

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1986

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1986

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXII

ВЫПУСК 2

МАРТ—АПРЕЛЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1986

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

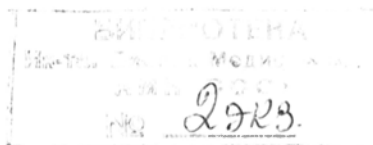
Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА,
В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОК-
ШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РО-
ЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС, С. Е. СЕ-
ВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)
ШАПОТ В. С. (Москва)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

*И. П. Андрианова, В. Е. Рыженков, Я. И. Лапук,
А. М. Чистякова, П. К. Кинтя*

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ СВЯЗЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЭНТЕРОСОРБЕНТАМИ

И ММИ им. Н. И. Пирогова, Москва, НИИ экспериментальной медицины АМН СССР,
Ленинград

Одной из актуальных задач современной химии и фармакологии является создание эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения атеросклероза. Учитывая роль гиперхолестеринемии в развитии этого заболевания [1, 6, 10, 12], для профилактики его развития и лечения необходимо выведение избыточных количеств холестерина из организма. Одним из подходов может быть применение гемо-(плазмо)- и энтеросорбции холестерина на специфических сорбентах. В связи с тем, что холестерин циркулирует в крови в комплексе с другими липидами и белками, в виде липопротеидов, элиминация холестерина в процессе экстракорпоральной аффинной хроматографии специфическими сорбентами предусматривает извлечение его из этих комплексов, различающихся по своим физико-химическим свойствам и физиологической роли в организме [3].

В то же время значительные количества холестерина в процессе его биосинтеза и метаболизма, абсорбции и реабсорбции находятся в кишечнике [11, 17], поэтому можно ожидать, что пероральное применение специфических сорбентов холестерина будет эффективным способом его выделения из организма.

Известно, что пероральное применение ионообменных смол, связывающих конечный продукт метаболизма холестерина — желчные кислоты, сопровождается значительным гипохолестеринемическим эффектом [4, 8]. Таким гиполипидемическим средством является, например, холистирамин, представляющий собой сополимер хлорида триметиламиностирола с дивинилбензолом [8]. Следует отметить, что этот твердый полимер применяется в больших дозах и часто приводит к побочным эффектам — нарушению пищеварения, возникновению стеатореи, авитаминозу В₁₂ [4, 8, 16]. В последние годы появились сведения о том, что растворимые формы анionoобменных смол более эф-

фективно связывают желчные кислоты и более выражено снижают уровень холестерина в крови [8, 16].

В качестве новых специфических соединений, способных связывать холестерин, изучены вещества, названные энтеросорбентами: растворимые полимеры, модифицированные соответствующими лигандами — стероидными гликозидами (сапонинами). Изучена способность этих веществ связывать холестерин из спиртовых растворов, а также их действие в опытах на крысах с индуцированной гиперхолестеринемией.

Методика

Изучены энтеросорбенты, содержащие дигитонин (ЭД) и томатонин (ЭТ), синтезированные в лаборатории биотехнологии И ММИ им. Н. И. Пирогова.

ЭД, содержащий 360 мг сапонина на 1 г сорбента, и ЭТ, содержащий 240 и 480 мг сапонина на 1 г сорбента, испытывали на спиртовых растворах холестерина с концентрацией 200 мг на 100 мл [5]. Молярное соотношение специфический лиганд : холестерин для первого сорбента (ЭД) составляло 1 : 1, а для второго (ЭТ) — 1 : 1, а также 2 : 1.

Влияние этих сорбентов на липиды сыворотки крови и печени в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии исследовали в опытах на крысах-самцах массой 210—230 г, получавших в течение 27 дней дополнительно к обычному лабораторному рациону 2,4 % холестерина, 30 % растительного масла, 0,12 % 6-метилтиоурацила; 0,06 % холевой кислоты и 200 000 МЕ витамина D₂.

В опытных группах животные получали, кроме того, исследуемые сорбенты (0,3 г на 100 г рациона или 240 мг на 1 кг массы тела животного). Эффективность действия энтеросорбентов определяли по снижению уровня холестерина в сыворотке крови и печени с помощью цветной реакции Либермана — Бурхарда после предварительной экстракции по Брегдон [7]. Определяли также содержание триглицеридов [14]. Липопротеиды выделяли ранее описанным методом [13] на ультрацентрифуге «Spinco L-65» фирмы «Beckman» (США).

Масс-молекулярное распределение липопротеидов изучали на аналитической ультрацентрифуге модели Е фирмы «Beckman» со стандартной оптической системой при положении фазовращающей пластины 55° [9]. Описание молекулярно-веса распределения липопротеидов основывалось на анализе формы пик-профиля, зарегистрированного через 5, 7,

15, 18 и 64 мин после достижения скорости вращения 52 000 об/мин при температуре ротора 26 °С.

Нормировку и коррекцию картины молекулярно-вещного распределения липопротеидов по результатам аналитического ультрацентрифугирования проводили с использованием вычислительной системы НР 9845 по программе коррекции, алгоритмы которой описаны ранее [9]. Полученные данные обрабатывали статистически, используя *t*-критерий Стьюдента [1].

Результаты и обсуждение

При использовании названных соединений было установлено, что они связывают холестерин из спиртовых растворов (табл. 1). При этом природа сапонина определяет эффективность связывания холестерина. Если свободный сапонин более эффективно по сравнению с другими сапонинами связывает холестерин из растворов, то это свойство сохраняется при введении его в состав сорбента.

Для определения оптимальных условий связывания была изучена зависимость молекулярного соотношения модификаторов, входящих в состав сорбентов, и холестерина, находящегося в растворе. Оказалось, что при соотношении модификатора сапонина к холестерину 2:1, удастся связать холестерин, находящийся в растворе, на 80 %, а при соотношении 1:1 — только на 60 % (см. табл. 1). Следовательно, при увеличении содержания сапонина на носителе повышается его емкость по отношению к холестерину.

В опытах на экспериментальных животных была изучена острая токсич-

Таблица 1
Сорбция холестерина из спиртового раствора сорбентами, содержащими сапонин

Вещество	Содержание сапонина в сорбенте, мг/г	Молярное соотношение сапонин: холестерин	% сорбции холестерина
Полимер, являющийся компонентом сорбента	0	0:1	0
Сорбент ЭД	360	1:1	74
Сорбент ЭТ	240	1:1	60
Сорбент ЭТ	480	2:1	80

ность сорбентов. Установлено, что пероральное введение их мышам в дозе 5 г/кг не вызывает токсического действия и изменения поведения животных. Пероральное введение более высоких доз препаратов было затруднено.

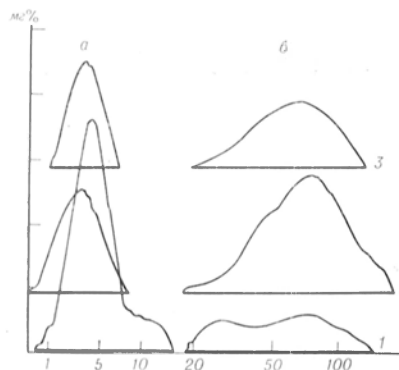
Далее в опытах на крысах с индуцированной гиперхолестеринемией было изучено влияние перорального введения сорбентов, содержащих сапонин в дозе 240 мг/кг, что составляло менее 1/20 части от дозы сорбентов, не вызывающей токсических эффектов при пероральном введении.

Как видно из табл. 2, в этих условиях эксперимента под влиянием энтеросорбентов отмечалось достоверное снижение степени нарастания уровня холестерина в крови крыс, получавших гиперхолестеринемическую диету. Кроме того, под влиянием сорбента ЭД наблюдалось также снижение содержания холестерина в печени.

Таблица 2
Содержание липидов в сыворотке крови и печени крыс, получавших гиперхолестеринемическую диету и энтеросорбенты

Группа животных	Масса животных в конце опыта, г	Масса печени, г на 100 г массы тела	Липиды сыворотки крови, ммоль/л		Липиды печени мг/г	
			холестерин	триглицериды	холестерин	триглицериды
Интактные (6)	270±15	2,97±0,4	1,92±0,08	0,95±0,12	3,16±0,12	10,4±0,60
Получавшие гиперхолестеринемическую диету (7)	214±12	4,16±0,5	5,38±0,20	0,46±0,20	112±8,5	79,4±14,9
Диета + энтеросорбент ЭТ (10)	209±10	4,2±0,6	3,94±0,29	0,46±0,11	94,4±5,0	62,1±10,1
Диета + энтеросорбент ЭД (9)	212±15	4,2±0,4	3,52±21*	0,48±0,23	80,7±5,0*	61,5±15,9

Примечание. Исходная масса животных 210—230 г. Звездочкой отмечено $P < 0,01$ по сравнению с животными, получавшими гиперхолестеринемическую диету. В скобках — число животных.



Масс-молекулярное распределение липопротеинов сыворотки крови крыс.

По вертикали — расчетная концентрация липопротеинов; по горизонтали — расчетный эквивалент массы частицы. а — липопротеиды высокой плотности; б — липопротеиды очень низкой и низкой плотности; 1 — контроль, 2 — гиперхолестеринемическая диета, 3 — диета + 0,3 % сорбента с дигитонином.

При исследовании масс-молекулярного распределения липопротеинов в сыворотке крови крыс, получавших сорбенты, отмечено снижение уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности, по сравнению с показателями сыворотки крови животных, получавших только гиперхолестеринемическую диету (см. рисунок).

Таким образом, полученные данные показали, что стероидные гликозиды, обладающие свойством связывать холестерин [2], сохраняют это свойство в условиях иммобилизации на высокомолекулярном растворимом полимере. Последнее препятствует всасыванию этих веществ в кишечнике при пероральном применении, значительно снижая тем самым проявление токсического действия сапонинов.

Изученные соединения, названные энтеросорбентами, содержащие стероидные гликозиды, обладают свойством оказывать при пероральном введении гипохолестеринемическое действие в опытах на крысах с индуцированной гиперхолестеринемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд. Л., 1963.

2. Кинтя П. К., Лазурьевский Г. В. Стероидные гликозиды ряда спиростана. Кишинев, 1979.
3. Климов А. Н. — В кн.: Дислипипротендемии и ишемическая болезнь сердца. М., 1980, с. 10—25.
4. Климов А. Н., Рыженков В. Е. — В кн.: Клиническая фармакология / Под ред. В. В. Закусова. М., 1978, с. 380—392.
5. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. Минск, 1976.
6. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз. М., 1983.
7. Bragdon J. M. — In: Lipids and Steroid Hormones in Clinical Medicine / Ed. F. W. Sunderman. Philadelphia, 1960, p. 7—8.
8. De Simone R., Conti F., Lovati M. R. et al. — J. pharm. Sci., 1978, vol. 67, p. 1695—1698.
9. Ewing A. M., Freeman N. K., Lindgren F. T. — Advanc. Lipid Res., 1965, vol. 3, p. 25—61.
10. Gastelli W. R., Doyl J. T., Gordon T. et al. — Circulation, 1977, vol. 55, p. 767—772.
11. Grundy S. M., Ahrens E. H. — J. Lipid Res., 1969, vol. 10, p. 91—107.
12. Kanuel W. B. — Amer. J. Cardiol., 1976, vol. 37, p. 269—282.
13. Lindgren F. T., Jensen L. G., Hatch F. T. — In: Blood Lipids and Lipoproteins: Quantitation, Composition and Metabolism / Ed. G. J. Nelson. New York, 1972, p. 181—274.
14. Nery B. P., Frings C. C. S. — Clin. Chem., 1973, vol. 19, p. 1201—1202.
15. Neuschlosz S. M. — Biochem. Z., 1930, Bd 225, S. 115—140.
16. Sirtory C. R., Calapano A., Paoletti R. — Atherosclerosis Reviews. New York, 1977, vol. 2, p. 113—155.
17. Whitehouse M. W., Deau P. D., Raggatt R. R. — Progr. Biochem. Pharmacol., 1967, vol. 2, p. 30—36.

Поступила 22.11.81

SPECIFIC BINDING OF CHOLESTEROL BY MEANS OF ENTEROSORBENTS

I. P. Andrianova, V. E. Ryzenkov, Yu. I. Lapuk, A. M. Chistyakova, P. K. Kintia

N. I. Pirogov II Medical School, Moscow, Institute of Experimental Medicine, Academy of Medical Sciences of the USSR, Leningrad

Soluble polymers, modified by steroid glycosides digitonine or tomatonine (the "enterosorbents") bound cholesterol dissolved in alcohol. Rates of the binding depend on amount of the glycosides introduced into the sorbent. The digitonine or tomatonine enterosorbents decreased the cholesterol content in blood serum of hypercholesterolemic rats after per oral administration. At the same time, the enterosorbent containing digitonine decreased simultaneously both the content of liver tissue cholesterol and the content of atherogenic lipoproteins in rat blood serum.