

АДСОРБЕНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Н.В. Роик

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины,
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина
e-mail: roik_nadya@ukr.net*

В работе рассмотрены пути регулирования уровня холестерина в человеческом организме. Показана целесообразность использования сорбентов-секвестрантов желчных кислот для лечения атерогенных заболеваний. Проанализирована взаимосвязь между строением поверхностного слоя синтезированных адсорбентов и эффективностью извлечения желчных кислот. Выделены перспективные направления повышения сродства адсорбентов по отношению к желчным кислотам.

Холестерин – обязательный и неотъемлемый элемент нормальной жизнедеятельности организма. Он необходим для синтеза половых гормонов и правильного функционирования нервной системы, задействован в процессе пищеварения и антиоксидантных механизмах [1, 2]. Холестерин входит в состав всех клеточных мембран, без него невозможна полноценная жизнь. Вместе с тем, избыточное содержание холестерина в крови является одним из основных факторов риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти. Обусловлено это присутствием в крови, наряду с липопротеинами высокой плотности, мобилизующими холестерин из тканей (в том числе из стенок сосудов), липопротеинов низкой и очень низкой плотности, которые передают холестерин в периферические ткани, что может способствовать формированию атеросклеротических бляшек на стенках сосудов и развитию атеросклероза.

Достичь снижения уровня холестерина можно несколькими способами: с помощью изменения образа жизни (снижение массы тела, дозировка физических нагрузок), рациона питания (сведение к минимуму потребления жиросодержащих продуктов) и приема специальных препаратов. В тех случаях, когда попытки немедикаментозного снижения уровня холестерина не приводят к желаемым результатам, требуется прием гиполипидемических препаратов. Основными современными гиполипидемическими средствами являются препараты следующих групп: никотиновая кислота и некоторые ее производные (ксантинола никотинат, эндурацин); фибраты (клофибрат, безафибрат); статины, или вастатины (ловастатин, симвастин); анионообменные смолы, или секвестранты желчных кислот (ЖК) – основного продукта метаболизма холестерина (холестирамин, колестипол) [3]. Выбор препарата определяется типом гиперлипидемии, клинической картиной заболевания, эффективностью и переносимостью препарата. Современные гиполипидемические препараты представляют собой эффективные лекарственные средства. Никотиновая кислота и ее производные тормозят поступление в печень свободных жирных кислот, которые участвуют в синтезе липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Фибраты ускоряют выведение холестерина из печени с желчью и усиливают в печени активность фермента липопротеинлипазы, что приводит к уменьшению количества жирных кислот, необходимых для синтеза липопротеинов низкой и очень низкой плотности. В результате снижаются концентрации холестерина и других жиросодержащих соединений в крови, а уровень липопротеинов высокой плотности увеличивается. На фоне применения статинов улучшается состояние внутренних стенок сосудов, и быстро

нормализуются показатели общего холестерина и липопротеинов. Эти эффекты достигаются за счет того, что статины подавляют активность фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы и тем самым тормозят синтез холестерина в печени. Основным препятствием для приема никотиновой кислоты и ее производных, фибратов, статинов являются заболевания печени (в частности, гепатиты), так как на фоне применения этих препаратов наблюдается нарушение функции печени, которое проявляется повышением уровня печеночных ферментов. Кроме того, в редких случаях статины могут вызывать тяжелые изменения в мышцах (рабдомиолиз), а фибраты способны повышать риск образования камней в желчном пузыре.

Секвестранты ЖК, являясь анионообменными смолами, при приеме внутрь не всасываются в кровь, а образуют в кишечнике комплексы с ЖК, которые выводятся из организма вместе с каловыми массами [4–8]. В результате в печени наблюдается компенсаторное усиление процесса выработки ЖК из холестерина. Возросшая потребность в холестерине обеспечивается увеличением синтеза холестерина в гепатоцитах и извлечением из крови холестерина, связанного с липопротеинами низкой плотности. Вследствие таких процессов уровень холестерина в крови и тканях снижается. Таким образом, механизм гиполипидемического действия секвестрантов ЖК базируется на необратимой сорбции и выведении из организма ЖК, приводящим к регрессии атеросклеротических заболеваний [9, 10].

Желчные кислоты представляют собой вещества стероидной природы. Процесс биосинтеза ЖК из холестерина [11] представлен на схеме 1.

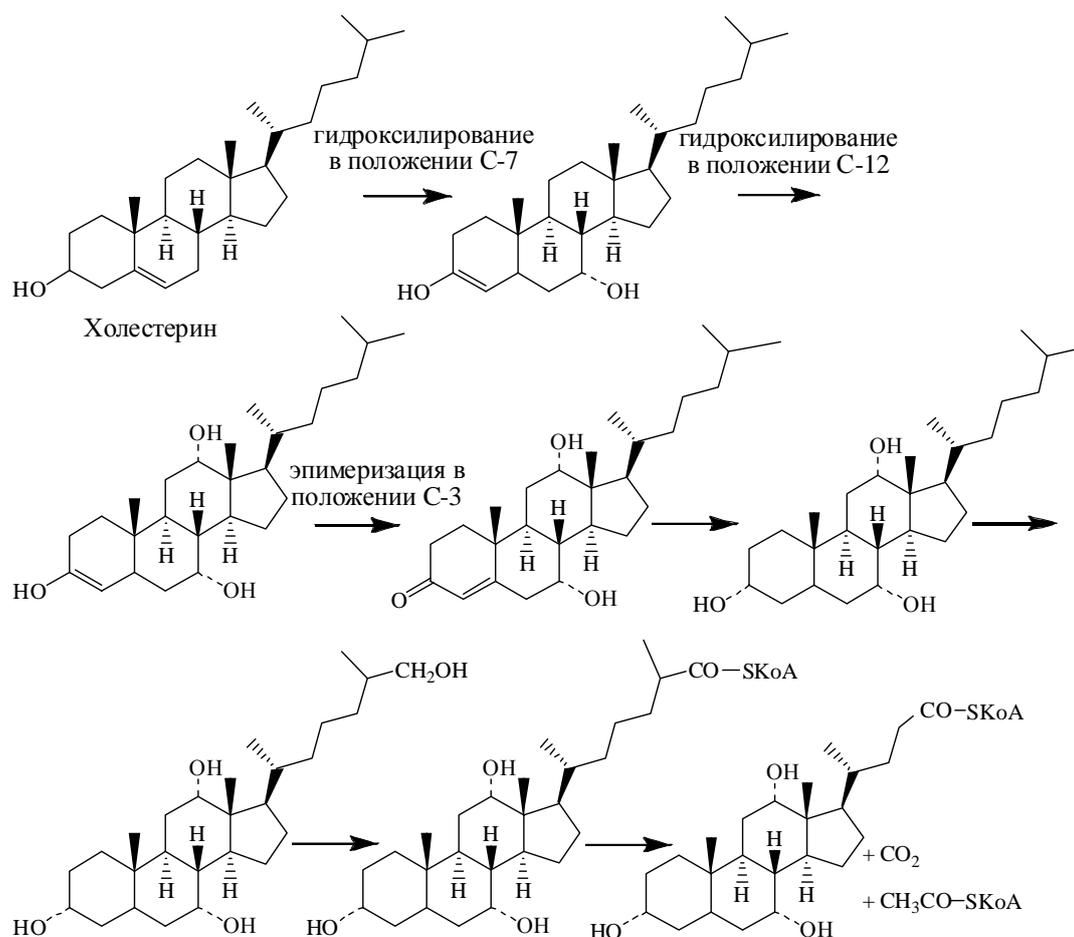


Схема 1. Биосинтез желчных кислот из холестерина.

Холил-кофермент А связывается с таурином и глицином, вследствие чего образуются таурохолевая и гликохолевая кислоты (схема 2).

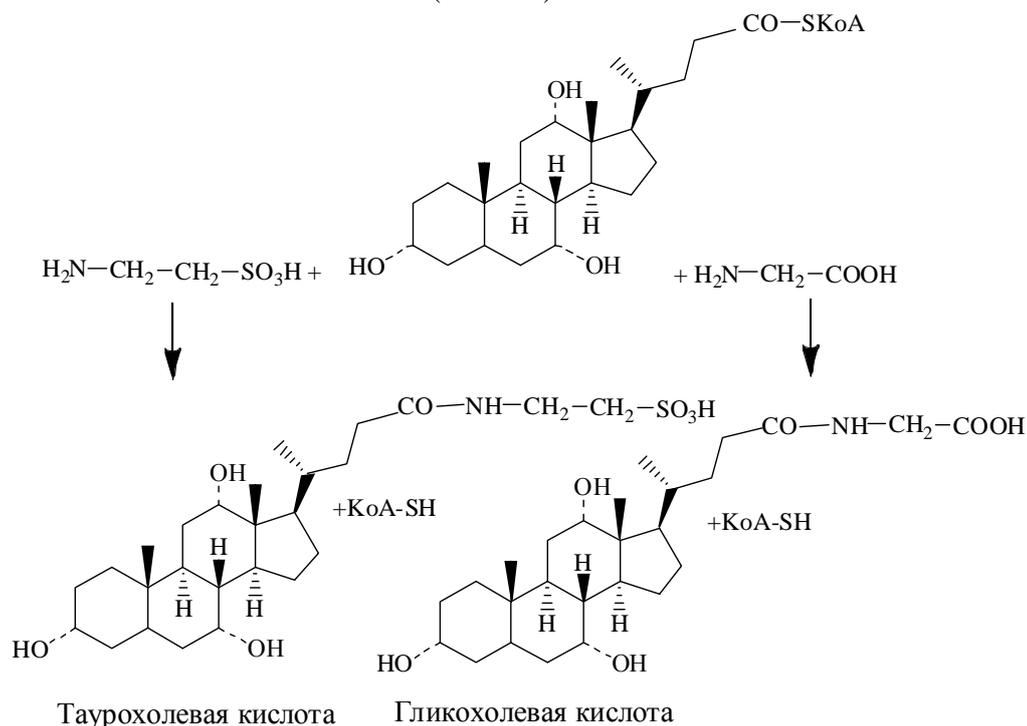


Схема 2. Биосинтез таурохолевой и гликохолевой кислот из холил-кофермента А.

В желчи человека в основном содержатся холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты [12]. Кроме того, в небольших количествах присутствуют также литохолевая, аллохолевая и урсодезоксихолевая кислоты – стереоизомеры холевой и хенодезоксихолевой кислот. Холевая и хенодезоксихолевая кислоты, которые синтезируются в печени, относятся к первичным ЖК и находятся, в основном, в конъюгированном с глицином или таурином состоянии. В кишечнике соли первичных ЖК превращаются в соли вторичных – дезоксихолевой и литохолевой кислот. В печеночной желчи ЖК диссоциируют и находятся в форме солей натрия и калия, что объясняет щелочные значения pH желчи (7,5–8,5) [12].

Характерной особенностью строения ЖК является наличие стероидного остова, подвижной боковой цепочки и различного количества гидроксильных групп (табл. 1). Желчные кислоты содержат в своей структуре карбоксильную группу, которая может быть связана с такими аминокислотами, как таурин и глицин. Все эти структурные особенности приводят к тому, что в молекулах ЖК присутствуют как гидрофобные, так и гидрофильные участки, определяющие поверхностно-активные свойства желчных кислот. Основные биологические функции ЖК непосредственно связаны с их склонностью к мицеллообразованию и заключаются в эмульгировании жиров и солюбилизации липидов в кишечнике [13]. Поэтому изучению процессов молекулярного агрегирования ЖК в водных средах уделяется значительное внимание [14, 15]. Небольшого размера мицеллы образуются из 4–10 молекул и построены таким образом, что неполярные стороны стероидных единиц обращены внутрь, а полярные гидроксильные группы – наружу. ¹H ЯМР исследования показали, что наиболее распространенный в человеческом организме холат натрия образует димеры и тетрамеры при общей концентрации мономера до 100 мМ [16]. При более высоких концентрациях эти первичные мицеллы формируют большие кластеры за счет водородных связей между гидроксильными группами и превращаются во вторичные

мицеллы [17, 18]. Критическая концентрация мицеллообразования (концентрация, при которой в системе возникают в заметных количествах мицеллы, находящиеся в термодинамическом равновесии с неассоциированными молекулами) холевой кислоты, определенная методом солюбилизации гидрофобного красителя, составляет 19–20 ммоль/л в диапазоне температур 20–30 °С [19]. В табл. 1 представлены критические концентрации мицеллообразования некоторых ЖК, полученные методом измерения поверхностного натяжения растворов [14].

Таблица 1. Физико-химические свойства желчных кислот

Желчная кислота	Положение и ориентация гидроксильных групп	Критическая концентрация мицеллообразования*, ммоль/л [14]		Растворимость в воде*, мкмоль/л [20]	Коэффициент распределения между н-октанолом и водой* [21]
		вода	0.15 М Na ⁺		
		холевая	3 α7 α12 α		
гликохолевая	3α7 α12 α	12	10	32	1,65
дезоксихолевая	3 α12 α	10	3	28	3,50
хенодезоксихолевая	3 α7 α	9	4	27	3,28
урсодезоксихолевая	3 α7β	19	7	9	3,00

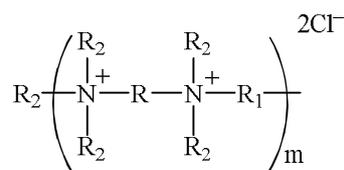
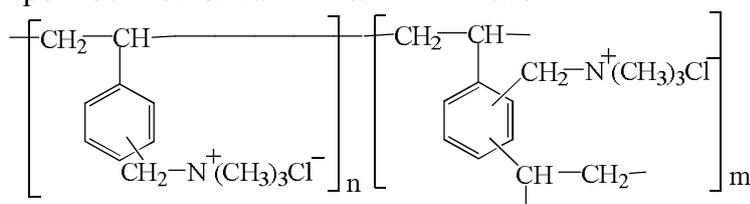
* при 25 °С

В связи с тем, что секвестранты ЖК не всасываются в кровь, они лишены системного действия и относительно безопасны, поэтому медики считают целесообразным начинать лечение атерогенных заболеваний именно с этой группы препаратов. Несмотря на огромный исследовательский опыт, вопрос о сравнительной эффективности существующих секвестрантов, наличии побочных эффектов и разработке новых энтеросорбентов ЖК продолжает оставаться предметом многочисленных клинических исследований и научных дискуссий. Как следует из анализа литературных данных, потенциальные адсорбенты ЖК должны быть селективными по отношению к молекулам ЖК, характеризоваться высокой сорбционной емкостью и прочностью удерживания адсорбата. Большинство синтезированных на сегодняшний день адсорбентов ЖК представляют собой материалы, состоящие из полимерного остова и содержащие в своей структуре amino/аммониевые группы, атом азота которых окружен различными заместителями [22–26] (схема 3). Благодаря такому строению, полимерные сорбенты-секвестранты могут связывать ЖК в результате возникновения электростатических взаимодействий между четвертичными аммониевыми группами (ЧАГ) полимера и анионами ЖК, и прочно удерживать их за счет гидрофобных взаимодействий, возникающих между полимерной матрицей/углеводородными радикалами и стероидным скелетом ЖК. Максимальная сорбционная емкость по отношению к холевой кислоте (наиболее распространенной из ЖК), в зависимости от строения ЧАГ и природы остова, изменяется от 2,6 мкмоль/г до 0,98 ммоль/г полимера [22–26].

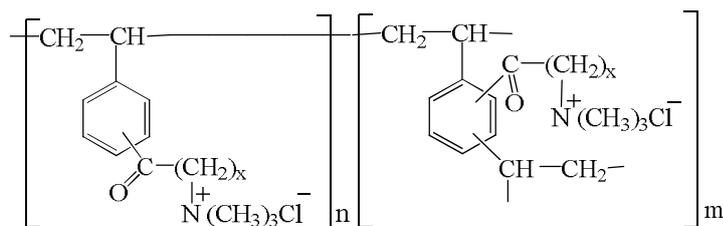
Внедрение ЖК в полимерную матрицу, наряду с увеличением биосовместимости, обеспечивает повышение сродства сорбента по отношению к молекулам ЖК. Авторами работы [27] были синтезированы стирол-дивинилбензолные сополимеры с различным содержанием химически закрепленной холевой кислоты (схема 4), способные образовывать кластерные структуры с молекулами ЖК.

В процессе связывания ЖК из раствора такими адсорбентами создаются наиболее благоприятные условия для реализации электростатических взаимодействий, сил

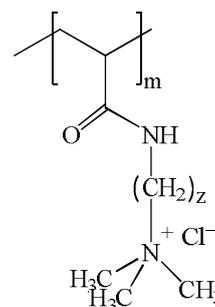
Ван-дер-Ваальса и водородных связей, что, в свою очередь, приводит к увеличению прочности связывания желчных кислот.



[22]

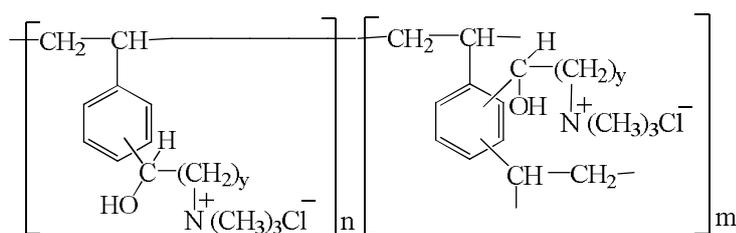


$x = 1, 3, 4$



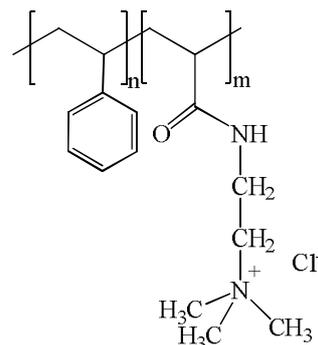
$z = 2-12$

[24, 25]



$y = 3, 4$

[23]



[26]

Схема 3. Полимерные сорбенты-секвестранты желчных кислот.

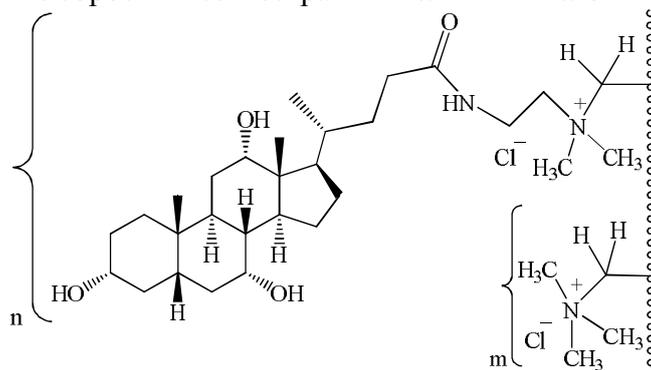


Схема 4. Сополимер стирола и дивинилбензола с химически закрепленной холевой кислотой.

В последнее время все большее внимание уделяется архитектурному дизайну поверхности полимерных материалов, который дает возможность получать высокоселективные сорбенты ЖК. Создание центров адсорбции, характеризующихся соответствующими размерами, формой и наличием связывающих групп по отношению к

молекулам ЖК, может быть реализовано с использованием метода молекулярных отпечатков. Для получения полимера с отпечатками холевой кислоты авторы работы [28] применили гибридный метод молекулярных отпечатков: мономерную темплатную структуру ковалентно связывали в процессе полимеризации, а затем извлекали путем разрушения химических связей с полимерной матрицей. В результате сополимеризации темплатсодержащего мономера (метилового эфира 3 α -метакрилоил холевой кислоты) с использованием сшивающего агента (этиленгликоль диметилакрилата) в присутствии инициатора полимеризации (азо-бис(изобутиронитрила)) был получен полимер с ковалентно связанной холевой кислотой. Извлечение темплата путем гидролиза приводит к удалению 44,7 % холевой кислоты из полимерной матрицы и образованию углублений с расположенными в них карбоксильными группами, способными специфически связывать холевую кислоту посредством водородных связей. Сорбционная емкость (по холевой кислоте) синтезированного полимера при 25 °С составляет 344,8 мкмоль/г.

Аналогичный подход был использован в работе [29], авторы которой для получения полимера с молекулярными отпечатками холевой кислоты осуществили сшивку холата натрия и частично нейтрализованного полиаллиламмоний хлорида эпихлоргидрином, а затем извлекли темплат холевой кислоты путем гидролиза. Адсорбцию холевой кислоты изучали при 37 °С из растворов с pH = 6,8. Благодаря наличию в полимерной матрице аминогрупп (схема 5), способных взаимодействовать с карбоксильными группами холевой кислоты, полученный методом молекулярных отпечатков полимер демонстрирует по отношению к холевой кислоте высокую сорбционную емкость, которая составляет 2 ммоль/г.

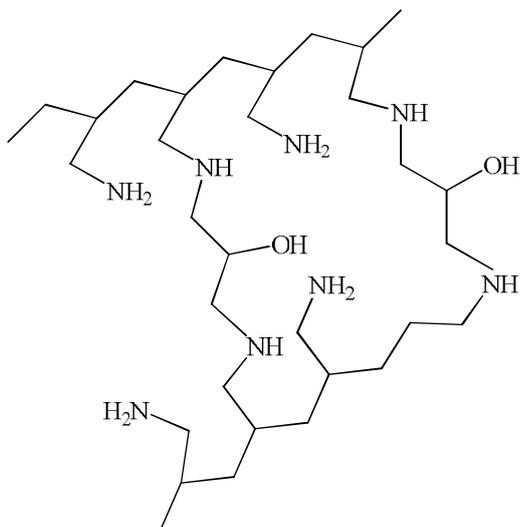


Схема 5. Структура полимера, полученного методом темплатного синтеза.

Создание центров адсорбции, геометрические размеры которых способствуют связыванию ЖК, было реализовано также в результате внедрения в полимерный остов макромолекул β -циклодекстрина (β -ЦД) [30–32] (схема 6). Известно, что индивидуальный β -циклодекстрин способен уменьшать реадсорбцию хенодезоксихолата посредством связывания и выделения его из организма, тем самым приводя к понижению уровня холестерина и предотвращая образование камней [33]. Анализ результатов адсорбции солей ЖК на поверхности водонерастворимых β -ЦД-содержащих полимерных адсорбентов позволяет утверждать, что сочетание геометрического фактора, который вносят макромолекулы β -ЦД, с созданием положительно заряженных

азотсодержащих центров адсорбции приводит к увеличению сорбционной способности полимерных материалов.

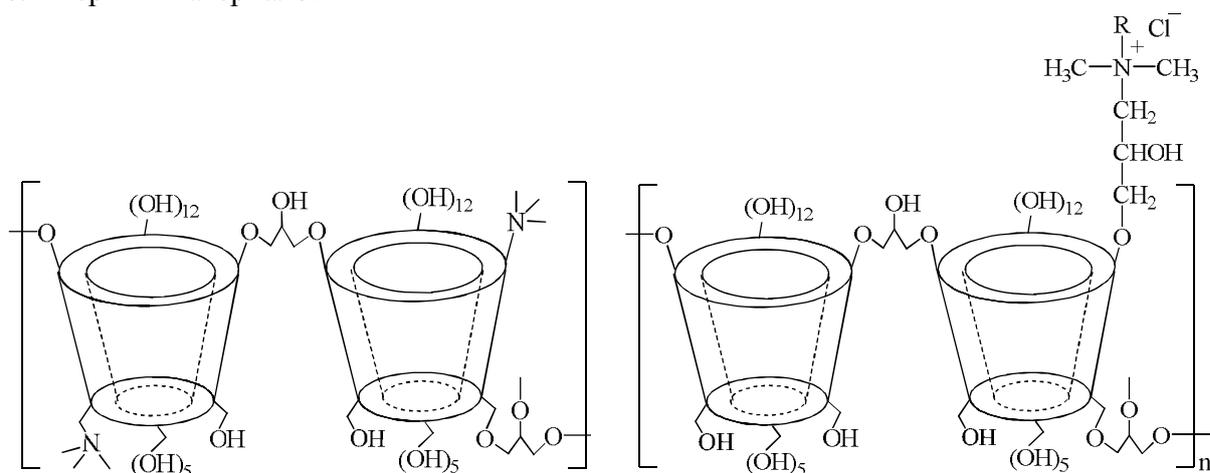


Схема 6. β -ЦД-содержащие полимеры.

В работе [30] было показано, что модифицирование гидроксильных групп β -ЦД-содержащего полимера, полученного путем сополимеризации β -ЦД с эпихлоргидрином, алкильными ЧАГ (0,1 ммоль/г полимера) приводит к увеличению адсорбции хенодезоксихолата натрия в 1,5 раза. Изучение сравнительной адсорбции производных ЖК свидетельствует о более эффективном извлечении хенодезоксихолата по сравнению с холатом и гликохолатом натрия, что свидетельствует о существенной роли соответствия геометрических размеров сорбента и полости β -циклодекстрина [30, 31]. Константа устойчивости комплекса холат– β -ЦД-содержащий полимер в 20 раз превышает константу устойчивости комплекса холат–холестирамин [32].

Несмотря на огромное количество проведенных *in vitro* и *in vivo* экспериментов по изучению адсорбции ЖК полимерными сорбентами-секвестрантами, лишь некоторые из них прошли клинические испытания и допущены для использования в медицинских целях [7, 34–37] (схема 7).

Систематическое изучение сорбционной способности холестирамина и колестипола по отношению к конъюгированным и неконъюгированным ЖК проводилось в течение многих лет [38–42]. Было установлено, что холестирамин по эффективности извлечения ЖК из буферных растворов с $\text{pH} = 7,4$ превосходит колестипол [43]. Проведенные *in vivo* исследования понижения уровня холестерина с помощью сорбентов-секвестрантов также свидетельствуют о большем положительном эффекте в случае использования холестирамина по сравнению с колестиполом [44]. Авторы работы [45], изучая адсорбцию солей ЖК на поверхности холестирамина из водной среды, установили, что дигидроксипроизводные ЖК связываются лучше, чем тригидроксипроизводные. Вместе с тем, последние исследования [46] свидетельствуют о том, что холестирамин поглощает *in vivo* лишь 1–2 % желчных кислот от максимального количества, которое он может поглощать *in vitro*. Низкая сорбционная способность холестирамина объясняется не только тем, что он связывает относительно небольшие количества тригидроксильных ЖК в двенадцатиперстной кишке, но и склонностью к десорбции ЖК с поверхности адсорбента-секвестранта в конце кишечника, где их концентрация становится меньше благодаря реадсорбции. Конъюгаты дигидроксильных ЖК десорбируются относительно медленно с поверхности холестирамина. Низкое сродство по отношению к таурохолевой и гликохолевой кислотам, а также высокие скорости диссоциации их комплексов приводят к тому, что наблюдается лишь

небольшое уменьшение количества триглицеридных ЖК и их возвращение в портальную кровь.

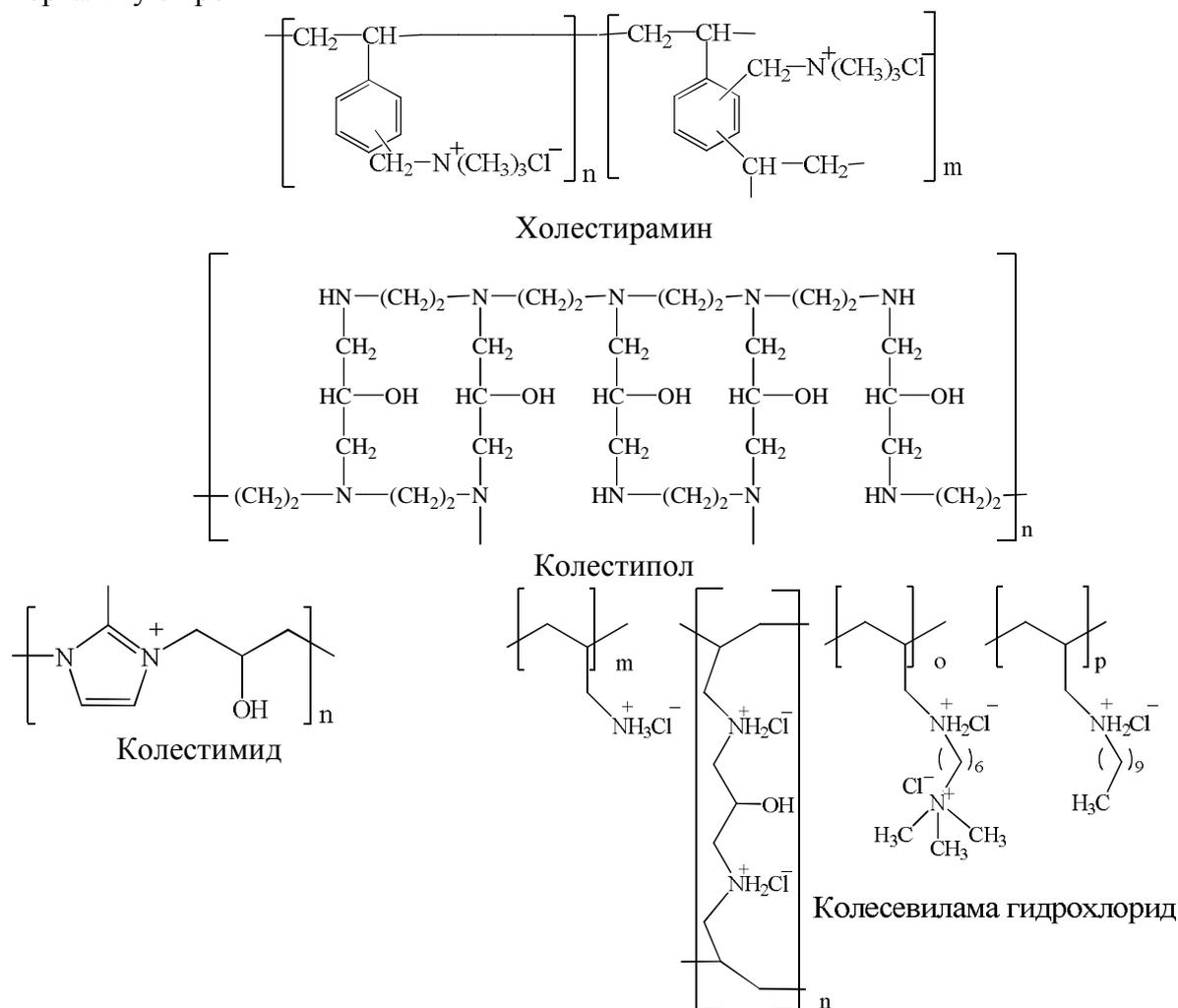


Схема 7. Химическое строение полимерных сорбентов-секвестрантов, применяемых в медицинской практике.

Колестимид и колесевилама гидрохлорид относятся к сорбентам-секвестрантам ЖК нового поколения, превосходящим по сорбционным параметрам холеستيрамин и колестипол. Колестимид представляет собой эпоксидный полимер с имидазольными функциональными группами, максимальная сорбционная емкость которого по отношению к холату и дезоксихолату *in vitro* составляет 5,38 и 5,86 ммоль/г (для холеستيрамина – 3,83 и 2,92 ммоль/г) соответственно [35]. Высокая эффективность извлечения солей ЖК колестимидом объясняется значительной ионообменной емкостью (4,9 ммоль/г) и хорошими кинетическими параметрами сорбции. Уникальная структура полимерного остова колесевилама гидрохлорида, содержащего многочисленные гидрофобные боковые цепочки, согласно результатам полученным *in vitro*, обуславливает высокое сродство адсорбента по отношению к ЖК и избирательность сорбции [36, 37].

Среди недостатков подавляющего большинства полимерных сорбентов-секвестрантов следует отметить низкую селективность по отношению к ЖК (особенно с тремя гидроксильными группами), невысокую стабильность комплекса полимер–желчная кислота, способность связывать также анионные лекарства, витамины, соли. Поэтому для достижения стойкого терапевтического эффекта

необходимо принимать большие дозы (до 30 г/сут) этих адсорбентов, что, в свою очередь, приводит к проблемам с пищеварением.

Для регулирования содержания ЖК в организме путем выведения их из организма и прекращения энтерогепатической циркуляции используются, помимо полимерных ионообменных сорбентов, также природные пищевые волокна, энтеросорбенты на основе хитозана, углеродные адсорбенты.

При изучении адсорбции исследователи пришли к выводу, что чем более полярной является ЖК, тем меньше ее сродство к пищевым волокнам [47]. Так, *in vitro* было установлено, что лигнин демонстрирует большую активность по отношению к свободным ЖК, чем к конъюгированным. В работе [48] показано, что целлюлозные материалы и порошок древесины проявляют слабые сорбционные свойства по отношению к холату натрия (величина адсорбции составляет 7–13 мкмоль/г). Исходя из того, что древесина осины содержит 20 % лигнина, а сорбционная емкость лигнина в 4–5 раз превышает сорбционную емкость древесины осины, авторы работы [48] делают вывод, что основными центрами адсорбции ЖК на поверхности древесины являются лигниновые волокна. Извлечение целлюлозы и других сахаридов из лигнина приводит к увеличению адсорбции холата натрия. Поскольку адсорбция ЖК из раствора с концентрацией мочевины 6 моль/л не происходит, то связывание ЖК лигнином имеет гидрофобный характер [47]. Клинические испытания [49] продемонстрировали целесообразность использования лигнина при гиперлипотеинемии. Однако была доказана неэффективность лигнина в процессе сорбции конъюгированных ЖК *in vivo* [50] и отсутствие эффекта при лечении зуда, вызванного избыточным содержанием ЖК в организме [51]. Было установлено, что пищевые волокна (пектин, целлюлоза, лигнин) оказывают различное влияние на метаболизм ЖК, не приводя в течение 4 недель к существенным изменениям в составе желчи, предварительно не обогащенной холестерином [52]. Пищевые волокна, безусловно, нашли широкое применение в медицинской практике. Вместе с тем, низкая эффективность извлечения ЖК и медленное установление равновесия (около 17 ч) [47] делают их малоэффективными при решении проблем, связанных с избыточным содержанием ЖК в организме.

На сегодняшний день предложено несколько механизмов сорбции ЖК на поверхности хитозана [53]. Наиболее обоснованными являются представления, базирующиеся на возможности возникновения электростатических взаимодействий молекул ЖК с присутствующими на поверхности хитозана аминогруппами (Схема 8) и способности хитозана связывать ЖК вследствие образования нерастворимых солей [54]. Согласно результатам, представленным в работе [55], содержание таурохолата натрия, адсорбированного на поверхности хитозана из ацетатного буфера с $\text{pH} = 3$ при 30°C , составляет 0,004 моль/г. Присутствие соли (0–150 моль/л NaCl) уменьшает критическую концентрацию мицеллообразования и увеличивает минимальную концентрацию таурохолата натрия, необходимую для связывания хитозаном, но практически не влияет на количество соли ЖК, которое сорбируется при насыщении. Исследования, проведенные в условиях, близких к существующим в человеческом организме ($\text{pH} = 2$ – желудок, $\text{pH} = 6,4$ – двенадцатиперстная кишка, $\text{pH} = 7,0$ – $7,6$ – тонкий кишечник, температура 37°C), подтвердили протекание адсорбции солей ЖК на поверхности хитозана во всем изученном диапазоне pH [56]. Адсорбция солей ЖК составляла от 60 до 91 % в зависимости от pH среды (1 г хитозана способен сорбировать до 3 г соли желчной кислоты), а наибольшая скорость извлечения наблюдалась при $\text{pH} = 7$. Согласно исследованиям, проведенным *in vivo* [57], увеличение дозы потребляемого хитозана не влияет на общее количество выводимых из организма ЖК, но изменяет их состав: экскреция литохолевой кислоты существенно возрастает, увеличивается выделение дезоксихолевой кислоты, а количество хенодезоксихолевой

кислоты уменьшается. Авторы работы объясняют такой эффект влиянием хитозана на метаболизм ЖК в кишечнике.

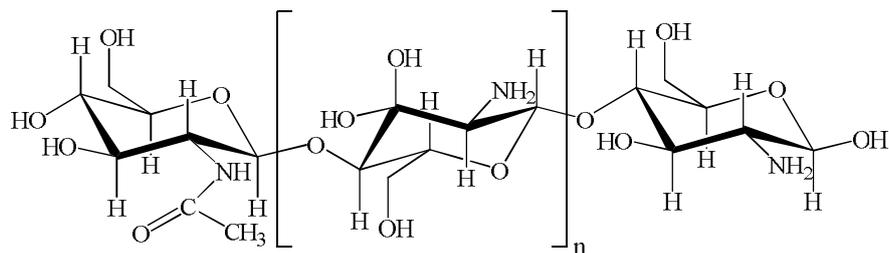


Схема 8. Структура хитозана.

В результате исследования адсорбции солей ЖК на поверхности активированных углей *in vitro* в диапазоне pH от 7 до 9 было установлено, что активированный уголь полностью извлекает ЖК из растворов с концентрацией 5 ммоль/л [58]. Природа поверхности углеродных сорбентов (активированный уголь, гранулированный уголь, графит, углеволокнистые материалы) существенно влияет на сродство к ЖК. Так, для активированного угля величина адсорбции уменьшается в ряду урсодезоксихолат > хенодесоксихолат > дезоксихолат > холат [59], для графита прослеживается другая зависимость: дезоксихолат > хенодесоксихолат > холат > урсодезоксихолат [60]. Клинические испытания показывают, что активированный уголь способствует прекращению энтерогепатической циркуляции ЖК вследствие выведения их из организма [61] и способен понижать уровень ЖК в сыворотке крови [62]. Несмотря на продемонстрированную *in vitro* высокую сорбционную эффективность углеродных сорбентов по отношению к солям ЖК, отсутствие избирательной сорбции и необходимость употребления больших количеств углеродного сорбента для достижения терапевтического эффекта ограничивает их использование в процессах регулирования содержания ЖК в человеческом организме.

Таким образом, из всего многообразия адсорбентов основное внимание исследователей при решении проблемы регулирования содержания ЖК в организме сосредоточено на полимерных адсорбентах. Однако, как известно, полимерные органические материалы имеют целый ряд недостатков, например, набухание структуры при контакте с растворами, медленное установление адсорбционного равновесия, низкая химическая и термическая устойчивость, склонность к окислительной деструкции [63, 64].

Альтернативой органическим полимерным адсорбентам-секвестрантам могут быть адсорбенты с ненабухающей структурой, например, аморфный непористый высокодисперсный кремнезем, который имеет высокую химическую, термическую и микробиологическую устойчивость, не набухает при контакте с растворами и биологическими средами. Результаты изучения адсорбции ЖК на поверхности гидроксилированного высокодисперсного кремнезема в зависимости от pH равновесного раствора [65] свидетельствуют о том, что в кислой области адсорбция ЖК возрастает с увеличением гидрофобности и уменьшением константы кислотной ионизации ЖК. При pH > 7 желчные кислоты практически не адсорбируются на поверхности гидроксилированного кремнезема, что, очевидно, обусловлено взаимным отталкиванием диссоциированных силанольных групп поверхности кремнезема и анионов ЖК, присутствующих в растворе. Таким образом, результаты изучения адсорбции ЖК на поверхности гидроксилированного высокодисперсного кремнезема *in vitro* четко демонстрируют несовпадение диапазона pH, в котором адсорбция ЖК происходит наиболее эффективно, с диапазоном pH тонкого кишечника, имеющего щелочную среду. Тем не менее, высокодисперсный кремнезем с успехом применяется в клинической

практике как энтеросорбент [66–69], в том числе и при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением обмена ЖК. Существенные отличия в адсорбции ЖК на поверхности аморфного высокодисперсного кремнезема *in vitro* из водных растворов и *in vivo* связаны со способностью диоксида кремния адсорбировать ЖК в организме в виде мицеллярных комплексов с фосфолипидами и белками [66]. В результате проведенных *in vitro* исследований было установлено, что молекулы белков и ЖК могут адсорбироваться на поверхности кремнезема последовательно [70] или одновременно в виде комплексов ЖК с белками, которые предварительно образовались в биологических жидкостях [71, 72]. Адсорбция на поверхности кремнезема белка, содержащего в своей структуре донорные группы и гидрофобные радикалы, приводит к увеличению адсорбции ЖК.

Повышения сродства кремнезема по отношению к ЖК можно достичь в результате целенаправленного конструирования адсорбционных центров путем химического модифицирования его поверхности донорными органическими группами и гидрофобными радикалами. Этот подход был реализован в работах [70, 73–76], авторы которых осуществили модифицирование поверхности кремнезема такими азотсодержащими органическими соединениями, как (3-аминопропил)триэтоксисилан, имидазол и поли(1-винил-2-пирролидон) (Схема 9). Было установлено, что величина удельной адсорбции ЖК возрастает при увеличении основности азотсодержащего органического соединения, иммобилизованного на поверхности кремнезема: винилпирролидолные группы < имидазольные группы < аминопропильные группы. Однако с увеличением pH равновесных растворов адсорбция ЖК уменьшается [73–75], что объясняется накоплением отрицательного заряда на поверхности кремнезема в результате диссоциации силанольных групп, а также увеличением содержания анионов ЖК в растворе. Адсорбция ЖК на поверхности имидазолилкремнезема наблюдается даже при $\text{pH} > 3,5$, когда имидазольные группы находятся в непротонированном состоянии, что связано с увеличением гидрофобности поверхности кремнезема в результате химического закрепления имидазола. Введение в поверхностный слой кремнезема азотсодержащих функциональных групп изменяет сорбционную специфичность гидроксильированного кремнезема по отношению к ЖК. Вклад дисперсионных взаимодействий в адсорбцию ЖК растет, что проявляется в увеличении адсорбции во всем изученном интервале pH. Уменьшение гидрофильности поверхности диоксида кремния вследствие модифицирования органическими и кремнийорганическими соединениями способствует возрастанию адсорбции более гидрофобных ЖК. Определяющий вклад в адсорбцию осуществляют электростатические взаимодействия отрицательно заряженных анионов ЖК с положительно заряженными центрами поверхности модифицированных кремнезёмов. Однако положительный заряд поверхности модифицированных кремнезёмов не является постоянным и уменьшается с ростом pH, что отображается в уменьшении адсорбции ЖК в щелочной среде [73–76].

Таким образом, переход от гидроксильированного кремнезема к органокремнеземам, которые содержат в своей структуре способные к протонированию азотсодержащие органические группы, приводит к возрастанию адсорбции и расширению интервала pH, в котором наблюдается извлечение ЖК. Однако с ростом pH равновесного раствора адсорбция ЖК уменьшается. Избежать этой проблемы, очевидно, можно путем модифицирования поверхности кремнезема органическими радикалами, содержащими в своей структуре четвертичные аммониевые группы.

В большинстве работ, посвященных химической иммобилизации ЧАГ на поверхности кремнезема, описывается введение ЧАГ в поверхностный слой носителя как результат последовательных (многостадийных) химических реакций [77–91]. Одностадийное закрепление ЧАГ в поверхностном слое диоксида кремния является

менее распространенным [80, 91], поскольку для его реализации необходим сложный синтез ЧАГ-содержащих силанов. Получение химически закрепленных ЧАГ методом сборки предполагает проведение в поверхностном слое кремнезема реакций кватернизации или иммобилизацию органических соединений, которые уже содержат в своей структуре ЧАГ – четвертичных аммониевых солей.

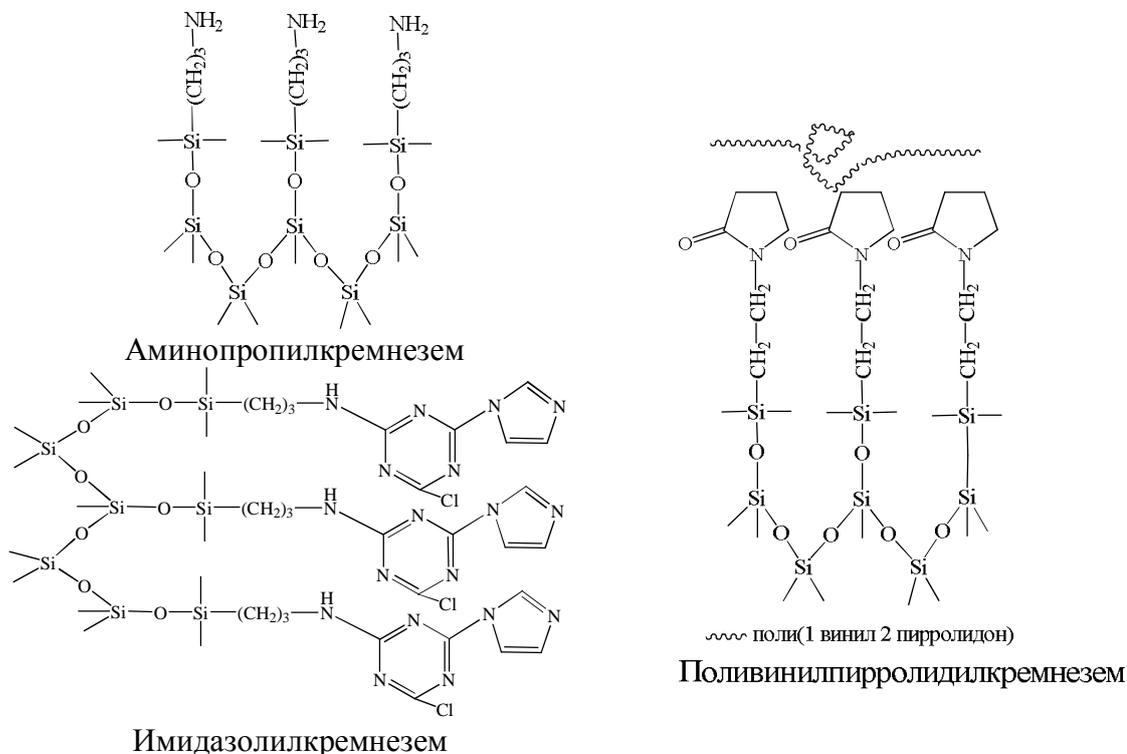
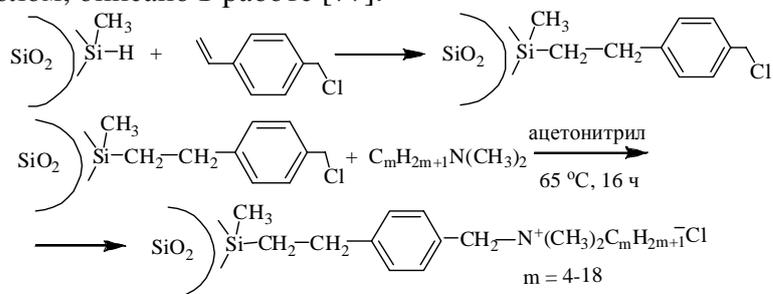


Схема 9. Структура поверхностного слоя кремнезема, модифицированного азотсодержащими функциональными группами.

Для осуществления реакций кватернизации обычно используют взаимодействие кремнезема, модифицированного галогеналкильными группами, с третичными аминами [77–81, 84, 86–91] или взаимодействие аминоорганокремнезема с йодистым метилом [82, 85].

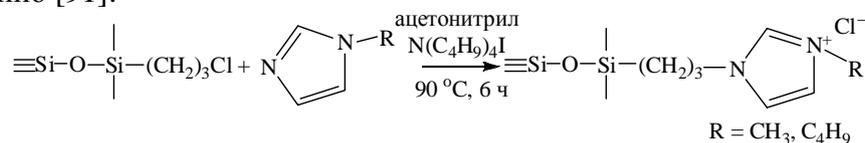
В качестве кватернизирующих агентов используют как длинноцепочечные, так и короткоцепочечные третичные амины. Нуклеофильное присоединение длинноцепочечных *N,N*-диметил-*n*-алкиламинов к хлорорганокремнезему, полученному в результате взаимодействия полисилоксанового покрытия пирогенного кремнезема с *n*-хлорметилстиролом, описано в работе [77]:



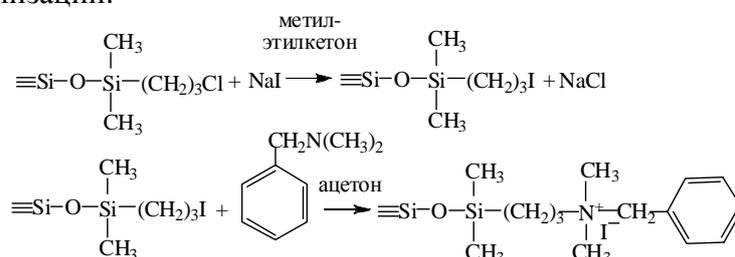
Количество химически закрепленных на поверхности кремнезема ЧАГ составляет от 0,059 до 0,080 ммоль/г (1,09–1,48 мкмоль/м²), в зависимости от длины алкильной цепочки третичного амина. Более высокий выход привитых ЧАГ в случае использования

длинноцепочечных третичных аминов, по мнению авторов [77], обусловлен их большим сродством к гидрофобному покрытию хлорорганокремнезема.

Значительной степени прививки ЧАГ можно достичь в результате взаимодействия галогеналкилкремнеземов с ароматическими третичными аминами. Модифицирование хлоропропилкремнезема метил и бутилпроизводными имидазола позволяет закрепить на поверхности кремнезема 0,182 и 0,156 ммоль/г (0,72 и 0,61 мкмоль/м²) ЧАГ соответственно [91]:

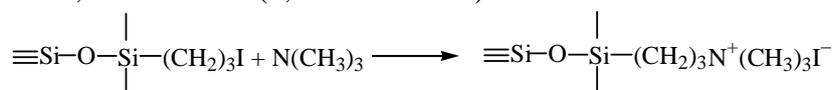


Взаимодействие хлоропропилкремнезема с бензилдиметиламмонием приводит к иммобилизации в поверхностном слое силикагеля ЧАГ, концентрация которых составляет 0,6 ммоль/г [78]. Использование более реакционноспособных йодопропильных групп позволило авторам работы [79] повысить эффективность процесса кватернизации:



Благодаря замещению атомов хлора на йод, максимальное количество химически закрепленных ЧАГ составило 1,13 ммоль/г (2,6 мкмоль/м²).

Поскольку реакцию кватернизации обычно проводят в растворах, то условия ее проведения находятся в непосредственной зависимости от летучести амина. Высокая летучесть короткоцепочечных третичных аминов, по сравнению с длинноцепочечными, значительно усложняет осуществление реакции кватернизации на поверхности кремнезема и ограничивает их использование в качестве кватернизирующих агентов. Попытки оптимизации условий реакции путем варьирования температуры кватернизации представлены в работе [80]. Наибольшее количество химически закрепленных на поверхности кремнезема ЧАГ было получено в результате взаимодействия йодопропилкремнезема с 25 % раствором триэтиламина в метаноле при 34 °С и составило 0,091 ммоль/г (0,52 мкмоль/м²):

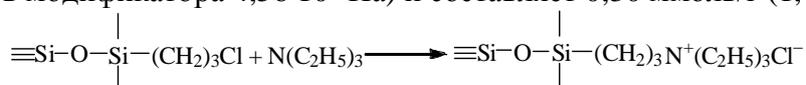


Авторы работы [78] обращают внимание на низкую анионообменную емкость органокремнезема, полученного в результате взаимодействия хлоропропилкремнезема с триэтиламином в диоксане. Однако в работе не указывается содержание химически закрепленных ЧАГ и не рассматриваются причины низкого выхода реакции кватернизации. Длительное, многократное модифицирование хлоропропилкремнезема триэтиламином в различных средах (ацетон, вода-ацетон, этанол) и широком температурном интервале, реализованное авторами [91], также имело следствием закрепление в поверхностном слое кремнезема небольших количеств пропилтриэтиламмоний хлоридных групп – 0,077 ммоль/г (0,28 мкмоль/м²).

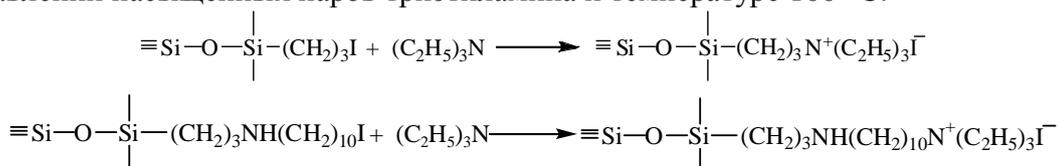
Таким образом, использование короткоцепочечных третичных аминов в качестве кватернизирующих агентов ведет к образованию ЧАГ-содержащих кремнеземов с низкой концентрацией функциональных групп. Осуществление реакции кватернизации в паровой фазе без растворителя позволяет существенно упростить условия эксперимента

и расширить температурный интервал исследования, так как исчезает необходимость проведения реакции при низких температурах. Такой подход был реализован авторами работ [81, 86–90] с целью модифицирования поверхности кремнезема ЧАГ в результате контакта галогеналкилкремнеземов с парами короткоцепочечных третичных аминов.

Реакция кватернизации между галогеналкилкремнеземами и парами триэтиламина была осуществлена с высоким выходом химически закрепленных на поверхности кремнезема ЧАГ как при повышенном давлении паров модификатора с участием хлороалкилкремнезема, так и в мягких условиях с использованием более реакционноспособных йодоалкилкремнеземов [86–90]. Было установлено, что степень кватернизации хлоропропильных групп кремнезема увеличивается с ростом температуры и длительности реакции в автоклаве [87]. Максимальное содержание химически закрепленных в поверхностном слое хлоропропилкремнезема пропилтриэтиламмоний хлоридных групп достигается в результате проведения реакции нуклеофильного присоединения триэтиламина при 150 °С в течение 5 ч (равновесное давление паров модификатора $4,56 \cdot 10^5$ Па) и составляет 0,30 ммоль/г (1,0 мкмоль/м²):

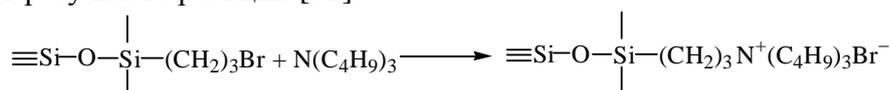


Использование в процессе модифицирования более реакционноспособных йодоалкилкремнеземов позволило авторам [86–90] осуществить процесс кватернизации при давлении насыщенных паров триэтиламина и температуре 100 °С:



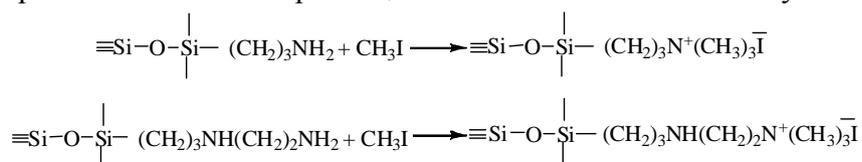
Содержание химически закрепленных пропилтриэтил- и децилтриэтиламмоний йодидных групп составило 0,19 и 0,32 ммоль/г (0,7 и 3,0 мкмоль/м²) соответственно.

Пропилтрибутиламмоний бромидные группы были получены на поверхности кремнезема в результате реакции [81]:



Реакцию кватернизации осуществляли в паровой фазе при 80 °С. Содержание химически закрепленных ЧАГ составляет 0,16 ммоль/г (0,32 мкмоль/м²). По мнению авторов работы [81], образование небольшого количества ЧАГ на поверхности бромпропилсиликагеля связано с низкой нуклеофильностью трибутиламина.

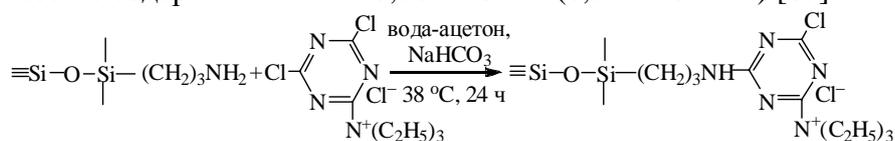
Процесс получения химически закрепленных ЧАГ в результате взаимодействия аминоорганокремнеземов с йодистым метилом достаточно сложен в реализации, поскольку требует полной темноты и многократной обработки [82, 85]. Реакция метилирования была осуществлена в работе [82] с целью иммобилизации на поверхности кремнезема ЧАГ с короткоцепочечными заместителями у атома азота:



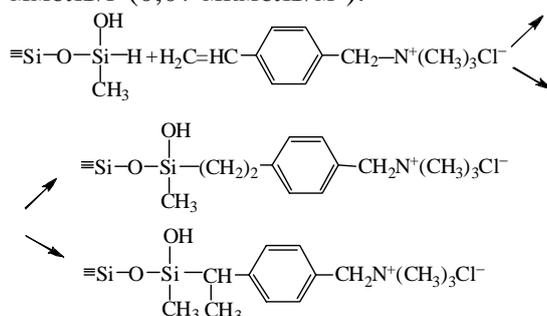
Содержание ЧАГ составляет 0,70 и 1,19 ммоль/г (1,4 и 2,4 мкмоль/м²), соответственно.

Для введения ЧАГ в поверхностный слой кремнезема, наряду с реакциями кватернизации (нуклеофильное присоединение третичных аминов к галогеналкилкремнеземам или метилирование аминоорганокремнеземов), используют

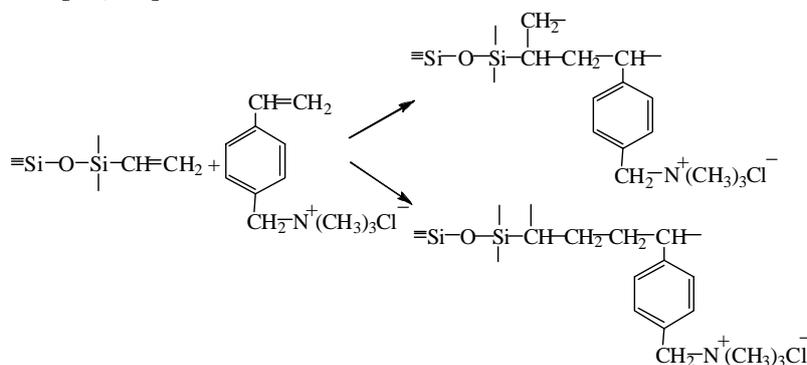
непосредственное закрепление модификатора, содержащего в своей структуре ЧАГ. В результате электрофильного замещения атомов водорода аминопропильных групп кремнезема четвертичной аммониевой солью цианурхлорида был получен органокремнезем с содержанием ЧАГ 0,38 ммоль/г (6,3 мкмоль/м²) [83]:



Известны работы, в которых для иммобилизации четвертичных аммониевых солей на поверхности органокремнезёмов использовали реакции твердофазного гидросилилирования и сополимеризации. Проведение таких реакций предполагает взаимодействие кремнийгидридных и винильных групп органокремнезёмов с ненасыщенными ЧАГ-содержащими органическими соединениями соответственно. В работе [93] продемонстрирована принципиальная возможность химического закрепления винилбензилтриметиламмоний хлорида в поверхностном слое кремнезема с использованием реакции термического гидросилилирования. Наибольшее содержание химически закрепленных на поверхности кремнезема бензилтриметиламмоний хлоридных групп регистрируется в результате термического гидросилилирования при 150 °С и составляет 0,02 ммоль/г (0,07 мкмоль/м²):



Достичь высокого содержания ЧАГ, закрепленных в поверхностном слое кремнезема, в сочетании с хорошими кинетическими характеристиками адсорбента, можно, используя реакцию полимеризации с участием винильных групп винилкремнезёмов: полимеризация стиролтриметиламмоний хлорида [93] и винилбензилтриметиламмоний хлорида [88, 94]. Согласно результатам изучения реакции сополимеризации винильных групп винилкремнезема и винилбензилтриметиламмоний хлорида в зависимости от температуры и количества инициатора в реакционной смеси, максимальный выход привитых ЧАГ регистрируется при мольном соотношении компонентов [винильные группы кремнезема] : [винилбензилтриметиламмоний хлорид] : [2,2'-азо-бис-изобутиронитрил] = 1 : 2 : 0.12 и температуре 65 °С [88, 94]:



Содержание химически закрепленных ЧАГ составляет 0,29 ммоль/г (1,1 мкмоль/м²). Таким образом, в литературе представлен широкий спектр методик синтеза ЧАГ-содержащих кремнезёмов, позволяющий целенаправленно конструировать поверхностные центры адсорбции ЖК различного строения. В зависимости от химической природы иммобилизованных в поверхностном слое кремнезёма функциональных групп, превалирующими становятся те или иные взаимодействия. Движущей силой адсорбции ЖК на поверхности кремнезёмных материалов, содержащих в своей структуре основные функциональные группы, является электростатическое притяжение между положительно заряженным атомом азота адсорбента и анионами ЖК (схема 10).

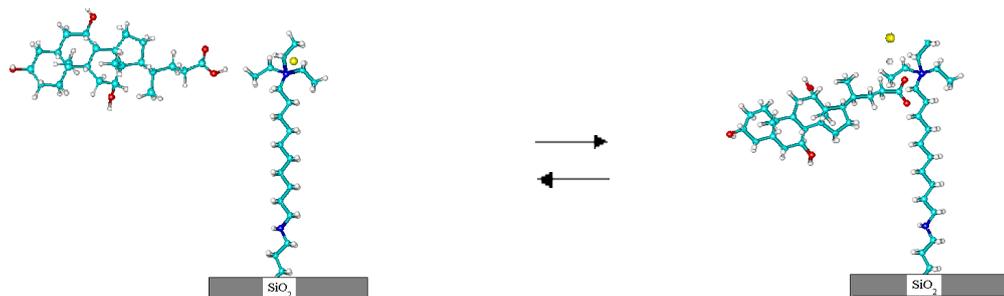


Схема 10. Ионный обмен между анионами желчной кислоты и противоионами, связанными с положительно заряженными центрами поверхности адсорбента.

Однако, помимо электростатических, существенную роль в процессе адсорбции ЖК играют гидрофобные взаимодействия. Было установлено, что адсорбция ЖК на поверхности кремнезёма, частично модифицированного триметилсилильными группами, остается постоянной в достаточно широком диапазоне pH. При высоких значениях pH происходит уменьшение адсорбции ЖК на поверхности органокремнезёма с остаточными гидроксильными группами, что авторы работы [70] объясняют взаимным отталкиванием анионов ЖК и отрицательно заряженной поверхности кремнезёма. Для кремнезёма, у которого силанольные группы полностью замещены триметилсилильными, не наблюдается уменьшение адсорбции ЖК с ростом pH. Это свидетельствует о независимости механизма адсорбционного взаимодействия от перехода ЖК из молекулярной в ионную форму и о существенном вкладе в адсорбцию ЖК гидрофобных взаимодействий.

На схеме 11 изображен процесс адсорбции в результате дисперсионного притяжения между гидрофобными участками поверхности адсорбента и стероидными сегментами молекул желчной кислоты, которые находятся в растворе. Гидрофобными участками являются углеводородные радикалы, с помощью которых ЧАГ закреплены на поверхности адсорбента, а также поверхностные ионные комплексы “ЧАГ–ЖК”. Поэтому гидрофобные взаимодействия могут реализовываться двумя путями: как результат дисперсионного притяжения между молекулами ЖК, которые находятся в растворе, и поверхностными ионными комплексами либо с углеводородными радикалами адсорбента.

Поскольку извлечение ЖК из биологических сред с помощью ЧАГ-содержащих кремнезёмов происходит как по ионообменному механизму, так и благодаря гидрофобным силам, важную роль в создании эффективных сорбентов ЖК играет поиск оптимального соотношения между вкладом электростатических и гидрофобных взаимодействий в процесс адсорбции. Как было продемонстрировано в работе [94], стремление исследователей достичь высокого содержания ЧАГ в поверхностном слое кремнезёма не всегда оправдано. Увеличение плотности прививки приводит к переходу ЧАГ из изолированных центров адсорбции в кооперативные. При этом прочность

удерживания противоионов возрастает, а их способность к обмену на анионы ЖК уменьшается. Вследствие существенного взаимного влияния соседних функциональных групп наблюдается уменьшение как константы ионного обмена, так и константы устойчивости поверхностных комплексов, которые образуют химически закрепленные ЧАГ с анионами ЖК [94].

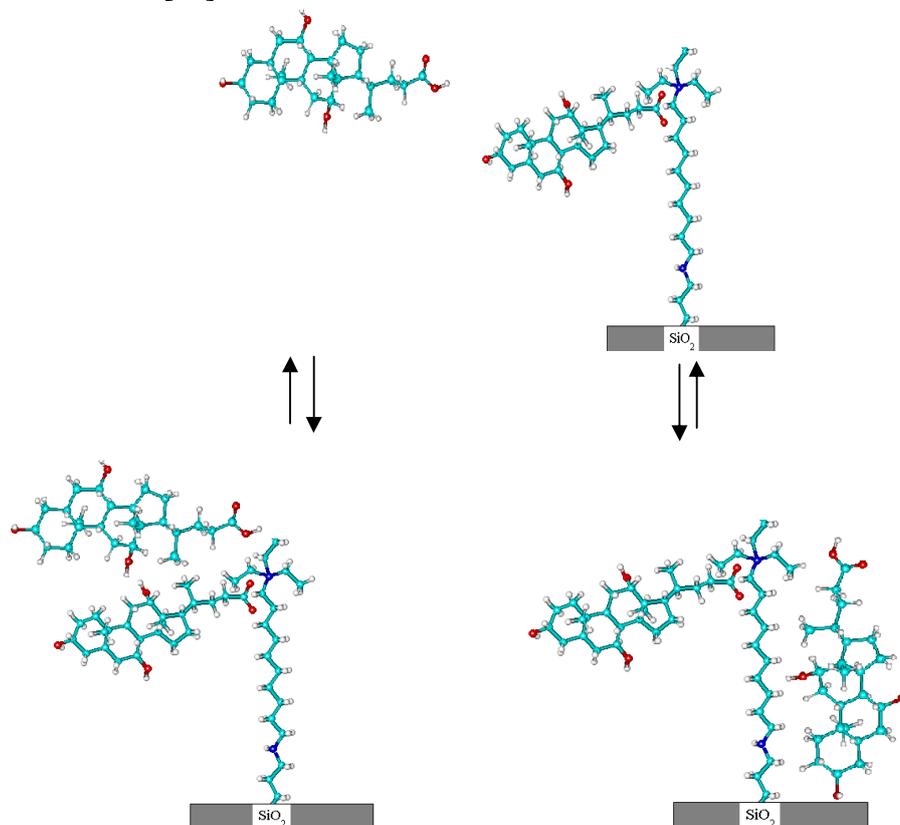


Схема 11. Взаимодействие гидрофобных участков поверхности адсорбента со стероидными сегментами молекул желчной кислоты.

Перспективным путем повышения сродства кремнезема по отношению к ЖК является создание мозаичного строения поверхности с использованием метода молекулярных “отпечатков”. Гидрофильно-гидрофобный кремнезем, полученный гидрофобизацией свободных участков поверхности кремнезема с помощью гексаметилдисилазана после адсорбции холевой кислоты (аппликационный синтез), демонстрирует более высокие значения величины удельной адсорбции холевой кислоты, чем гидрофобный кремнезем с таким же содержанием химически закрепленных триметилсилильных групп, но не имеющий мозаичной структуры [95]. Более того, коэффициент распределения в области Генри для адсорбции холевой кислоты на поверхности кремнезема с островковым распределением функциональных групп выше, чем в случае кремнезема с полным замещением силанольных групп триметилсилильными. Очевидно, геометрические “отпечатки” холевой кислоты на поверхности гидрофильно-гидрофобного кремнезема являются дополнительными адсорбционными центрами, способными связывать холевую кислоту как за счет водородных связей, так и благодаря геометрическому соответствию этих центров и размеров молекулы холевой кислоты.

Значительный интерес исследователей к проблеме регулирования содержания желчных кислот в человеческом организме привел к разработке огромного количества

сорбентов-секвестрантов ЖК различной природы. Однако, как следует из литературных данных, эффективность извлечения ЖК синтезированными адсорбентами в условиях *in vitro* и *in vivo* существенно отличается. Высокая сорбционная емкость сорбентов-секвестрантов при отсутствии селективности по отношению к молекулам ЖК приводит к связыванию и выведению из организма витаминов, лекарственных препаратов и других биологически активных соединений [96]. Поэтому важным условием при разработке сорбентов ЖК является создание селективных адсорбционных центров, способных обеспечить избирательность сорбции и высокую прочность удерживания молекул адсорбата. Наиболее перспективным путем достижения высоких сорбционных параметров по отношению к ЖК является создание центров адсорбции, которые характеризуются соответствующими геометрическими размерами и наличием связывающих функциональных групп.

Литература

1. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. – Москва: Мир, 2000. – 470 с.
2. Ленинджер А. Основы биохимии. – Москва: Мир, 1985. – Т. 3. – 320 с.
3. Рациональная фармакотерапия. Серия руководств для практикующих врачей. Т. 4. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – Москва: Литтерра, 2005. – 976 с.
4. Berkowitz D. Selective blood lipid reductions by newer pharmacologic agents // *Am. J. Cardiol.* – 1963. – V. 12. – № 6. – P. 834–840.
5. Tennent D.M., Siegel H., Zanetti M.E., Kuron G.W., Ott W.H., Wolf F.J. Plasma cholesterol lowering action of bile acid binding polymers in experimental animals // *J. Lipid Res.* – 1960. – V. 1, № 5. – P. 469–473.
6. Сорбенты и их клиническое применение / Под ред. К. Джиордано – Киев: Вища школа, 1989. – 400 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1, 2. – 560 с.
8. Hofmann A.F., Hagey L.R. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics // *Cellular and Molecular Life Sci.* – 2008. – V. 65. – № 16. – P. 2461–2483.
9. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / Денисюк В.Г., Ганджа І.М., Виговська Я.І. та ін. / За ред. Денисюка В.Г. – Київ: Здоров'я, 1992. – 296 с.
10. Hofmann A.F. Bile acids: the good, the bad, and the ugly // *News Physiol. Sci.* – 1999. – V. 14. – P. 24–29.
11. Крю Ж. Биохимия. Медицинские и биологические аспекты. – Москва: Медицина, 1979. – 510 с.
12. Медицинская энциклопедия. – М.: Изд. дом “КРОН-пресс”, 1998. – Т. 1. – 969 с.
13. Страйер Л. Биохимия. – Москва: Мир, 1985. – Т. 2. – 312 с.
14. Roda A., Hofmann A.F., Mysels K.J. The influence of bile salt structure on self-association in aqueous solutions // *J. Biol. Chem.* – 1983. – V. 258. – P. 6362–6370.
15. Posa M., Kevresan S., Mikov M., Cirin-Novta V., Sarbu C., Kuhajda K. Determination of critical micellar concentrations of cholic acid and its keto derivatives // *Colloids Surf. B.* – 2007. – V. 59. – P. 179–183.
16. Smith W.B., Barnard G.D. A study of aqueous sodium cholates by ^1H NMR // *Can. J. Chem.* – 1981. – V. 59, № 11. – P. 1602–1606.
17. Small D.M. In: *The bile acids* / Nair P.P., Kritchevsky D. Eds. – New York: Plenum Press, 1971. – V. 1, Chapter 8. – P. 302–326.

18. Li G., McGown L.B. Model for bile salt micellization and solubilization from studies of a “polydisperse” array of fluorescent probes and molecular modeling // *J. Phys. Chem.* – 1994. – V. 98. – P. 13711–13719.
19. Posa M., Kevresan S., Mikov M., Cirin-Novta V., Kuhajda K. Critical micellar concentration of keto derivatives of selected bile acids: Thermodynamic functions of micelle formation // *Colloids Surf.* – 2008. – V. 64. – P. 151–161.
20. Fini A., Roda A., Fugazza R., Grigolo B. Chemical properties of bile acids. III. Bile acid structure and solubility in water // *J. Solution Chem.* – 1985. – V. 14. – P. 595–603.
21. Roda A., Minutello A., Angellotti M.A., Fini A. Bile acid structure-activity relationship: evaluation of bile acid lipophilicity using octanol/water partition coefficient and reverse phase HPLC // *J. Lipid Res.* – 1990. – V. 31. – P. 1433–1443.
22. Figuly G.D., Royce S.D., Khasat N.P., Schock L.E., Wu S.D., Davidson F., Campbell G.C. Preparation and characterization of novel poly(alkylamine)-based hydrogels designed for use as bile acid sequestrants // *Macromolecules.* – 1997. – V. 30. – P. 6174–6184.
23. Mamoru H., Naotako O., Asushi J. Sorption characteristics of anion-exchange resins possessing ω -oxoalkyl or ω -hydroxyalkyl spacer for bile acids // *Anal. Sci.* – 1989. – V. 5, № 6. – P. 687–690.
24. Zhu X.X., Brizard F., Piche J., Yim C.T., Brown G.M. Bile salt anion sorption by polymeric resins: comparison of a functionalised polyacrylamide resin with cholestyramine // *J. Colloid Interface Sci.* – 2000. – V. 232. – P. 282–288.
25. Wu G., Brown G.R., St-Pierre L.E. Polymeric sorbents for bile acids. 5. Polyacrylamide resins with ammonium-containing pendants // *Langmuir.* – 1996. – V. 12. – P. 466–471.
26. Cameron N.S., Eisenberg A., Brown G.R. Amphiphilic block copolymers as bile acid sorbents: 1. Synthesis of polystyrene-*b*-poly(N,N,N-trimethylammoniummethylene acrylamide chloride) // *Biomacromolecules.* – 2002. – V. 3. – P. 116–123.
27. Zhang L.-H., Janout V., Renner J.L., Uragami M., Regen S.L. Enhancing the “stickiness” of bile acids to cross-linked polymers: a bioconjugate approach to the design of bile acid sequestrants // *Bioconjugate Chem.* – 2000. – V. 11, № 3. – P. 397–400.
28. Wang Y., Zhang J., Zhu X.X., Yu A. Specific binding of cholic acid by cross-linked polymers prepared by the hybrid imprinting method // *Polymer.* – 2007. – V. 48. – P. 5565–5571.
29. Huval C.C., Bailey M.J., Braunlin W.H., Holmes-Farley S.R., Mandeville W.H., Petersen J.S., Polomoscank S.C., Sacchiro R.J., Chen X., Dhal P.K. Novel cholesterol lowering polymeric drugs obtained by molecular imprinting // *Macromolecules.* – 2001. – V. 34, № 6. – P. 1548–1550.
30. Baille W.E., Huang W.Q., Nichifor M., Zhu X.X. Functionalized β -cyclodextrin polymers for the sorption of bile salts // *J. Macromol. Sci. A.* – 2000. – V. 37, № 7. – P. 677–690.
31. Nichifor M., Zhu X.X., Cristea D., Carpov A. Interaction of hydrophobically modified cationic dextran hydrogels with biological surfactants // *J. Phys. Chem. B.* – 2001. – V. 105. – P. 2314–2321.
32. Nichifor M., Zhu X.X., Baille W., Cristea D., Carpov A. Bile acid sequestrants based on cation dextran hydrogel microsphere. 2. Influence of the length of alkyl substituents at the amino groups of the sorbents on the sorption of bile salts // *J. Pharm. Sci.* – 2001. – V. 90, № 6. – P. 681–689.
33. Boehler N., Riottot M., Ferezou J., Souidi M., Milliat F., Serougne C., Smith J.L., Lutton C. Antilithiasic effect of β -cyclodextrin in LPN hamster: comparison with cholestyramine // *J. Lipid Res.* – 1999. – V. 40. – P. 726–734.
34. Ballantyne M. *Clinical lipidology: A companion to braunwald’s heart disease.* – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. – 584 p.

35. Honda Y., Nakano M. Studies on adsorption characteristics of bile acids and methotrexate to a new type of anion-exchange resin, colestimide // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – V. 48, № 7. – P. 978–981.
36. Polymer therapeutics. I. Polymers as drugs, conjugates and gene delivery systems / Satchi-Fainaro R., Duncan R. Eds. – Berlin: Springer – 2006. – 204 p.
37. Hanus M., Zhorov E. Bile acid salt binding with colesevelam HCl is not affected by suspension in common beverages // *J. Pharm. Sci.* – 2006. – V. 95, № 12. – P. 2751–2759.
38. Lindenbaum S., Higuchi T. Binding of bile acids to cholestyramine at gastric pH conditions // *J. Pharm. Sci.* – 1975. – V. 64, № 11. – P. 1887–1889.
39. Blanchard J., Nairn J.G. Binding of cholate and glycocholate anions by anion-exchange resins // *J. Phys. Chem.* – 1968. – V. 72. – № 4. – P. 1204–1208.
40. Fujihashi T., Munekiyo K., Meshi T.J. Effects of colestipol hydrochloride on cholesterol and bile acids absorption in the rat intestinal tract // *Pharmacobiodyn.* – 1981. – V. 4. – № 8. – P. 552–558.
41. Bilicki C.V., White J.L., Hem S.L., Borin M.T. Effect of anions on adsorption of bile salts by colestipol hydrochloride // *Pharm. Res.* – 1989. – V. 6, № 9. – P. 794–797.
42. Konechnik T.J., Kos R., White J.L., Hem S.L., Borin M.T. In vitro adsorption of bile salts by colestipol hydrochloride // *Pharm. Res.* – 1989. – V. 6, № 7. – P. 619–623.
43. Zhu X.X., Brown G.R., St-Pierre L.E. Polymeric sorbents for bile acids. I. Comparison between cholestyramine and colestipol // *J. Pharm. Sci.* – 1992. – V. 81, № 1. – P. 65–69.
44. Day C.E. Comparison of hypocholesterolemic activities of the bile acid sequestrants cholestyramine and colestipol hydrochloride in cholesterol fed SEA quail // *Artery.* – 1990. – V. 17, № 5. – P. 281–288.
45. Johns W.H., Bates T.R. Quantification of the binding tendencies of cholestyramine. I. Effect of structure and added electrolytes on the binding of unconjugated and conjugated bile-salt anions // *J. Pharm. Sci.* – 1969. – V. 58, № 2. – P. 179–183.
46. Benson G.M., Haynes C., Blanchard S., Ellis D. In vitro studies to investigate the reasons for the low potency of cholestyramine and colestipol // *J. Pharm. Sci.* – 1993. – V. 82, № 1. – P. 80–86.
47. Eastwood M.A., Hamilton D. Studies on the adsorption of bile salts to non-absorbed components of diet // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1968. – V. 152, № 1. – P. 165–173.
48. Zuman P., Ainsio S., Paden C., Pethica B.A. Sorption on lignin, wood and celluloses. I. Bile salts // *Colloids Surf. A.* – 1988. – V. 33. – P. 121–132.
49. Thiffault C., Belanger M., Pouliot M. Traitement de l'hyperlipoproteinemie essentielle de type II par un nouvel agent therapeutique, la celluline // *Canad. Med. Ass. J.* – 1970. – V. 103. – P. 165–166.
50. Barnard D.L., Heaton K.W. Bile acids and vitamin A absorption in man: the effects of two bile acid-binding agents, cholestyramine and lignin // *Gut.* – 1973. – V. 14. – P. 316–318.
51. Eastwood M.A., Mowbray S.L., Thompson R.P.H., Williams R. Dietary fibre and the pruritus of cholestatic jaundice // *Br. J. Nutr.* – 1970. – V. 24. – P. 1029–1032.
52. Hillman L.C., Peters S.G., Fisher C.A., Pomare E.W. Effects of the fibre components pectin, cellulose, and lignin on bile salt metabolism and biliary lipid composition in man // *Gut.* – 1986. – V. 27, № 1. – P. 29–36.
53. Aranaz I., Mengibar M., Harris R., Panos I., Miralles B., Acosta N., Galed G., Heras A. Functional characterization of chitin and chitosan // *Current Chemical Biology.* – 2009. – V. 3. – P. 203–230.
54. Muzzarelli R.A.A., Orlandini F., Pacetti D., Boselli E., Frega N.G., Tosi G., Muzzarelli C. Chitosan taurocholate capacity to bind lipids and to undergo enzymatic hydrolysis: An in vitro model // *Carbohydr. Polym.* – 2006. – V. 66, № 3. – P. 363–371.

55. Thongngam M., McClements D.J. Isothermal titration calorimetry study of the interactions between chitosan and a bile salt (sodium taurocholate) // *Food Hydrocoll.* – 2005. – V. 19, № 5. – P. 813–819.
56. Progress on chemistry and application of chitin and its derivatives / Ed. Jaworska M. – Polish Chitin Society, 2006. – V. 11. – P. 79–83.
57. Fukada Y., Kimura K., Ayaki Y. Effect of chitosan feeding on intestinal bile acid metabolism in rats // *Lipids.* – 1991. – V. 26, № 5. – P. 395–399.
58. Krasopoulos J.C., De Bari V.A., Needle M.A. The adsorption of bile salts on activated carbon // *Lipids.* – 1980. – V. 15, № 5. – P. 365–370.
59. Sasaki Y., Miyassu Y.-I., Lee S., Nagadome S., Igimi H., Sugihara G. The adsorption behavior of four bile salt species on activated carbon in water at 30°C // *Colloids Surf. B.* – 1996. – V. 7, № 3–4. – P. 181–188.
60. Sasaki Y., Igura T., Miyassu Y.-I., Lee S., Nagadome S., Takiguchi H., Sugihara G. The adsorption behavior of four bile salt species on graphite in water – evaluation of effective hydrophobicity of bile acids // *Colloids Surf. B.* – 1995. – V. 5, № 5. – P. 241–247.
61. Honda Y., Nakano M., Nakano N.I. Effect of activated carbon beads on serum lipid levels and fecal bile acid excretion in rats // *J. Pharmacobiodyn.* – 1987. – V. 10. – P. 557–563.
62. Kaaja R.J., Kontula K.K., Rähä A., Laatikainen T. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal: A preliminary study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – V. 29, № 2. – P. 178–181.
63. Кассиди Г.Дж., Кун К.А. Окислительно-восстановительные полимеры (редокс-полимеры). – Ленинград: Химия, 1967. – 272 с.
64. Тагер А.А. Физико-химия полимеров. – Москва: Госхимиздат, 1963. – 528 с.
65. Власова Н.Н., Белякова Л.А., Головкова Л.П., Свеженцова А.А., Стукалина Н.Г. Адсорбция желчных кислот на поверхности высокодисперсного кремнезема // *Журн. физ. химии.* – 2003. – Т. 77, № 5. – С. 902–905.
66. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. Чуйко А.А. – Київ: Наук. думка, 2003. – 415 с.
67. Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. Чуйко А.А. – Киев-Ставрополь, 1993. – 259 с.
68. Чуйко А.А. Развитие исследований в области химии, биохимии и физики поверхности в Институте химии поверхности НАН Украины // *Укр. хим. журн.* – 1999. – Т. 65, № 1–2. – С. 42–48.
69. Штатъко Е.И. Экспериментальное обоснование применения полисорба в качестве средства для лечения острых клинических инфекций и вирусных гепатитов: Дис....канд. мед. наук. – Винница, 1993. – 185 с.
70. Белякова Л.А., Варварин А.М., Бесараб Л.Н., Власова Н.Н., Головкова Л.П. Роль гидрофобных взаимодействий в адсорбции желчных кислот на кремнеземах // *Журн. физ. химии.* – 2005. – Т. 79, № 3. – С. 518–522.
71. Власова Н.Н., Головкова Л.П., Севериновская О.В. Адсорбция комплекса билирубина с альбумином на поверхности высокодисперсного кремнезема // *Коллоид. журн.* – 2005. – Т. 67, № 6. – 748–752.
72. Власова Н.Н., Головкова Л.П., Севериновская О.В. Адсорбция билирубина на поверхности высокодисперсного кремнезема из водных растворов // *Журн. физ. химии.* – 2005. – Т. 79, № 8. – С. 1482–1485.
73. Belyakova L.A., Vlasova N.N., Golovkova L.P., Varvarin A.M., Lyashenko D.Yu., Svezhentsova A.A., Stukalina N.G., Chuiko A.A. Modified organosilicas for adsorption of some organic acids // *Chemistry, Physics and Technology of Surf.* – 2001. – № 4–6. – P. 357–367.

74. Belyakova L.A., Vlasova N.N., Golovkova L.P., Varvarin A.M., Lyashenko D.Yu., Svezhentsova A.A., Stukalina N.G., Chuiko A.A. Role of surface nature of functional silicas in adsorption of monocarboxylic and bile acids // *J. Colloid Interface Sci.* – 2003. – V. 258. – P. 1–9.
75. Белякова Л.А., Власова Н.Н., Головкова Л.П., Ляшенко Д.Ю., Бесараб Л.Н., Роик Н.В. Адсорбция желчных кислот на поверхности геминсодержащих кремнеземов // *Журн. физ. химии.* – 2004. – Т. 78, № 6. – С. 1097–1101.
76. Belyakova L.A., Besarab L.N., Roik N.V., Lyashenko D.Yu., Vlasova N.N., Golovkova L.P., Chuiko A.A. Designing of the centers for adsorption of bile acids on a silica surface // *J. Colloid Interface Sci.* – 2006. – V. 294. – P. 11–20.
77. Suhara T., Kanemaru T., Fukui H., Yamaguchi M. Fine silica powder modified with quaternary ammonium groups: reactivity and characteristics // *Colloids Surf. A.* – 1995. – V. 95. – P. 1–9.
78. Cox G.B., Loscombe C.R., Slucutt M.J., Sugden K., Upfield J.A. The preparation, properties and some applications of bonded ion-exchange packings on microparticulate silica gel for high-performance liquid chromatography // *J. Chromatogr.* – 1976. – V. 117. – P. 269–278.
79. Crowther J.B., Fazio S.D., Hartwick R.A. High-performance liquid chromatography separation of oligonucleotides and other nucleic acid constituents on multifunctional stationary phases // *J. Chromatogr.* – 1983. – V. 282. – P. 619–628.
80. Ciolino L.A., Dorsey J.G. Synthesis and characterization of silica-based aliphatic ion exchangers // *J. Chromatogr. A.* – 1994. – V. 675, № 1–2. – P. 29–45.
81. Tundo P., Venturello P., Angeletti E. Anion-exchange properties of ammonium salts immobilized on silica gel // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1982. – V. 104, № 3. – P. 6547–6551.
82. De Campos E.A., da Silva Alfaya A.A., Ferrari R.T., Costa C.M. Quaternary ammonium salts immobilised on silica gel: exchange properties and application as potentiometric sensor for perchlorate ions // *J. Colloid Interface Sci.* – 2001. – V. 240. – P. 97–104.
83. Lin C.-E., Yang Y.-H., Yang M.-H. Novel silica-based strong anion exchanger for single-column ion chromatography // *J. Chromatogr.* – 1990. – V. 515. – P. 49–58.
84. Asmus P.A., Low C.-E., Novotny M. Preparation and chromatographic evaluation of chemically bonded ion-exchange stationary phases. I. Strong anion-exchanger // *J. Chromatogr. A.* – 1976. – V. 119. – P. 25–32.
85. Rounds M.A., Kopiciewicz W., Regnier F.E. Factors contributing to intrinsic loading capacity in silica-based packing materials for preparative anion-exchange protein chromatography // *J. Chromatogr.* – 1986. – V. 362. – P. 187–196.
86. Белякова Л.А., Варварин А.М., Роик Н.В. Синтез четвертичных аммониевых групп в поверхностном слое кремнезема методом химической сборки // *Укр. хим. журн.* – 2004. – Т. 70, № 3. – С. 40–44.
87. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Roik N.V. Direct chemical assembly of quaternary ammonium groups on a surface of highly dispersed silica // *Appl. Surf. Sci.* – 2006. – V. 253. – P. 784–791.
88. Roik N.V., Varvarin A.M., Belyakova L.A. Synthesis of silicas modified by quaternary ammonium groups for sorption of bile acids // *Proceedings of 9th Polish-Ukrainian Symposium “Theoretical and Experimental Studies of Interfacial Phenomena and their Technological Application”*, Poland, 2005. – P. 235–238.
89. Белякова Л.О., Варварін А.М., Роїк Н.В. Вплив адсорбційного і хімічного модифікування поверхні високодисперсного кремнезему на адсорбцію холевої кислоти // *Хімія, фізика та технологія поверхні:* – 2003. – Вип. 9. – С. 115–122.

90. Роїк Н.В., Белякова Л.О., Головкова Л.П. Особливості адсорбції холевої кислоти на поверхні модифікованих кремнеземів // Укр. хім. журн. – 2004. – Т. 70, № 12. – С. 69–74.
91. Kovalchuk T., Sfihi H., Kostenko L., Zaitsev V., Fraissard J. Preparation, structure and thermal stability of onium- and amino-functionalized silicas for the use as catalysts supports // J. Colloid Interf. Sci. – 2006. – V. 302. – P. 214–229.
92. Роїк Н.В. Конструювання центрів адсорбції холевої кислоти на поверхні високодисперсного кремнезему: Дис...канд. хім. наук. – Київ, 2006. – 134 с.
93. Finkler C., Charrel H., Engelhardt H. Permanent coated capillaries with reversed electroosmotic flow for anion analysis // J. Chromatogr. A. – 1998. – V. 822, № 1. – P. 101–106.
94. Белякова Л.А., Варварин А.М., Роик Н.В. Конструирование центров адсорбции холевой кислоты на поверхности высокодисперсного кремнезема // Химия, физика и технология поверхности: – 2006. – Вып. 11–12. – С. 88–106.
95. Белякова Л.А., Бесараб Л.Н. Влияние строения поверхности гидрофильно-гидрофобных кремнеземов на адсорбцию холевой кислоты // Журн. физ. химии. – 2007. – Т. 81, № 9. – С. 1724–1728.
96. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислиппротеидемии: клиника, диагностика, лечение. – Москва: Рос. гос. мед. ун-т, 2000. – 48 с.

АДСОРБЕНТИ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ

Н.В. Роїк

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України,
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна
e-mail: roik_nadya@ukr.net*

У роботі розглянуто шляхи регулювання рівня холестерину у людському організмі. Показано доцільність використання сорбентів-секвестрантів жовчних кислот для лікування атерогенних захворювань. Проаналізовано взаємозв'язок між будовою поверхневого шару синтезованих адсорбентів та ефективністю вилучення жовчних кислот. Виділено перспективні напрямки підвищення спорідненості адсорбентів до жовчних кислот.

BILE ACIDS ADSORBENTS

N.V. Roik

*Chuiiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,
17 General Naumov Str. Kyiv, 03164, Ukraine
e-mail: roik_nadya@ukr.net*

In the present work, the ways of cholesterol level regulation in the human body have been considered. It has been shown that application of adsorbents-sequestrants for treatment of atherogenic diseases is expedient. The interrelation between surface structure of synthesized adsorbents and their efficiency in the removal of bile acids have been analyzed. The perspective ways of enhancement of adsorbents affinity in relation to bile acids have been elucidated.