE*) связывают *in vitro* 24—31% ионов таурохолата натрия, тогда как холестирамин в аналогичных условиях связывает 46%. При добавлении их к диете крыс (10—15% массы корма) данные полимеры повышают содержание в кишечнике и печени холевой кислоты, не влияя существенно на пул хенодезоксихолевой кислоты. Выделение желчных кислот с фекалиями при этом несколько увеличивается. Подобное действие на желчные кислоты оказывают антидиабетические препараты — бигуаниды. Фенэтилбигуанид в условиях перфузии кишки крысы резко снижает абсорбцию желчных кислот, при назначении его больным снижает холестерин крови и может вызвать стеаторею [18].

Свойствами секвестранта желчных кислот обладает порошок из корней одуванчика. Добавление его к пище (4% массы корма) увеличивает в три раза выведение желчных кислот с фекалиями у крыс, находящихся на атерогенной диете [5].

Различные растительные волокна значительно отличаются способностью связывать желчные кислоты. В опытах *in vitro* волокна люцерны связывают 15,9%, отрубей — 9% желчных кислот, тогда как целлюлоза связывает всего 1,4% холатов [47]. Эпидемиологические исследования указывают на значение содержания растительных волокон в диете для уровня липидов сыворотки крови и развития атеросклероза [39].

Недавними наблюдениями показана способность к связыванию желчных кислот у препаратов группы антацидов [17, 19]. Наиболее выражено свойство связывать желчные кислоты у гидроокиси алюминия, которая в этом отношении приближается к холестирамину. Менее выражены свойства секвестрантов у фосфата алюминия, гидроокиси магния, магнезии-алюминий-силикат гидрата и др. Гидроокись алюминия связывает как желчные кислоты пузырной желчи, так и различные чистые холановые кислоты. Конъюгированные дигидроксихолановые кислоты связываются более прочно, чем тригидроксихолановые кислоты; конъюгаты глицина связываются более прочно, чем конъюгаты таурина [19]. Гидроокись алюминия в наибольшем количестве связывает хенодезоксихолевую кислоту. 20 мл препарата (обычная терапевтическая доза) связывает *in vitro* 1188 ммоль хенодезоксихолевой кислоты или 725 ммоль гликохолевой кислоты [17].

Приведенные материалы свидетельствуют о широких возможностях использования секвестрантов желчных кислот в эксперименте и в клинике. Холестирамин и другие секвестранты позволяют получить на животных модели нарушений кишечного кругооборота желчных кислот, вызывать дозированное увеличение количества выводимых из организма холатов, воспроизводить некоторые проявления клинической патологии. Одновременно, применение секвестрантов позволяет получать данные о роли желчных кислот в деятельности желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

Значительный интерес представляют данные об использовании секвестрантов желчных кислот в клинике при различных патологических состояниях. Возможность применения холестирамина и других секвестрантов для нормализации функций, нарушение которых связано с действием желчных кислот, представляется весьма перспективным направлением в области патогенетической терапии. Очевидно, секвестрантные свойства растительных компонентов пищи, антацидов и других лекарственных препаратов следует также учитывать в физиологии питания и фармакологии.

Для более широкого успешного использования секвестрантов в эксперименте и в клинике необходимы дальнейшие углубленные исследования их влияния на кругооборот и метаболизм желчных кислот, а также выяснение молекулярных механизмов их взаимодействия с холановыми кислотами и влияния на биохимические и физиологические процессы в организме.

Литература

1. Кац К. Н. Лечебное действие β -ситостерина при атеросклерозе. Обзор литературы.— Клинич. медицина, 1966, 44, № 3, с. 25—27.
2. Криворученко И. В. Влияние β -ситостерина на уровень липидов крови больных атеросклерозом с разными типами нарушения обмена липидов.— В кн.: Использование биологически активных веществ дерева. Рига: Зинатне, 1973, с. 120—124.
3. Логинов А. С., Крюкова Л. В. Нарушение печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот при хронических заболеваниях печени и кишечника.— Успехи гепатологии, Рига, 1978, 7, с. 96—111.
4. Мещерская К. А., Бородин Г. П. Участие желчных кислот в гипохолестеринемическом действии бетаситостерина.— Фармакология и токсикология, 1962, 25, № 1, с. 44—47.
5. Мещерская К. А., Бородин Г. П. Влияние порошка из корней одуванчика на течение экспериментального атеросклероза у крыс.— Тр. Благовещ. мед. ин-та, 1967, 9, вып. 1, с. 82—83.
6. Мещерская К. А., Бородин Г. П., Королева Н. П., Литвак Ф. П., Островская Л. А. Влияние бетаситостерина на течение экспериментально вызванного атеросклероза

- у крыс и кроликов.— Фармакология и токсикология, 1959, 22, № 5, с. 434—440.
7. Некрасова В. Б., Ларина Э. И. К вопросу о составе стероидов сульфатного мыла и таллового масла Котласского ЦБК.— В кн.: Использование биологически активных веществ дерева. Рига: Зинатне, 1973, с. 44—48.
 8. Никульчева Н. Г., Иванова Л. В. Особенности развития экспериментального атеросклероза у кроликов при введении бетаситостерина.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1968, 12, № 4, с. 67—69.
 9. Рыжова А. Ф. Влияние комбинированного введения парааминобензойной кислоты (ПАБК) и β -ситостерина на течение экспериментального атеросклероза у кроликов.— Бюлл. эксп. биол. и мед., 1965, 60, № 8, с. 83—85.
 10. Солодкий Ф. Т., Петрова Н. П., Ларина Э. И. К вопросу о новых путях использования β -ситостерина и о приемах повышения его биологической активности.— В кн.: Использование живых элементов дерева. Вып. 1. Ленингр. Лесотехническая Академия им. С. М. Кирова. Научн. тр., Л., 1969, 119, с. 106—108.
 11. Холмянский Б. Л. О возможности новых композиций блюд с β -ситостерином.— В кн.: Использование биологически активных веществ дерева. Рига: Зинатне, 1973, с. 125—126.
 12. Цобкалло Г. И., Соловьев Н. А., Мамонтова И. М., Окулова И. Н. Влияние β -ситостерина на выделение печенью желчных кислот.— В кн.: Использование живых элементов дерева. Вып. 1. Ленингр. Лесотехническая Академия им. С. М. Кирова. Научн. тр., Л., 1969, 119, с. 98—105.
 13. Angelin B., Einarsson K., Hellström K., Leijd B. Effects of cholestyramine and chenodeoxycholic acid on the metabolism of endogenous triglyceride in hyperlipoproteinemia.— J. Lip. Res., 1978, 19, N 8, p. 1017—1024.
 14. Beher W., Beher M., Bharathi Rao. Bile acid and cholesterol metabolism in the mouse as affected by cholestyramine.— Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1966, 122, N 3, p. 881—884.
 15. Beher W. T., Lin G. J., Casazza K. K., Bertasius J. Effect of anionexchange polymers on bile acids metabolism in the rat.— Atherosclerosis, 1972, 16, p. 169—174.
 16. Boyd G. S., Lawson M. E. The effect of portocaval transposition on hepatic cholesterol-7 α -hydroxylase activity in the rat.— FEBS Lett., 1976, 64, N 2, p. 435—439.
 17. Caspary W. F., Graf S. Bindung von Gallensäuren an Antacida.— Dtsch. Med. Wschr., 1978, 103, N 19, S. 825—827.
 18. Caspary W. F., Lücke H. Inhibition of bile acid and water absorption by phenethylbiguanide in rat ileum in vivo.— Digestion (Basel), 1975, 12, N 3, p. 179—182.
 19. Clain J. E., Malagelada J.—R., Chadwick V. S., Hofmann A. F. Binding properties in vitro of antacids for conjugated bile acids.— Gastroenterology, 1977, 73, N 3, p. 556—559.
 20. Cohen B. I. Sterol metabolism studies in the rat. Effect of dietary plant sterols and bile acids on sterol metabolism.— Biochim. et biophys. acta, 1977, 487, N 2, p. 287—296.
 21. Dam H., Prange I., Jensen M. K. Studies on human bile. V. Influence of cholestyramine treatment on the composition on bile in healthy subjects.— Zeitschr. f. Ernährungsw., 1971, 10, S. 188—197.
 22. Danhof I. E. The effect of cholestyramine of fecal excretion of ingested radioiodinated lipids.— Amer. J. Clin. Nutr., 1966, 18, p. 343.
 23. DuBois J. J., Holt P. R., Kuron G. W., Hashim S. A., Van Itallie T. B. Effect of Tween 80 on cholestyramine-induced malabsorption.— Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1964, 117, N 1, p. 226—229.
 24. Eastwood M. A., Girdwood R. H. Lignin: a bile-salt sequestering agent.— Lancet, 1968, 2, N 7579, p. 1170—1172.
 25. Grundy S. M., Ahrens E. H., Salen G. Dietary β -sitosterol as an internal standard to correct for cholesterol losses in sterol balance studies.— J. Lipid Res., 1968, 9, p. 374—387.
 26. Grundy S. M., Ahrens E. H., Salen G. Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids in man: comparative effects of cholestyramine and ileal exclusion on cholesterol metabolism.— J. Lab. a. Clin. Med., 1971, 78, p. 94—121.
 27. Gustafsson B. E., Angelin B., Einarsson K., Gustafsson A.—Å. Influence of cholestyramine on synthesis of cholesterol and bile acids in germfree rats.— J. Lip. Res., 1978, 19, N 8, p. 972—977.
 28. Hagerman L. M., Cook D. A., Schneider D. L. In vitro binding of taurine- and glycine-conjugated bile salts by cholestyramine.— Fed. Proc., 1971, 30, p. 344.
 29. Harkins R. W., Whiteside Ch. H., Fluckiger H. B., Sarett H. P. Fat utilization in rats fed cholestyramine, a bile acid sequestrant.— Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1965, 118, N 2, p. 399—402.
 30. Heaton K. W., Heaton S. T., Barry R. E. An in vivo comparison of two bile salt-binding agents, cholestyramine and lignin.— Scand. J. Gastroenterol., 1971, 6, p. 281—286.

31. *Heaton K. W., Lever J. V., Barnard D.* Osteomalacia associated with cholestyramine therapy for post-ileectomy diarrhea.—*Gastroenterology*, 1972, **62**, p. 642—646.
32. *Ho K. J., Cisternas R., Boyd G. S.* Effect of bile salts on the hepatic regulation of serum lecithin: cholesterol acyltransferase activity.—*Atherosclerosis*, 1976, **23**, N 2, p. 145—153.
33. *Howard A. N., Hyams D. E.* Combined use of clofibrate and cholestyramine or DEAE Sephadex in hypercholesterolaemia.—*Brit. Med. J.*, 1971, **3**, p. 25—27.
34. *Huff J. W., Gilfillan J. Z., Hunt V. M.* Effect of cholestyramine, a bile acid binding polymer on plasma cholesterol and fecal bile acid excretion in the rat.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1963, **114**, N 2, p. 352—355.
35. *Ikeda Ikuo, Sugano Michihiro.* Comparison of absorption and metabolism of β -sitosterol in rats.—*Atherosclerosis*, 1978, **30**, N 3, p. 227—237.
36. *Johns W. H., T. R. Bates.* Quantification of the binding tendencies of cholestyramine. II: Mechanism of interaction with bile salt and fatty acid salt anions.—*J. of Pharmaceutical Sciences*, 1970, **59**, N 3, 329—333.
37. *Kenney T. J., Garbutt J. T.* Effect of cholestyramine on bile acid metabolism in normal man.—*Gastroenterol.*, 1970, **58**, p. 966.
38. *Kreek M. J.* Binding of estradiol and other steroids to cholestyramine in vitro.—*Fed. Proc.*, 1970, **29**, p. 781.
39. *Kritchevsky D., Story J. A.* Fiber, hypercholesteremia and atherosclerosis.—*Lipids*, 1978, **13**, N 5, p. 366.
40. *Parkinson T. M.* Hypolipidemic effects of orally administered dextran and cellulose anion exchangers in cockerels and dogs.—*J. Lipid Res.*, 1967, **8**, p. 24—29.
41. *Parkinson T. M., Schneider J. C., Jr., Philips W. A.* Effects of colestipol hydrochloride (U-26, 597A) on serum and fecal lipids in dogs.—*Atherosclerosis*, 1973, **17**, p. 167—179.
42. *Phillips W. A., Elfring G. A.* Effects of colestipol hydrochloride and neomycin sulfate on cholesterol turnover in the rat.—*Lipids*, 1977, **12**, N 1, p. 10—16.
43. *Ravi S., Kotke B. A., Carlo I. et al.* Human intestinal specificity toward dietary sterols studied by balance methods.—*Nutr. and Metab.*, 1975, **18**, N 1, p. 23—30.
44. *Schoenfield L. J., Bonorris G. G., Ganz P.* Induced alterations in the rat limiting enzymes on hepatic cholesterol and bile acid synthesis in the hamster.—*J. Lab. and Clin. Med.*, 1973, **82**, N 6, p. 858—868.
45. *Sheltawy M. J., Losowsky M. S.* Effect of non-ionic detergents on the absorption of fat and α -tocopherol in the rat.—*Nutr. and Metab.*, 1975, **18**, N 5—6, p. 265—271.
46. *Stathers G. M.* Porphyrin-binding effect of cholestyramine. Result in vitro and in vivo studies.—*Lancet*, 1966, **2**, p. 780—783.
47. *Story J. A., Kritchevsky D.* Comparison of the binding of various bile acids and bile salts in vitro by several types of fiber.—*J. Nutr.*, 1976, **106**, N 9, p. 1292—1294.
48. *Syiven C., Nordström C.* The site of absorption of cholesterol and sitosterol in the rat small intestine.—*Scand. J. Gastroenterol.*, 1970, **5**, p. 57—63.
49. *Tennent D. M., Hashim S. A., Van Itallie T. B.* Bile-acid sequestrants and lipid metabolism.—*Federat. Proc.*, 1962, **21**, N 4, p. 77—80.
50. *Tennent D. M., Siegel H., Zanetti M. E.* Plasma cholesterol lowering action of bile acid binding polymers in experimental animals.—*J. Lipid Res.*, 1960, **1**, p. 469—473.
51. *Thiffault C., Belanger M., Pouliot M.* Traitement de l'hyperlipoproteinémie essentielle de type II par un nouvel agent thérapeutique, la cellulose.—*Can. med. Ass. J.*, 1970, **103**, p. 165—166.
52. *Thompson W. G., Thompson G. R.* Effect of cholestyramine on the absorption of vitamin D₃ and calcium.—*Gut*, 1969, **10**, N 9, p. 717—722.
53. *Vaverkova H., Kubasta M., Zmeskal A. et al.* Prvotní hyperlipoproteinémie typu II. Vliv lecty diety a cholestyraminu na serove lipidy a lipoproteiny.—*Vnitřní lek.*, 1976, **22**, N 1, p. 73—83.
54. *Webster H. D., Boltert J. A.* Toxicology, reproductive and teratologic studies of colestipol hydrochloride, a new bile acid sequestrant.—*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1974, **28** (1), p. 57—65.
55. *Weis H. J., Dietschy J. M.* The interaction of various control mechanisms in determining the rate of hepatic cholesterologenesis in the rat.—*Biochem. et biophys. acta*, 1975, **389**, N 2, p. 315—324.
56. *Weizel A.* Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch Beta-Sitosterin.—*Med. Klin.*, 1975, **70**, N 6, S. 242—246.
57. *Whiteside C. H., Fluckiger H. B., Sapett H. P.* Comparison of in vitro bile acid binding capacity and in vivo hypocholesteremic activity of cholestyramine.—*Proc. Soc., Exp. Biol. a. Med.*, 1966, **121**, p. 153—156.

Кафедра физиологии человека и животных
Черновицкого университета

Поступила в редакцию
26.IV 1979 г.