

**ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Ю.С.Хотимченко

М.В.Одинцова

В.В.Ковалев

ПОЛИСОРБОВИТ

Под редакцией
к.т.н. А.Н.Австриевских, А.А.Вековцева



Томск – 2001

УДК 615.322:612.396.11
Х 851

Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В. Полисорбовит. – Томск: Изд-во НТЛ, 2001. – 132 с.: ил. – 1000 экз.

В монографии приводятся сведения о химической структуре и фармакологической активности природных некрахмальных полисахаридов-пектинов и биологически активной добавки на основе низкоэтерифицированного пектина – полисорбовита. Описаны результаты токсиколого-гигиенических, экспериментальных и клинических исследований полисорбовита. Лечебные и профилактические свойства полисорбовита объясняются его энтеросорбционной активностью. Представлены современные данные о лекарственных препаратах-энтеросорбентах и их применении в медицине.

Книга предназначена для фармакологов, фармацевтов, токсикологов и врачей различных специальностей.

Khotimchenko Yu.S., Odintsova M.V., Kovalev V.V. Polysorbovit. – Tomsk: NTL, 2001. – 132 p.

In the monograph there are data on the chemical structure and pharmacological activities of natural non-starch polysaccharides and of a polysorbovit that is a biological active food additive (supplement) on the basis of lowly esterified pectins. Results of toxicological, hygienic, experimental, and clinical studies of the polysorbovit are described. Information about up to-date enterosorption drugs and their applications in medicine are presented. Curative and prophylactic properties of the polysorbovit could be explained by its enterosorption activity.

The book is intended for pharmacologists, pharmacists, toxicologists, and practical physicians.

Ответственный редактор: докт. мед. наук, профессор *А.В.Кропотов*

Рецензенты: докт. мед. наук *О.И.Кириллов,*

докт. мед. наук *М.П.Лапардин*

**Утверждено к печати Ученым советом
Владивостокского государственного медицинского университета**

ISBN 5-89502-104-8

© Ю.С.Хотимченко, 2001

© ЗАО «Издательство НТЛ», 2001

ВВЕДЕНИЕ

В 1986 г. на Чернобыльской атомной электростанции произошла катастрофа, последствия которой еще многие десятилетия будут отражаться на жизнедеятельности десятков миллионов человек многих стран нашей планеты. В течение нескольких дней обширные районы России, Белоруссии и Украины подверглись радиоактивному загрязнению. За сотни и тысячи километров от аварии на почву, растительность, реки и озера выпали так называемые радиоактивные осадки, состоящие из изотопов тяжелых металлов, среди которых короткоживущие радионуклиды йода, бора и долгоживущие и в связи с этим очень опасные изотопы цезия и стронция и других. В настоящее время кроме чернобыльского следа зонами радиоактивного бедствия рассматриваются обширные территории Южного Урала, где производится обогащение радиоактивных материалов, площади, прилегающие к Семипалатинскому полигону, ряд районов Якутии. В лечебно-профилактических мероприятиях нуждается население районов, прилегающих к предприятиям черной и цветной металлургии, расположенным по всей территории страны. Общее количество населения, остро нуждающееся в лечении, составляет, по разным оценкам, около 20 млн. человек. Опыт аварии на Чернобыльской АЭС, с одной стороны, показал неготовность современной медицины к ликвидации последствий массового заражения населения радиоактивным загрязнением, а с другой - стимулировал исследования по разработке лекарств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний, вызванных попаданием в организм человека радиоактивных изотопов. Следует отметить, что еще в 1990 г. было принято Постановление правительства «О единой программе по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и ситуации, связанной с этой аварией». Важным элементом этой программы были "... разработка и внедрение сорбционных методов профилактики, а также рецептуры диетического питания для предотвращения накопления и ускорения выведения радионуклидов из организма".

Не менее важной, чем поражение окружающей среды радиоактивными изотопами, является проблема загрязнения воздуха и почв тяжелыми металлами. Исследования показывают, что в атмосфере крупных городов России регистрируются уровни различных примесей, превышающие предельно-допустимые концентрации в 5 и более раз [Окружающая среда..., 1998].

[Окружающая среда..., 1998]. Химические элементы, в том числе токсические, поступая в организм человека с питьевой водой, пищей, с вдыхаемым воздухом, могут вызвать в нем патологические изменения. Так, по данным ряда работ, проведенных во Владивостокском медицинском университете, у 60-72,5% детей дошкольных учреждений и школ Владивостока, расположенных в центральных районах города, наблюдаются явления полигипермикрэлементозов. В волосах таких детей концентрации свинца, кадмия, марганца и меди превышали «допустимый» уровень иногда в 2-5 и более раз [Лучанинова, Транковская, 1998; Савченко, 1999]. Ретроспективный анализ заболеваемости детей показал прямую связь состояния их здоровья с повышенным содержанием тяжелых металлов в организме. Клинические и биохимические показатели свидетельствовали об изменениях со стороны крови, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, а также о снижении общей резистентности организма. Эти примеры подтверждают тесную связь здоровья человека с качеством окружающей среды. По данным Всемирной организации здравоохранения уровень здоровья населения на 20-30% напрямую зависит от факторов внешней среды и только на 8-12% от качества медицинского обслуживания. Решение всех эколого-гигиенических проблем составляет задачу не столько медицинскую, сколько социальную. И решаться эти проблемы должны на государственном уровне. Но к великому сожалению, пройдет слишком много времени, когда государство сможет по-настоящему заботиться о здоровье каждого своего гражданина. Значительно более быстрый и эффективный путь - если каждый человек станет сам заботиться о здоровье своем, своих детей и своих близких. Именно к такому человеку обращена настоящая книга.

Одним из путей решения проблем экологической медицины, обусловленных загрязнением окружающей среды и поступлением в организм человека избыточным количеством тяжелых металлов и радионуклидов, является создание препаратов, обладающих способностью связывать тяжелые металлы и радионуклиды и выводить их из организма. Вещества, обладающие такой способностью, называются сорбентами, а в зависимости от того, где они оказывают свое действие - в крови или в кишечнике - соответственно гемосорбентами или энтеросорбентами. Гемосорбция представляет собой довольно дорогостоящее и небезопасное мероприятие, применяемое по жизненным показаниям в случаях острых отравлений лекарственными препаратами и

химическими ядами, при тяжелых поражениях печени или почек, протекающих с выраженной интоксикацией, как правило в стадии прекомы или комы. Проведение самой процедуры гемосорбции требует соответствующей аппаратуры и подготовленного медицинского персонала. Энтеросорбция - это простой, доступный и одновременно эффективный метод, не требующий специального оборудования и глубокой медицинской подготовки, и который применим как для лечения, так и для профилактики экологически обусловленных заболеваний.

Перспективным классом органических соединений, обладающим способностью связывать и выводить из организма разнообразные токсические вещества, являются некрахмальные полисахариды, и в частности, пектины. Широкий спектр фармакологических эффектов и диетические свойства пектинов позволяют рекомендовать их для широкого использования в медицинской практике. Следует особо подчеркнуть, что пектины являются природными продуктами и не оказывают токсического влияния на организм человека. На основе низкоэтерифицированных пектинов кафедрой фармакологии Владивостокского государственного медицинского университета в содружестве с лабораторией фармакологии Института биологии моря ДВО РАН и Научно-производственной фирмой «Востокфарм» разработан препарат «полисорбовит», зарегистрированный Министерством здравоохранения Российской Федерации в качестве биологически активной добавки (Регистрационное удостоверение № 001310.P.643.11.99 на полисорбовит-50, регистрационное удостоверение № 001311.P.643.11.99 на полисорбовит-95). В монографии обобщены данные о токсиколого-гигиенических испытаниях безопасности полисорбовита и результаты первичных фармакологических исследований и клинических наблюдений. Авторы надеются привлечь внимание фармакологов, токсикологов и клиницистов к природному энтеросорбенту – полисорбовиту, обладающему рядом полезных качеств, которые позволяют использовать его в самых разнообразных областях лечебной и профилактической медицины.

Книга представляет собой совокупность очерков, представленных в виде отдельных глав, поэтому читатель может ознакомиться или со всем материалом или с конкретными разделами, представляющими для него наибольший интерес.

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

Энтеросорбенты - это препараты, эффективно связывающие в желудочно-кишечном тракте эндогенные и экзогенные соединения, надмолекулярные структуры и клетки с целью лечения и/или профилактики болезней. Идеальный энтеросорбент должен быть нетоксичным, нетравматичным для слизистых оболочек, с хорошей эвакуацией из кишечника, с высокой сорбционной емкостью по отношению к удаляемым компонентам химуса; желательно, чтобы применение неизбирательных энтеросорбентов приводило к минимальной потере полезных ингредиентов. По мере прохождения по кишечнику связанные компоненты не должны подвергаться десорбции, не должны изменять рН среды, благоприятно влиять или не воздействовать на процессы секреции и биоценоз микрофлоры кишечника [Лоскутов и др., 1991].

Применяемые в настоящее время в различных областях медицины энтеросорбенты (рис. 1.1) можно объединить в несколько групп [Хотимченко, Кропотов, 1999]. Наиболее известные - углеродные адсорбенты - по своей структуре представляют собой конгломерат связанных друг с другом очень мелких кристаллитов, каждый из которых образован несколькими параллельными слоями углерода графитоподобного строения. Кристаллиты имеют размеры от 1 до 6 нм и в пространстве располагаются неупорядоченно, благодаря чему активированные угли характеризуются разнообразной пористой структурой, обеспечивающей физическое взаимодействие между сорбентов и сорбирующим веществом. Чаще применяется препарат «уголь активированный» в виде порошка и его таблетированная форма «карболен». Препараты активированного угля имеет ограниченную сферу применения, так как для достижения клинического эффекта при ряде заболеваний требуются большие дозы, вызывающие нарушение эвакуации кишечного содержимого.

Углеродные адсорбенты следующего поколения представлены гранулированными углями марок СКН-П1, СКН-П2, СКТ-6А и сорбентами на основе углеволокнистых материалов, такими как ваулен, актилен и «Днепр».

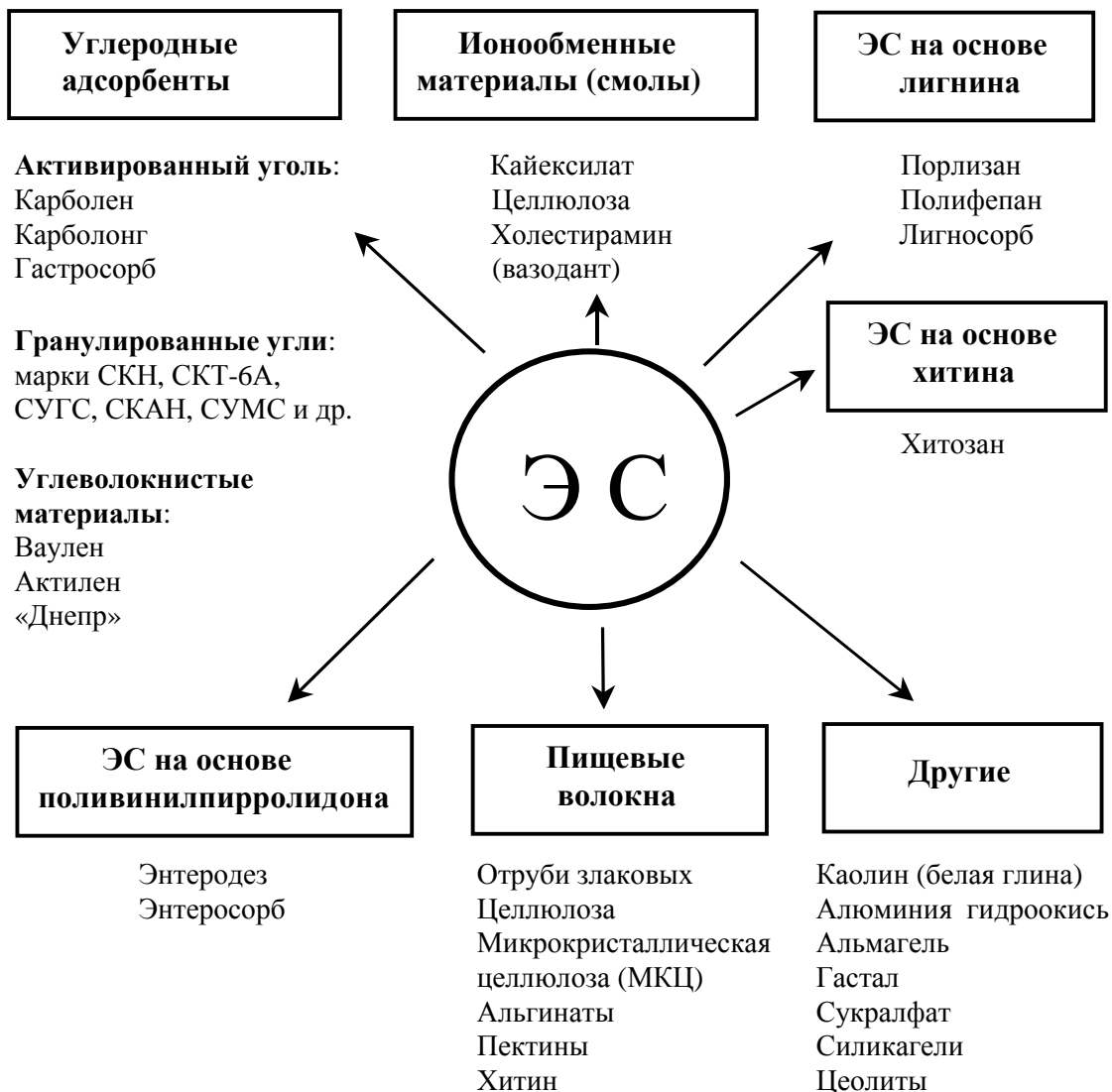


Рис. 1.1. Основные энтеросорбенты (ЭС), применяемые в медицине

Довольно широко применяются энтеросорбенты на основе поливинилпирролидона, который является синтезированным полимером N-винилпирролидона. Для энтеросорбции выпускаются препараты «энтеродез» и «энтеросорб» в виде порошка и таблеток. Основной

механизм сорбции - комплексообразование. Для энтерального приема используют фракцию с молекулярной массой 12600 ± 2700 . Препараты связывают токсины, но по сорбционной активности заметно уступают остальным энтеросорбентам.

Группу ионообменных материалов (смол) составляют высокомолекулярные соединения, имеющие молекулярный скелет с активными группами, обеспечивающими обмен ионов. Аниониты принимают на себя отрицательно заряженные ионы и эффективно снижают рН желудочного сока, сорбируют пепсин, экзотоксины и бактериальные эндотоксины. Катиониты эффективны для удаления ионов натрия, калия, кальция и др. Полиамфолиты содержат одновременно и катионо- и анионообменивающие группы. Ионообменные смолы перспективны для создания специфических сорбентов, так как легко могут стать источниками определенного вида ионов. В частности, нашли применение катиониты для удаления калия (кайексилат), кальция (натрия фосфата), а также анионит холестирамин для связывания желчных кислот.

Из органических полимерных сорбентов применяется сополимер стирола и дивинилбензола препарат полисорб.

После внедрения в медицинскую практику порлизна внимание исследователей было обращено на производные лигнина. Последний является полимерным остатком древесины после ее перколяционного гидролиза, который проводится с целью выделения целлюлозы и гемицеллюлозы. Структурным элементом лигнина является производное фенилпропана. Препарат полифепан (полифан) на 80% состоит из лигнина и на 20% - из целлюлозы.

Широкое применение в гастроэнтерологической практике нашли препараты алюминия. Алюминия гидроокись обладает антацидными и обволакивающими свойствами и вместе с окисью магния и сорбитом входит в состав альмагеля, а в комбинации с окисью и карбонатом магния - в состав препарата гастал. Фосфалюгель содержит алюминия фосфат, пектин и агар-агар. Сукралфат, представляющий собой алюминиевую соль октасульфата сахарозы, хорошо переносится больными и практически лишен побочных явлений. По-прежнему применяется белая глина (каолин), образованная силикатом алюминия с примесью силикатов кальция и магния.

Из перспективных соединений следует отметить цеолиты, обладающие высокой удельной поверхностью, и препараты хитина. По-

следний является природным полимером, содержащимся в панцире ракообразных, в насекомых и в грибах. Это полимер 2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкозы. Деацетилированный продукт хитина хитозан рассматривается в качестве эффективной биологически активной добавки.

В последние годы большое внимание медиков стали привлекать энтеросорбенты, объединенные термином «пищевые волокна», к которым относят неперевариваемые в тонкой кишке некрахмальные полисахариды, такие как целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, гумми, слизи и неуглеводное соединение лигнин [Asp, 1995; Englyst, Hudson, 1996; Дудкин, Щелкунов, 1997]. К ним также причисляют пентозаны, некоторые аminosахара грибов и ракообразных, например хитин и хитозан, и неперевариваемые белки [Беюл, Горунова, 1987]. Целлюлоза представляет собой неразветвленный полимер глюкозы, содержащий до 10 тысяч мономеров. Гемицеллюлоза образована конденсацией пентозных и гексозных остатков, с которыми связаны остатки арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Гумми (камеди) являются разветвленными полимерами глюкуроновой и галактуроновой кислот, к которым присоединены остатки арабинозы, маннозы, ксилозы, а также соли магния и кальция. Мономерами пектинов служат остатки галактуроновой кислоты, между которыми на разном расстоянии находится рамноза. В месте расположения этого углевода происходит изгиб цепочки полисахарида. Слизь представляет собой разветвленные сульфатированные арабиноксиланы. Альгиновая кислота, содержащаяся только в морских растениях, состоит из остатков глюкуроновой и маннуроновой кислот. Соли альгиновой кислоты, альгинаты натрия и кальция, а также пектины - одни из самых перспективных природных энтеросорбентов.

Пищевые волокна устойчивы к действию ферментов желудка и тонкой кишки и подвергаются бактериальной ферментации в толстой кишке. Возможности волокон связаны с наличием в их молекуле гидроксильных и карбоксильных групп, обуславливающих их водозадерживающие, ионообменные и адсорбционные свойства. Среди пищевых волокон есть лекарственные препараты (например, полифепан) и биологически активные добавки, такие как зостерин, детоксал и полисорбовит.

Энтеросорбция базируется на известном в физиологии пищеварения феномене поддержания постоянства среды кишечника, суть ко-

того заключается в том, что независимо от характера потребляемой пищи состав химуса сохраняется более или менее постоянным. Это постоянство обеспечивается всасыванием в кровь и лимфу и выделением в просвет кишки различных ингредиентов (воды, электролитов, углеводов, жиров и др.). В рециркуляции компонентов крови и химуса участвуют железы желудочно-кишечного тракта, печень, желчевыводящие протоки и поджелудочная железа.

Транспорт веществ через слизистую оболочку кишечника из его просвета в кровь осуществляется для низкомолекулярных соединений путем диффузии, для высокомолекулярных веществ - путем эндоцитоза и перехода через межклеточные контакты и дефекты эпителия. Обратный путь из крови в просвет кишечника включает те же структурные единицы кишки и механизмы транспорта: секрецию, десквамацию эпителия, околоклеточный перенос через межклеточные контакты и пиноцитоз. При воспалительных и других поражениях кишки появление дефектов в слизистых наложениях и гликокаликсе способствует поступлению в кровь крупных белковых молекул, бактериальных токсинов и других токсических веществ, оказывающих повреждающее действие на органы и ткани. Это ведет к резкому возрастанию нагрузки на органы детоксикации - печень, почки, легкие. С другой стороны, при поражении этих органов в крови накапливаются токсические продукты метаболизма, которые неминуемо поступают в просвет кишечника. Тем самым последний принимает на себя часть детоксицирующей функции других органов, и эту способность можно усилить энтеросорбентами [Беляков, 1991].

Энтеросорбенты способны непосредственно сорбировать яды и ксенобиотики. Связывание этих соединений сорбентом начинается в желудке. В тонкой кишке сорбируются вещества, принятые через рот, и компоненты секрета слизистой оболочки, печени и поджелудочной железы; ими могут быть ферменты, регуляторные пептиды, простагландины, серотонин, гистамин и другие метаболиты, избыток которых наблюдается при патологических процессах в организме и которые поступают в просвет кишки из кровеносных сосудов и с желчью. Энтеросорбенты способны также связывать микробные клетки патогенных штаммов и их токсины. Следствием этих эффектов являются вторичные реакции, такие как подавление или ослабление токсико-аллергических реакций, воспалительных процессов и профилактика соматогенного экзотоксикоза. Связывание токсинов микробного и эн-

догенного происхождения приводит к уменьшению нагрузки на органы детоксикации и экскреции.

Наиболее эффективный путь введения энтеросорбентов - пероральный. К введению сорбентов через зонд прибегают, когда больные не способны самостоятельно принимать препарат, либо при стенозе пищевода или пилорического отдела желудка, при нарушении эвакуации сорбента из кишечника из-за динамической или механической непроходимости. При зондовом введении сорбента достаточна экспозиция до 30 мин после чего сорбент может быть выведен и введена новая порция препарата. При этом происходят два процесса – сорбция и кишечный лаваж. Редко и только по ограниченным показаниям сорбенты вводят с помощью клизм в толстую кишку.

Благодаря особенностям механизма действия энтеросорбенты нашли применение в самых разнообразных областях медицины (см. таблицу). Клинические наблюдения и данные лабораторных исследований демонстрируют весь спектр их полезных свойств.

При атеросклерозе, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни назначение энтеросорбентов курсами по 10-14 дней приводит к снижению уровня общих липидов, триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности и продуктов свободнорадикального окисления. Клинически наблюдается нормализация артериального давления и уменьшение приступов стенокардии [Фролькис и др., 1987; Хакимова и др., 1997]. Гиполипидемический эффект сорбентов обусловлен связыванием в кишечнике холестерина и желчных кислот, ответственных за транспорт жиров из кишечника в кровь. Связывание желчных кислот в кишечнике приводит к стимуляции их образования в печени за счет деградации холестерина, поступающего в печень в виде атерогенных липопротеидов. В свою очередь, снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови способствует поступлению в нее холестерина из тканей, в том числе из артерий [Пискун др., 1998]. Так, в условиях гиперлипидемии происходит делипидирование и уплощение атеросклеротических бляшек.

При циррозе печени, вирусном и токсическом гепатитах энтеросорбенты нормализуют уровень билирубина, уменьшают активность трансаминаз, укорачивают желтушный период и ослабляют кожный зуд [Фролов и др., 1986; Желудков и др., 1998]. В связи с этим их

рассматривают как гепатопротекторные средства [Василенко и др., 1997; Хотимченко и др., 1997].

Основные области применения энтеросорбентов

Лечение и профилактика экологически зависимых заболеваний и отравлений	Связывают радионуклиды, тяжелые металлы и другие ксенобиотики, предотвращают их всасывание и прерывают пути циркуляции
Болезни желудочно-кишечного тракта	Блокируют всасывание токсических компонентов химуса, защищают слизистые ЖКТ, снижают токсемию
Нарушения обмена: дисфункции одного из органов детоксикации и выведения	Ускоряют выведение метаболитов, облегчают работу органов детоксикации и экскреции (печень, почки, легкие)
Кишечные инфекции, дисбактериозы	Связывают и выводят из организма микроорганизмы и их токсины
Иммунные и аллергические заболевания: бронхиальная астма, крапивница, дерматиты и др.	Энтеросорбенты связывают и выводят из организма аллергены, антигены, циркулирующие иммунные комплексы и медиаторы аллергии
Эндогенные интоксикации: гнойно-септические процессы, лучевая терапия, противоопухолевая терапия	Связывают и выводят из организма эндотоксины
Физические, химические, механические поражения: лучевая болезнь, ожоги, травматическая болезнь, синдром длительного раздавливания	Связывают и выводят из организма продукты катаболизма и вторичные токсины

При язвенной болезни желудка энтеросорбенты способствуют снижению лейкоцитарного индекса интоксикации, восстановлению состава крови, уменьшению частоты эрозий слизистых оболочек. При неспецифическом язвенном колите нормализуется биоценоз кишечника, ускоряется регенерация язв, уменьшается диарея и симптомы интоксикации [Щедругов и др., 1989].

В патогенезе инфекционных заболеваний большое значение имеют степень специфической и неспецифической интоксикации, состояние систем иммунитета и естественной детоксикации организма, а при кишечных инфекциях - нарушение функций желудочно-кишечного тракта, который является входными воротами инфекции. При этих заболеваниях энтеросорбция рассматривается как этиотропная и патогенетическая терапия. При острых процессах применение энтеросорбентов приводит к положительной динамике лабораторных показателей и снижению токсикоза. Метод детоксикации на основе энтеросорбции также нашел применение при острой дизентерии, сальмонеллезе, брюшном тифе, лептоспирозах, геморрагических лихорадках, орнитозе, сепсисе. При ротавирусных гастроэнтеритах, холере, отравлениях стафилококковым энтеротоксином возможно использование энтеросорбентов для купирования диарейного синдрома [Иванов, Шведов, 1991]. Важно, что энтеросорбенты не влияют на длительность бактериовыделения, и их эффективность прямо зависит от возможно более раннего назначения. Рекомендуют назначать эти препараты уже на догоспитальном этапе, не дожидаясь этиологического подтверждения диагноза. При этом может быть достигнуто более легкое течение заболевания и быстрое выздоровление по сравнению с традиционной системой лечения.

Особенно остро стоит вопрос о лечении инфекционных диарей у детей. Возрастающая полирезистентность кишечных бактерий к антибиотикам, частое формирование дисбактериозов и неэффективность химиопрепаратов при вирусном поражении кишечника заставляют пересмотреть подходы к этиотропной терапии секреторной диареи. Результаты клинических наблюдений позволяют рекомендовать именно энтеросорбенты в качестве этиотропных средств, а назначение антибиотиков целесообразно только при тяжелых формах инфекций [Петров, 1998].

При хронической почечной недостаточности показанием к назначению сорбентов является креатининемия 0,4 ммоль/л и выше. Энтеросорбенты уменьшают концентрацию мочевины, креатинина и молекул средней массы в крови, что ведет к уменьшению симптомов уремической интоксикации. Однако при ХПН имеются противопоказания к энтеросорбции: язвенный процесс желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, выраженный отечный синдром, некорректируемое нарушение кислотно-основного равновесия

и гиперкалиемию. В этих случаях речь может идти о переводе больных на гемодиализ. После коррекции указанных нарушений целесообразно решить вопрос о возобновлении энтеросорбции или окончательного перевода больных на хронический гемодиализ. Важно, что на фоне энтеросорбции продолжительность периода между сеансами гемосорбции существенно удлиняется. Особое внимание следует уделить инкурабельным больным. Рекомендуют принимать энтеросорбенты даже в случаях отсутствия снижения или стабилизации показателей азотистого гомеостаза при наличии только положительной клинической динамики [Рябов и др., 1982; Лукичев и др., 1991].

При аллергических заболеваниях на фоне энтеросорбции происходит улучшение клеточного и гуморального иммунитета, увеличивается количество Т-лимфоцитов, уменьшается эозинофилия, снижается уровень циркулирующих иммунных комплексов, нормализуются иммуноглобулины М и Е, ослабляется зуд и уменьшаются явления отека и крапивницы. При бронхиальной астме уменьшается частота и тяжесть приступов бронхоспазма. Существенно, что энтеросорбенты повышают чувствительность к гормонам; это позволяет снизить объем глюкокортикоидной терапии, а у некоторых больных полностью отменить гормоны [Циков, 1986]. Механизм терапевтического действия энтеросорбентов при бронхоспастических состояниях связывают с сорбцией пищевых аллергенов, гистамина, серотонина, циркулирующих иммунных комплексов, бактериальных антигенов и нормализацией кишечной микрофлоры [Беляков и др., 1993]. Включение энтеросорбентов в комплексную терапию больных ОРВИ, протекающих на фоне аллергических заболеваний, приводит к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации и способствует уменьшению интенсивности и продолжительности кожных проявлений аллергии [Феклисова и др., 1998].

При заболеваниях урогенитального тракта (аднекситы, эндометриты, простатиты, уретриты), вызываемых как условно-патогенной флорой, так и инфекциями, передающимися половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, генитальный герпес и др.), на фоне вторичных иммунодефицитных состояний пектины (полисорбовит) в сочетании с традиционными методами лечения оказывали лучший терапевтический эффект. Их применение при острых воспалительных процессах приводило к снижению интоксикации, а при хронических вялотекущих процессах, требующих длительного применения

антибактериальной терапии - к уменьшению метаболической нагрузки на печень, почки и иммунную систему [Хотимченко, Кропотов, 1998].

Применение энтеросорбентов у онкологических больных, получающих химио- или лучевую терапию, приводит к ослаблению или исчезновению диспепсического синдрома, снижению температуры, уменьшению в крови концентрации токсических метаболитов, олигопептидов, мочевой кислоты, остаточного азота и падению активности трансаминаз [Нахимов и др., 1986].

В хирургической практике энтеросорбенты используют в период подготовки больных раком толстой кишки к операции с целью снижения частоты послеоперационных осложнений [Мартынюк и др., 1989]. При остром панкреатите эффективность сорбции зависит от тяжести токсикоза. При легкой степени эндотоксикоза энтеросорбция способствует быстрому восстановлению перистальтики кишечника, снижению интоксикации, более раннему восстановлению нормальных показателей крови и сокращению сроков пребывания больных в стационаре. При токсикозе средней тяжести лечебный эффект сорбентов проявляется, но при использовании больших доз. При тяжелом токсикозе целесообразно проводить экстракорпоральную гемосорбцию в сочетании с энтеросорбентами. При перитоните лучшие результаты также были получены у больных, которые на фоне обычной терапии принимали энтеросорбенты. В острой фазе они способствовали нормализации биохимических показателей крови, характеризующих эндотоксемию, при этом ослаблялись диспепсические расстройства и болевой синдром [Терновой и др., 1985; Шиманко и др., 1984].

В настоящее время повышается значение энтеросорбции в диетологии и диетотерапии. Принимая во внимание профилактические эффекты энтеросорбентов, их можно рассматривать как «лекарства для здоровых». Но для этой цели любые сорбенты не пригодны. Более всего здесь подходят природные энтеросорбенты, входящие в группу «пищевых волокон». Из разрешенных средств, которые можно отнести к пищевым волокнам, следует назвать лекарственные препараты микрокристаллической целлюлозы и полифан, а также пищевые добавки, такие как пшеничные отруби и продукты на их основе. Пищевые волокна не оказывают на организм вредного воздействия и в то же время обладают полезными свойствами, в том числе способностью связывать в желудочно-кишечном тракте и выводить из организма токсины, тяжелые металлы, микробные клетки, фрагменты клеточных тел, участ-

вующие в развитии патологических процессов. Они ускоряют кишечный транзит, увеличивают влажность и массу фекалий, устраняя тем самым запоры и снижая напряжение мышечной стенки. В желудке под влиянием пищевых волокон эвакуация пищи замедляется. Все это создает чувство насыщения, ограничивает потребление высококалорийной пищи и способствует снижению избыточной массы тела.

Обладая всеми положительными свойствами энтеросорбентов, пищевые волокна имеют существенное преимущество, заключающееся в том, что их можно применять с профилактическими целями в отношении большого числа заболеваний. Так как волокна не вызывают, как правило, побочных и токсических явлений, их можно потреблять на протяжении длительного периода.

В настоящее время пищевые волокна рассматриваются как биологически активные добавки (БАД), которые предназначены для восполнения недостатка в рационе человека необходимых ему для нормальной жизнедеятельности нутриентов. БАДы не являются лекарствами, не токсичны, могут применяться достаточно длительное время и одновременно проявляют умеренно выраженные фармакологические эффекты. Они создают благоприятный фон для использования лекарственных препаратов у больных в острый период болезней и обладают профилактическими свойствами у здоровых людей в отношении большого круга заболеваний [Тутельян, 1996]. В настоящее время применение БАДов рассматриваются как наиболее эффективный и быстрый путь улучшения структуры питания населения [Тутельян, Княжев, 2000]. Среди БАДов с энтеросорбционными свойствами все большее применение находит отечественный препарат на основе низкоэтерифицированных пектинов «полисорбовит».

Глава 2

ПЕКТИНЫ: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Пектины как химические соединения относятся к классу полимерных углеводов (полисахаридов) и являются одними из главных компонентов межклеточного вещества растений. Долгое время считалось, что углеводы, входящие в состав пищевых продуктов, неодинаково полезны для животных и человека. Те из них, которые перевариваются в тонкой кишке и абсорбируются, рассматривались как доступные, или полезные углеводы, а неперевариваемые – как бесполезные, грубые углеводы. Полисахариды, будучи структурными углеводами, неперевариваемые в тонкой кишке, считались балластными компонентами или волокнами [Plaami, 1997].

В настоящее время отношение к неперевариваемым углеводам изменилось, и в науке о питании практически утвердился термин «пищевые волокна» (в англоязычной литературе – «dietary fiber») в качестве нового раздела химии и технологии пищи. Термин «пищевые волокна» впервые использовал Хипслей (Hipsley) в 1953 г. для описания компонентов стенок растительных клеток, внесенных в диету для беременных с токсемией [Plaami, 1997]. В 1971 г. Пэйнтер и Баркит (Painter, Burkitt) охарактеризовали дивертикулярный синдром как дефицитное заболевание Западного общества, которое обусловлено отсутствием грубых (неочищенных) волокон в рационе. Тогда же Баркит [Burkitt, 1971a, b] увязал частоту аппендицита и колоректального рака с низким потреблением грубых волокон. Но сам термин «dietary fiber» возродил в 1972 г. Троуэл [Trowell, 1972a], который также обнаружил связь частоты ожирения, диабета и ишемической болезни сердца с потреблением волокон. Троуэл дал определение пищевым волокнам с позиции физиолога как часть пищи, являющаяся производной клеточных стенок растений и которая слабо усваивается организмом человека. Он также использовал определение - «скелетные остатки растительных клеток, устойчивые к гидролизу ферментами человека», а далее формулировал: «это синоним бесполезных (недоступных)

углеводов» [Trowell, 1972b]. Таким образом, термин пищевые волокна можно рассматривать с точки зрения физиологии, ботаники и химии. Хотя некоторые специалисты представляют термин пищевые волокна как биологический, поскольку он объединяет полимерные вещества различной химической природы, источниками которых служат растительные продукты [Погожева, 1998]. В контексте настоящей работы мы рассматриваем пищевые волокна как органические компоненты пищи, которые не гидролизуются пищеварительными ферментами человека и не абсорбируются в тонкой кишке.

Существует несколько классификаций пищевых волокон. По виду сырья: 1) пищевые волокна из низших растений (водорослей, грибов); 2) из высших растений (злаков, трав, древесных). Иногда выделяют источники сырья, традиционные для пищевой промышленности (злаки, овощи, фрукты, ягоды) и нетрадиционные (травы, водоросли, древесина).

По строению полимеров пищевые волокна разделяют:

- 1) гомогенные (однородные), состоящие из однородных высокомолекулярных веществ (целлюлоза, пектины, маннаны, арабинаны, лигнин, альгиновая кислота);
- 2) гетерогенные (неоднородные), включающие биополимеры нескольких видов (холоцеллюлоза, целлюлозо-лигнины, гемицеллюлозо-целлюлозо-лигнин, белково-полисахаридные комплексы, белково-полисахаридо-лигнинные комплексы и др.).

Так как в комплекс пищевых волокон входят сопутствующие вещества (крахмалы, липиды, белки, минеральные и дубильные вещества), количество и соотношение которых в исходном сырье и в выделенных из них волокнах различно, то в зависимости от этого различают: 1) исходное растительное сырье, содержащее до 30% пищевых волокон (побочные продукты переработки зерна, фруктовые выжимки, очистки, вытерки, травы, некоторые овощи и др.); 2) полуконцентраты пищевых волокон, включающие 30-60% собственно волокон (отруби зерна и др.); 3) концентраты пищевых волокон, содержащие 60-90% волокон (концентраты пищевых волокон томатных выжимок, виноградной лозы, пшеничных отрубей); 4) изоляты пищевых волокон, в которых более 90% собственно пищевых волокон (лигнин, целлюлоза, целлюлозо-лигнин и другие высокоочищенные продукты).

По способности растворяться в воде пищевые волокна делят: 1) водорастворимые (пектины, альгиновая кислота, камеди, слизи, арабиноксиланы); 2) малорастворимые и нерастворимые (целлюлоза, лигнин, целлюлозолигнинные комплексы, ряд гемицеллюлоз).

По водоудерживающей способности их целесообразно разделить: 1) сильноводосвязывающие – более 8 г воды на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна жома сахарной свеклы, виноградной лозы, клевера, галеги); 2) средневодосвязывающие – 2-8 г воды на 1 г пищевых волокон (пшеничные отруби, пищевые волокна люцерны, виноградных выжимок); 3) слабеводосвязывающие – до 2 г воды на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна жмыха виноградных семян, целлюлоза жмыха виноградных семян).

В зависимости от ионообменных свойств и сорбционной активности пищевые волокна подразделяют:

1) катиониты: а) сильные – более 3 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна рисовой лузги, клевера, люцерны); б) средние – 1-3 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна сои, оболочек гречихи); в) слабые – до 1 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна жома сахарной свеклы, целлюлоза жмыха виноградных семян);

2) аниониты: а) сильные – более 3 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна клевера, люцерны, виноградной лозы, столовой свеклы); б) средние – 1-3 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна, оболочек гороха, гречихи, рисовой лузги, виноградных выжимок); в) слабые – до 1 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (целлюлоза, целлюлозо-лигнин жмыха виноградных семян);

3) амфолиты: а) сильные – более 3 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна виноградных выжимок, люцерны); б) средние – 1-3 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна сахарной свеклы); в) слабые – до 1 мэкв сорбата на 1 г пищевых волокон (пищевые волокна оболочек гороха) [Дудкин, Щелкунов, 1998].

Важным физико-химическим свойством ряда пищевых волокон является вязкость. Она влияет на скорость опорожнения желудка и диффузию и перемешивание компонентов содержимого кишечника. Полисахариды с высокой водоудерживающей способностью, такие как пектины, гумми или β -гликаны способны существенно изменить вязкость кишечного содержимого [Ikegami et al., 1990]. Вязкость таких

волокон зависит прежде всего от молекулярно-массового распределения их полимерной молекулы [Nyman et al., 1994].

Считается, что дефицит пищевых волокон в пище является фактором риска таких заболеваний, как рак толстой кишки, дивертикулез, аппендицит, грыжа пищевого отверстия диафрагмы, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, варикозное расширение вен, тромбоз вен нижних конечностей и других так называемых болезней цивилизации [Marckmann et al., 1994; Anderson, 1995]. В индустриально развитых странах в связи с разработкой и выпуском целого ряда рафинированных продуктов, полностью освобожденных от пищевых волокон (сахар, мука тонкого помола, осветленные фруктовые и овощные соки, кондитерские изделия), потребление которых достигло 60% от общей калорийности рациона, значительно (в 2-3 раза) уменьшилось количество пищевых волокон в рационе питания. При норме 30-40 г в день потребление пищевых волокон снизилось до 10 г и меньше в среднем на одного человека. Опубликованные сведения о потреблении пищевых волокон разными демографическими группами в США показали, что их потребление в 80-е годы не превышало 1/2 -2/3 необходимого количества [Block, Lanza, 1987]. По данным ВОЗ, анализ связи между характером питания и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (по 27 развитым странам) выявил отрицательную корреляцию последней с потреблением пищевых волокон и положительную - с общей калорийностью питания и потреблением животной пищи [Heinemann et al., 1986]. Следует отметить, что в последние годы в развитых странах ситуация стала изменяться в лучшую сторону. Пищевыми волокнами стали обогащать многие продукты, на основе пищевых волокон разрабатываются лечебные и лечебно-профилактические диеты.

Важное свойство пищевых волокон состоит в том, что они устойчивы к действию амилазы и других ферментов и поэтому в тонкой кишке не всасываются. Это свойство обеспечивает их своеобразное физиологическое действие. При прохождении по кишечнику пищевые волокна формируют матрикс фиброзного или аморфного характера по типу «молекулярного сита», физико-химические свойства которого обуславливают водоудерживающую способность, катионообменные и адсорбционные свойства, чувствительность к бактериальной ферментации в толстой кишке. Наличие у

пищевых волокон гидроксильных и карбоксильных групп способствует кроме гидратации ионообменному действию. Способность к набуханию, то есть удержанию и последующему выведению воды из организма, в большей степени выражена у аморфных пищевых волокон. Это свойство пищевых волокон способствует ускоренному кишечному транзиту, увеличению влажности и массы фекалий и снижению напряжения кишечной стенки. В желудке под влиянием пищевых волокон замедляется эвакуация пищи, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивает потребление высокоэнергетической пищи и способствует снижению избыточной массы тела [Рыженков и др., 1991].

Ярким представителем пищевых волокон является полисахарид-пектин, который благодаря широкому спектру фармакологической активности привлекает внимание как соединение, перспективное для применения в качестве биологически активной добавки, а в ряде случаев и лекарственного средства.

Пектиновые вещества - это группа высокомолекулярных полисахаридов, входящие в состав клеточных стенок и межклеточного вещества высших растений. Максимальное количество пектинов содержится в плодах и корнеплодах. В пищевой промышленности пектины получают из яблочного жмыха, свеклы, корзинок подсолнечника или кожуры цитрусовых.

Первичными блоками полимерной цепочки пектинов являются молекулы D-галактуроновой кислоты, которые соединены друг с другом $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -связью. Образованные таким образом цепочки насчитывают десятки тысяч галактуроновых блоков. Но коммерческие пектины имеют молекулярную массу примерно 80000, что соответствует приблизительно 400 остаткам галактуроновой кислоты [Pilnik, Rombouts, 1985].

Различают высокоэтерифицированные (высокометоксилированные) и низкоэтерифицированные (низкометоксилированные) пектины. Метоксилированным пектин считается в том случае, когда карбоксильные группы молекул этерифицированы метиловым спиртом. Чем больше таких групп в полимерной цепочке пектина, тем выше степень этерификации, или метоксилирования, и наоборот. Высокометоксилированные пектины (степень этерификации более 50%, обычно от 60 до 80%) применяют в качестве студнеобразующих веществ в производстве мармелада, пастилы, желе, джемов, соков, майонеза, рыбных кон-

сервов. Низкометоксилированные пектины (степень этерификации менее 50%, обычно 30-40%) применяются при изготовлении студней и овощных желе. Применение пектинов в качестве пищевых добавок разрешено во всех странах [Булдаков, 1996].

Схема строения пектинов приведена на рисунке 2.1.

А - это линейная формула D-галактуроновой кислоты.

Б - галактуроновая кислота изображена в виде циклической (точнее гетероциклической) молекулы; такая структура носит название пиранозное (или пирановое) кольцо.

В - полимерная цепочка высокоэтерифицированного пектина со степенью этерификации 75% (три карбоксильные группы пиранозного кольца из четырех этерифицированы метиловым спиртом).

Г - полимерная цепочка низкоэтерифицированного пектина (все карбоксильные группы свободны).

Д - между блоками галактуроновой кислоты на разных расстояниях друг от друга располагаются молекулы сахара рамнозы. В том месте, где находится рамноза, цепочка пектина изгибается примерно на 90° , а присутствие нескольких молекул рамнозы придает полимерной цепочке зигзагообразный вид.

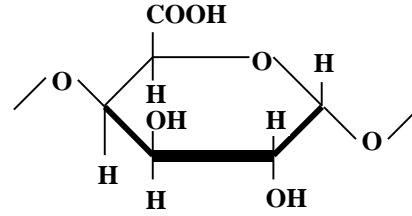
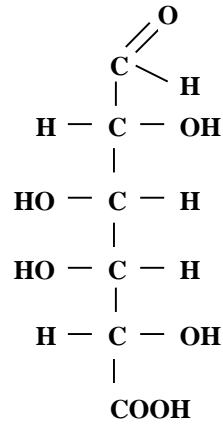
В растворе длинные извитые молекулы пектина образуют клубок нитей (рис. 2.2. А и Б), которые могут располагаться друг от друга на разных расстояниях. Время от времени участки цепочки одной и той же или разных молекул очень близко подходят друг к другу и образуют зоны контакта (на рисунке они обозначены квадратами из точек).

На рисунке 2.2 В - элементарная ячейка зоны контакта. Следует обратить внимание на то, что галактуроновая кислота на самом деле имеет форму не кольца, а кресла, так как углы между валентностями атомов углерода равны 120° . Четыре таких кресла, по два из двух цепочек, и один атом металла (например, кальция) и образуют элементарную ячейку зоны контакта.

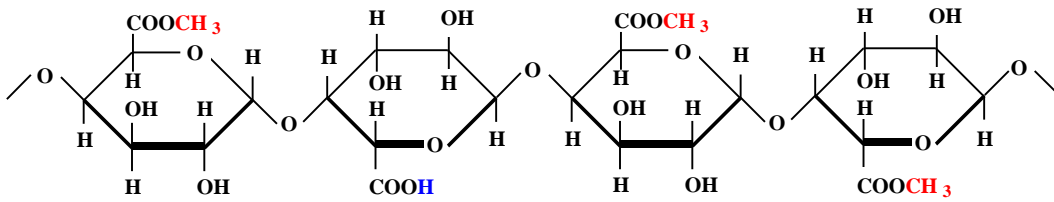
Между атомом металла (на рисунке – темный шарик) и кислородными атомами пиранозных циклов образуются водородные связи, а между атомом металла и карбоксильными группами - ионные связи.

Элементарная ячейка, изображенная на рисунке 2.2 под буквами «Б» и «В», в литературе получила название модель «egg-box» («упаковка для яиц»), которая была предложена для объяснения механизма образования геля, в частности пектинового геля. И эта же

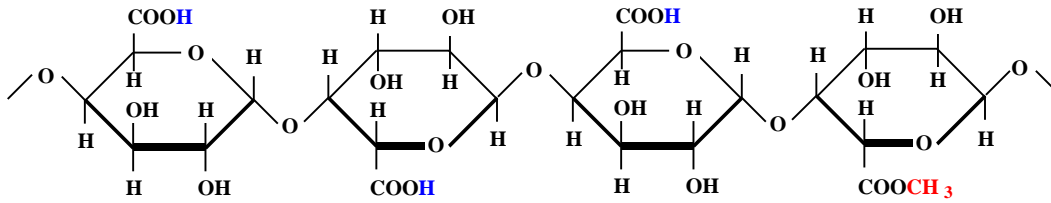
А – галактуроновая кислота



Б – циклическая молекула галактуроновой кислоты



В – высокоэтерифицированный пектин



Г – низкоэтерифицированный пектин

Д – полимерная цепь пектина

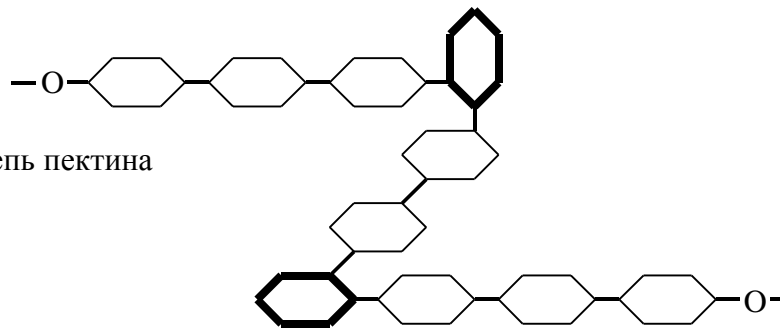


Рис. 2.1. Схема строения пектина.

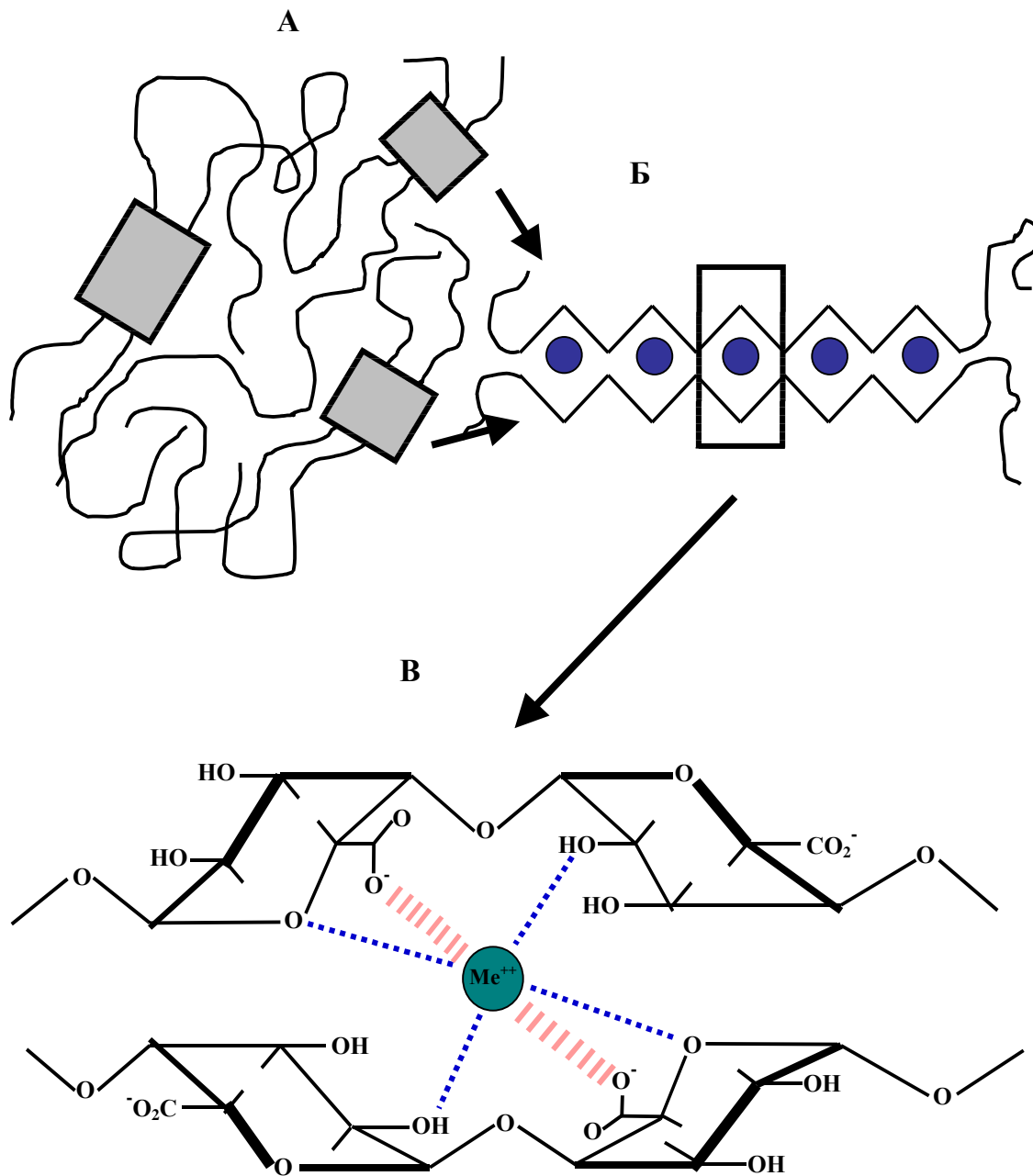


Рис. 2.2. Схема “egg-box” модели пектинового геля: А, Б – зоны контакта между полимерными молекулами пектинов, В – элементарная ячейка зоны контакта. Штрихами показаны ионные связи между карбоксильными группами и ионом металла; стрелками показаны водородные связи между кислородными атомами пиранозных циклов и ионом металла.

модель объясняет способность пектинов связывать молекулы металлов двух и большей валентности. Таким образом, чтобы образовался хотя бы один элементарный контакт при наличии в среде ионов металла нужны четыре молекулы галактуроной кислоты, при этом все карбоксильные группы в этих молекулах должны быть свободными, то есть не занятыми метиловым радикалом. Чем больше карбоксильных групп присоединили с помощью эфирной связи метиловую группу, то есть чем больше степень этерификации полимерной молекулы пектина, тем меньше вероятность образования элементарной зоны контакта между цепями пектина и тем меньше способность пектина связывать металлы и радионуклиды. Ниже мы остановимся на связи степени этерификации пектиновой молекулы с его фармакологической активностью.

В последние годы неуклонно растет интерес к физиологическим и фармакологическим свойствам пектинов и их применению как фармацевтических средств. Вероятно, первый эффект, который оказывает пектин после приема, связан с изменением вязкости содержимого желудка и кишечника и, как следствие, замедлением желудочно-кишечного транзита. Эти эффекты далее влияют на абсорбцию пищевых сахаров и липидов и уменьшают биодоступность микроэлементов и некоторых других компонентов химуса. После прохождения по тонкой кишке пектины ферментируются в толстой кишке анаэробными бактериями в короткоцепочные жирные кислоты. В толстой кишке следствием наличия пектина и продуктов его бактериальной деградации являются увеличение объема стула, ускоренный транзит по толстой кишке и повышенное образование кишечных газов; при этом, благодаря сильной водоудерживающей способности пектины увеличивают содержание воды в стуле [Plaami, 1997].

Как и большинство высокомолекулярных полисахаридов пектины способны образовывать гель на поверхности слизистой желудка и кишечника и благодаря этому оказывать обволакивающее и защитное действие, предохраняя слизистые оболочки от раздражающего влияния агрессивных факторов. Препарат пронутрин, представляющий собой пектин-лецитиновый комплекс, был исследован на лошадях, страдающих желудочными расстройствами, такими как эрозии слизистой и язвы желудка. В дозе 300 г в день препарат не вызывал побочных эффектов и за 10 дней оказал высоко достоверное лечебное действие,

проявляющееся в редукции или исчезновении эрозий и язв [Venner et al., 1999].

Продукты кишечной ферментации пектина – это $C_1 - C_6$ - монокарбоновые кислоты, в том числе $C_2 - C_4$ - кислоты: уксусная, пропионовая и масляная, соотношение между которыми зависит от состава анаэробной флоры и рН содержимого кишки. Считается, что некоторые белки и аминокислоты также ферментируются в толстой кишке человека с образованием разветвленных короткоцепочных жирных кислот, аммиака и фенола. В процессе ферментации в толстой кишке образуются метан и водород, которые экскретируются с выдыхаемым воздухом и кишечными газами или метаболизируются бактериями. Общая экскреция водорода с выдыхаемым воздухом на уровне плато составляет 200 мл в день, а избыточная продукция водорода в толстой кишке приводит к метеоризму. Чистая продукция водорода из медленно ферментируемых субстратов, таких как пищевые волокна, выше, чем таковая из быстро ферментируемых сахаров [Christl et al., 1992]. Диарея, вызванная углеводами, имеет место в том случае, когда количество поступающих углеводов в толстый кишечник превышает его ферментирующую способность [Hammer et al., 1990]. Это часто происходит при применении антибиотиков широкого спектра действия и является следствием подавления бактериальной микрофлоры толстой кишки, что приводит к замедлению именно процессов ферментации и образования карбоновых кислот [Clausen et al., 1991].

У человека короткоцепочные жирные кислоты легко абсорбируются в кишечнике и обеспечивают от 5 до 10% базальной энергетической потребности. Они же являются основными питательными компонентами для клеток слизистой толстой кишки. В отличие от энтероцитов тонкой кишки, которые окисляют глутамин, кетонные тела и глюкозу, эпителиальные клетки выстилки толстой кишки получают энергию за счет окисления жирных кислот в порядке: бутират > пропионат > ацетат [Clausen, Mortensen, 1994]. Зависимость от окисления этих кислот возрастает от восходящей кишки к прямой, что важно для патогенеза некоторых типов колита. За счет стимуляции пролиферации эпителиальных клеток короткоцепочные жирные кислоты обеспечивают заживление поврежденной поверхности кишечника [Thornton, Barbul, 1996]. Слизистая толстой кишки реагирует острым или хроническим воспалением на резкое уменьшение доступности бутирата и в несколько меньшей степени пропионата и ацетата. Поэтому недоста-

точное потребление пищевых волокон приводит к низкой продукции короткоцепочных жирных кислот и обуславливает высокую частоту встречаемости расстройств толстого кишечника. Включение в диету дополнительных количеств полисахаридов, в том числе пектинов, оказывает благоприятный лечебный эффект [Soergel, 1994; Scheppach, 1994]. Показано также, что короткоцепочные жирные кислоты улучшают микроциркуляцию в стенке толстой кишки и усиливают моторную функцию кишечника, ограничивая тем самым обсеменение тонкой кишки рефлюксирующим содержимым толстой кишки [Kamath et al., 1988]. В опытах с экспериментальным колитом, вызванным энтеральным введением раствора сульфатированного декстрана натрия, пектин в количестве 2,5% от суточного рациона вызывал достоверное увеличение высоты ворсинок и глубины крипт тонкой кишки. Этот эффект коррелировал с достоверным увеличением концентрации энтероглюкагона в плазме. Предварительное введение бутирата натрия блокировало развитие декстранового колита. Кроме того, в условиях *in vitro* бутират натрия дозо-зависимым образом ингибировал секрецию интерлейкина-8 клетками HT-29 (линия эпителиальных клеток кишечника человека), вызываемую α -фактором некроза опухолей (tumor necrosis factor- α) [Andoh et al., 1999]. Эти эксперименты доказали, что бутират, один из основных метаболитов пектина, оказывает мощное противовоспалительное действие, подтверждая тот факт, что пектины могут играть важную роль в регуляции нормальных и патологических процессов в кишечнике. Пектин стимулировал также синтез полиаминов (путресцина, спермидина и кадаверина) микрофлорой кишечника у крыс [Noack et al., 1998]. Вместе с гидроокисью алюминия и окисью магния пектин можно использовать в лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки [Thakur et al., 1997].

Показано, что пектины обладают регулирующим эффектом на иммунную систему кишечника. В экспериментах на крысах они достоверно повышали уровень γ -интерферона в лимфоцитах мезентериального лимфоузла и иммуноглобулинов E, A, G и M в сыворотке крови [Lim et al., 1998], а также стимулировали лизосомальную активность периферических фагоцитов [Purov et al., 1999].

Клинические наблюдения на больных с язвой двенадцатиперстной кишки показали, что препарат “коллоидальный висмут пектин” был также эффективен, как “коллоидальный висмут субцитрат”, в ле-

чении *Helicobacter pylori*-позитивной дуоденальной язвы [Nie et al., 1999].

С образованием монокарбоновых кислот связывают и защитный эффект пищевых волокон в отношении рака толстой кишки. Об этом свидетельствуют некоторые экспериментальные данные. Показано, что бутират индуцирует дифференциацию и апоптоз (запрограммированная гибель клетки) карциномных клеток толстой кишки [Heerdt et al., 1994]. Ацетат и пропионат также вызывают апоптоз в физиологических концентрациях, но из трех кислот бутират оказывает более выраженное антинеопластическое действие [Hague et al., 1993, 1995]. Вклад в противоопухолевое действия короткоцепочных жирных кислот, по-видимому, вносит и их способность снижать рН содержимого толстой кишки, что приводит, во-первых, к ингибированию бактериальной трансформации первичных желчных кислот во вторичные [Nagengast et al., 1988; Christl et al., 1995], оказывающих цитотоксическое действие, а, во-вторых, к уменьшению растворимости этих кислот [Rafter et al., 1986].

Определенную сложность в интерпретации роли пищевых волокон в канцерогенезе толстой кишки вызывает факт, что повышенный бактериальный рост в присутствии ферментируемых углеводов может оказать влияние на активность потенциально опасных ферментов, таких как β -глюкуронидаза и глюкозидаза, способствующих образованию токсических или канцерогенных метаболитов. Так, активность β -глюкозидазы, превращающей глюкозидазы в токсические агликоны, повышается в фекалиях при потреблении овсяных отрубей и гуаровой камеди, но не пшеничных отрубей [McIntyre et al., 1991]. В то же время, пшеничные и овсяные отруби подавляли активность нитроредуктазы и азоредуктазы [Reddy et al., 1992], осуществляющих редукцию нитро- и азовеществ в ароматические амины, которые вместе с высоко реактивными интермедиатами рассматриваются как канцерогены. Больше того, изменения в продукции аммония вследствие активации ферментации могут быть связаны с влиянием пищевых волокон на рак. Углеводная ферментация в толстой кишке отвлекает аммоний, потенциальный опухолевый промоутер, в бактериальный белковый синтез, и в этом отношении особенно эффективен резистентный (негидролизуемый) крахмал, уменьшающий концентрацию аммония в просвете толстой кишки [Clinton et al., 1988].

Ряд исследований показывает, что некоторые экспериментальные опухолевые промоутеры, такие как желчные кислоты, проявляют свои эффекты за счет активации клеточной протеинкиназы С, которая в свою очередь индуцируется диацилглицерином. Последний в толстой кишке образуется в результате неполного переваривания пищевых жиров, распада отслаивающихся мембран эпителиальных клеток и при взаимодействии специфических бактерий с пищевыми липидами и желчными кислотами. Предполагают, что образующиеся в просвете диацилглицерины абсорбируются клетками толстой кишки, активируют протеинкиназу С и таким образом оказываются вовлеченными в кишечный канцерогенез [Friedman et al., 1989; Morotomi et al., 1990]. Показано, что в отличие от кукурузных отрубей, пшеничные отруби достоверно уменьшают концентрацию фекальных диацилглицеринов, в состав которых входят лауриновая, пальмитиновая, стеариновая, миристиновая и линолевая кислоты. Овсяные отруби уменьшали фекальную концентрацию диацилглицеринов, содержащих стеариновую кислоту, но увеличивали концентрацию диацилглицеринов, содержащих линолевою кислоту [Reddy et al., 1994]. На этом основании было сделано предположение, что модулирующий эффект пищевых волокон на жирнокислотный состав диацилглицеринов зависит от типа волокон, числа видов и ферментной активности бактериальной флоры, а качественный состав жирных кислот диацилглицеринов и, возможно, их способность к мембранной солюбилизации определяют участие диацилглицеринов в канцерогенезе [Smart et al., 1986; Reddy et al., 1994]. Обнаружено, например, что s-1,2-дидеканоилглицерин, sn-1,2-диоктаноилглицерин и sn-1,2-диолеилглицерин индуцируют биохимические изменения, связанные с опухолевой стимуляцией в эпидермисе мышей, в то время как sn-1-олеил-2-ацетилглицерин, 1,3-дидеканоилглицерин и rac-1-монодеканоилглицерин оказывают слабый эффект [Smart et al., 1986]. О важности жирнокислотного состава свидетельствует тот факт, что диацилглицерины с остатком олеиновой кислоты (C_{18:1}) были среди самых активных стимуляторов аденоматозного митогенеза, а замена даже одного остатка жирной кислоты остатком кислоты (C_{18:0}) ослабляла или подавляла эту активность [Friedman et al., 1989].

Таким образом, если обобщить экспериментальные работы, посвященные проблеме профилактики рака толстой кишки, то создается впечатление, что плохо растворимые пищевые волокна, такие как

пшеничные отруби и целлюлоза, проявляют тенденцию к ингибированию опухолевого генеза [Wilson et al., 1977; Barbolt, Abraham, 1978, 1980; Freeman et al., 1978, 1980; Trudel et al., 1983; Heitman et al., 1989], а хорошо растворимые высокоферментируемые волокна, такие как гуаровая камедь, пектины, овсяные отруби, агар и каррагинаны, не в состоянии противодействовать кишечному канцерогенезу [Watanabe et al., 1978; Bauer et al., 1979; Glauert et al., 1981; Arakawa et al., 1986; Jacobs, Lupton, 1986; Harris, Ferguson, 1999]. Вместе с тем, эпидемиологические исследования подтверждают гипотезу, что практически все пищевые волокна, но особенно их нерастворимые формы, могут защищать от рака толстой кишки [Trock et al. 1990; Freudenheim et al., 1990; Howe et al., 1992].

Что касается пектина, то имеющиеся данные носят противоречивый характер. В ряде работ показано, что добавка пектина либо не влияла на индуцированный канцерогенез в толстой кишке, либо активировала его [Jacobs, Lupton, 1986; Bauer et al., 1981; Freeman et al., 1980], в других исследованиях пектин, наоборот, оказывал протективное действие, в частности, снижал относительное количество крыс с аденокарциномами, вызванными диметилгидразином [Watanabe et al., 1979; Heitman et al., 1992]. При этом достоверные изменения относились к нисходящему отделу толстой кишки [Heitman et al., 1992]. Более поздние работы, нацеленные на расшифровку механизмов защитного действия полисахаридов в отношении опухолей толстой кишки, показали, что композиция короткоцепочных жирных кислот пищевого пектина, пшеничных и овсяных отрубей подавляет клеточный рост карциномы толстой кишки человека U4 за счет индукции образования ингибиторов циклин-регулируемой киназы p21cip1 и p27kip1, а не beta1-трансформирующего фактора роста. При этом максимальный эффект был получен от композиции кислот, образующихся при ферментации пшеничных отрубей. Эффект короткоцепочных жирных кислот, источником которых являлся пектин, также был высоко достоверен [Wang, Friedman, 1998]. На модели химического канцерогенеза показано, что длительный прием пектина подавляет экспрессию lambda-протеинкиназы C в толстой кишке крыс, индуцированную азоксиметаном [Jiang et al., 1997], и ингибирует beta-глюкуронидазную активность в слепой кишке, также вызванную азоксиметаном [Rao et al., 1998]. Выраженный дозозависимый антимуtagenный эффект был обнаружен у

различных пектинов и пектиноподобных рамногалактуронанов против одного из мощных мутагенов нитропирена, при этом предполагалось, что полисахариды непосредственно взаимодействуют с клетками кишечника и защищают их от мутагенных атак [Hensel, Meier, 1999]. Антимутагенная активность пектина была обнаружена и на других моделях [Higashimoto et al., 1998]. Больше того, диета, содержащая пектин, ингибировала у крыс рост злокачественных клеток даже молочной железы линий TLT и EMT6 [Taper, Roberfroid, 1999]. Несмотря на довольно большое количество опубликованных работ, посвященных профилактическому действию неперевариваемых углеводов в отношении канцерогенеза, нам представляется, что пока мы находимся только в начале пути, который приведет исследователей к пониманию механизмов защитной роли пищевых волокон по крайней мере в возникновении злокачественных опухолей толстой кишки.

Большой интерес представляют работы, посвященные липид-нормализующим свойствам пектинов. Уже первые экспериментальные работы, выполненные на животных, показали, что из исследованных пищевых волокон таких, как гумми арабик, целлюлоза, пшеничные отруби, каррагинаны и другие, пектин в количестве 5-7% от суточного рациона проявлял самый сильный гипохолестеринемический эффект, а также снижал уровень холестерина в печени; у пшеничных отрубей и целлюлозы этот эффект чаще был не достоверным [Leveille, Sauberlich, 1966; Tsai et al., 1976]. Описанный эффект сопровождался уменьшением абсорбции холестерина и желчных кислот [Kelley, Tsai, 1978], активацией липогенеза в печени [Leveille, Sauberlich, 1966; Rolandelli et al., 1989] и увеличением фекальной экскреции жира [Southgate, 1986]. В последующие годы гипохолестеринемическое действие пектина в экспериментах на крысах или морских свинках, находившихся на жировой диете, было продемонстрировано неоднократно [Kritchevsky, 1978; Kritchevsky, Story, 1978, 1993], и исследования стали концентрироваться на выяснении механизма этого эффекта и значении физико-химических свойств полисахарида [Fernandez, 1995; Arjmandi et al., 1992; Evans et al., 1992; Anderson et al., 1994].

Прежде всего оценивалась роль молекулярной массы, вязкости и степени этерификации пектинов в их гипополипидемическом действии. Экспериментальные исследования свидетельствовали, что эффект снижения уровня холестерина в плазме и печени и повышения экскреции желчных кислот и нейтральных стероидов более выражен у высоко-

ковязких образцов пектина по сравнению с образцами пектина низкой вязкости [Mokady, 1973; Terpstra et al., 1998], у высокомолекулярных образцов по сравнению с низкомолекулярными, у высокоэтерифицированных пектинов по сравнению с низкоэтерифицированными [Yamaguchi et al., 1995; Choi et al., 1998]. Физико-химические свойства полисахаридов влияют и на их взаимодействие с желчными кислотами в кишечнике, которое, как показано, снижается с уменьшением степени этерификации пектина [Dongowski, 1995]. Пектин с молекулярной массой 185000, полученный путем ферментации из пектина с молекулярной массой 750000, еще сохранял гипохолестеринемический эффект. Дальнейшее уменьшение молекулярной массы до 66000 приводило к потере гипохолестеринемического эффекта, хотя и эта фракция была способна препятствовать жировой инфильтрации печени крыс, находившихся на атерогенной диете [Yamaguchi et al., 1994, 1995]. Было показано, что уменьшение концентрации сывороточного и печеночного холестерина у крыс сопровождается повышением активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы (ключевого фермента биосинтеза холестерина) и холестерин-7 α -гидроксилазы (фермента, регулирующего образование желчных кислот из холестерина) в гепатоцитах и увеличением фекальной экскреции желчных кислот. При этом секреция самой желчи, также как и концентрация желчных кислот и холестерина в ней остаются на уровне контрольных значений [Garcia-Diez et al., 1996; Gonzalez et al., 1998]. Повышение активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы при потреблении пектина происходило и у интактных крыс, находящихся на обычной (неатерогенной) диете [Levrat et al., 1993]. Показано повышение фекальной экскреции и холестерина при потреблении яблочного и апельсинового пектина [Gonzalez et al., 1998].

У морских свинок, находившихся на атерогенной диете, пектин уменьшал концентрацию аполипротеина В в плазме и эфиры холестерина в печени, в среднем на 45% увеличивал количество печеночных рецепторов аполипротеина В/Е и вдвое усиливал распад липопротеидов низкой плотности [Vergara-Jimenez et al., 1998]. Напомним, что на долю аполипротеина В в ЛПНП приходится 96-98% общей массы белка. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные позволяют рассматривать несколько механизмов гипополипидемического действия растворимых полисахаридов в целом и, в частности, пектинов.

Во-первых, они связывают желчные кислоты, что приводит к уменьшению пула желчных кислот в просвете кишечника и снижению уровня сывороточного холестерина вследствие замедления его абсорбции и использования холестерина для синтеза *de novo* желчных кислот в печени [Turner et al., 1990; Tietyen et al., 1995; Stark et al., 1996; Kritchevsky, 1995].

Повышение вязкости содержимого кишечника также предлагается в качестве механизма усиления фекальной экскреции желчных кислот [Fernandez et al., 1994, 1995; Moundras et al., 1994; Topping, 1994]. Кроме того, похоже, что пищевые волокна слабее связывают гидрофильные желчные кислоты, в связи с чем в плазме увеличивается относительное содержание гидрофобных желчных кислот, которые сильнее, чем гидрофильные кислоты, ингибируют активность холестерин-7 α -гидроксилазы в печени [Matheson, Story, 1994; Matheson et al., 1995].

Во-вторых, в результате ферментации полисахаридов микрофлорой толстой кишки образуются короткоцепочные жирные кислоты, такие как уксусная и масляная кислоты [Berggren et al., 1993], которые обладают физиологической активностью и могут участвовать в регуляции жирового обмена. В экспериментах на крысах, находившихся на высокосахарозной атерогенной диете, пектин в количестве 5% суточного рациона через 8 недель повышал в содержимом кишечника уровень пропионовой кислоты в среднем в 2,4 раза, уксусной – в 2 раза и масляной – в 2,5 раза, снижал уровень общего холестерина в плазме и холестерин-ЛПНП в 1,5 раза [Kishimoto et al., 1995]. Из короткоцепочных жирных кислот большее внимание уделяется пропионовой кислоте, которая, как известно, после абсорбции метаболизируется в печени [Moundras et al., 1994], а введение крысам вместе с пищей этой кислоты приводит к снижению сывороточного и печеночного холестерина [Chen et al., 1984]. Экспериментально показано, что пропионовая и уксусная кислоты способны ингибировать синтез холестерина в печени животных [Beunen et al., 1982; Moundras et al., 1995].

В-третьих, гиполипидемический эффект пектинов связывают с ускорением катаболизма ЛПНП [Fernandez et al., 1990, 1992].

Кроме выраженного снижения уровня холестерина-ЛПНП пектин достоверно уменьшал содержание в плазме сфингомиелина-ЛПНП, увеличивал количество сфингомиелина в липопротеидах высокой плотности, не изменял активность ферментов синтеза сфингомие-

лина, но заметно активировал лизосомальную и мембранную сфингомиелиназу [Bladergroen et al., 1999].

При введении высокоэтерифицированного пектина одновременно со снижением в сыворотке уровня общего холестерина и триглицеридов в селезенке и лимфоцитах мезентериальных лимфоузлов обнаруживали активацию продукции IgA; этот эффект проявлялся только в опытах на животных и отсутствовал в опытах *in vitro* [Yamada et al., 1999].

Интересно, что никакого влияния на уровень общего холестерина в крови и фекальную экскрецию нейтральных стеролов и желчных кислот пектин и гуаровая камедь не оказывают у золотистых хомячков, у которых в силу особенностей анатомии желудочно-кишечного тракта деградация пищевых волокон начинается в преджелудке [Trautwein et al., 1998a, b]. Но эти данные скорее подтверждают предложенные ранее механизмы действия пектина.

Результаты клинических наблюдений подтверждают экспериментально установленные закономерности о способности пектиновых веществ снижать уровень холестерина в крови [Jenkins et al., 1975; Kay, Truswell, 1977; Stasse-Wolthuis et al., 1980; Truswell, 1995]. В 1994 г. был опубликован интересный обзор, в котором были обобщены научные статьи, вышедшие из печати в течение 1992 г., посвященные результатам клинических испытаний растворимых пищевых волокон и их влиянию на сывороточные липиды. Достоверный гипохолестеринемический эффект был показан в 68 работах из 77. Этот эффект оказывали прежде всего пектины и гуаровая камедь и в меньшей степени овсяные отруби, овсяная мука и ряд растительных продуктов [Glore et al., 1994]. В отличие от существовавшего до этого мнения о том, что начальный сывороточный уровень холестерина влияет на его реакцию на пищевые волокна, данные обзора показали, что среднее снижение общего холестерина у пациентов с начальной гиперхолестеринемией составило 10,9%, а у пациентов с нормохолестеринемией – 10,6%. Среднее снижение ЛПНП было уже достоверно более выраженным у пациентов с гиперхолестеринемией. В то же время уровень холестерина ЛПВП достоверно не изменялся в 75%, а уровень триглицеридов – в 50% цитируемых работ.

Отметим результаты самых последних исследований. В Харборвьюском медицинском центре (Сиэтл) были отобраны пациенты с умеренной гиперхолестеринемией (холестерин-ЛПНП 3,37-4,92

ммоль/л), которые получали 20 г в день пищевую добавку, состоящую из пектина, гуаровой камеди, волокон кукурузы, сои и гороха, на протяжении 51 недели. Через 15 недель наблюдали достоверное снижение холестерина-ЛПНП (на 12,1%), общего холестерина (на 8,5%) и отношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП (на 9,4%). Не изменялся уровень холестерина-ЛПВП и триглицеридов, а также железа, витаминов А и Е. Такие же результаты сохранялись на протяжении последующих 36 недель [Knorr et al., 1999].

В Школе общественного здоровья Бостона исследовали эффекты растворимых пищевых волокон с пектином в дозе 2-10 г в день и обнаружили незначительное, но достоверное уменьшение содержания холестерина и ЛПНП, а уровень триглицеридов и ЛПВП не изменялся [Brown et al., 1999]. Таким образом, преобладающее количество экспериментальных данных и клинических наблюдений свидетельствует о благоприятном действии пектиновых веществ на липидный обмен, в то время как нерастворимые волокна, такие как пшеничные отруби или целлюлоза, мало эффективны в качестве холестерин-снижающих агентов. Вместе с другими растворимыми пищевыми волокнами пектины начинают играть ведущую роль в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний у гиперхолестеринемических субъектов.

Были проведены также исследования на здоровых мужчинах и женщинах, принимавших пектин по 5, 10, 15 или 20 г вместе с апельсиновым соком, после чего в течение 4-х часов оценивали состояние насыщения с помощью визуальной аналоговой шкале. Был сделан вывод, что пектин в дозах не менее 5 г, смешанный с соком, повышает насыщение и в связи с этим может быть рекомендован для применения в программах по уменьшению избыточной массы [Tiwarly et al., 1997].

Клинические наблюдения показывают, что у диабетических больных пищевой пектин снижает скорость нарастания глюкозы в крови после приема пищи, при этом уровень плазменного иммунореактивного инсулина не изменяется [Monnier et al., 1978]. Экспериментальные исследования наводят на мысль, что гипогликемический эффект более выражен у низкомолекулярных пектинов по сравнению с высокомолекулярными фракциями [Choi et al., 1998]. Высокой водосвязывающей способностью пектинов, гумми и β -гликанов и вследствие этого повышением вязкости кишечного содержимого объясняют их гипогликемический эффект при сахарной нагрузке [Blackburn et al., 1984; Ikegami et al., 1990].

В патогенезе осложнений атеросклероза, как известно, большое значение принадлежит состоянию свертывающих систем крови. Предполагается, что не только концентрация фибриногена, но состояние фибриновой сети вносит вклад в риск сердечно-сосудистых осложнений. Наблюдения, проведенные на добровольцах с гиперлипидемией, показали, что прием пектина по 15 г в день в течение 4 недель приводит к изменению качественных характеристик фибриновой сети: она становилась более проницаемой, менее прочной при растяжении и более лизируемой. Поэтому пектиновая добавка была рекомендована для применения при лечении или предупреждении клинических проявлений, обусловленных повышенным уровнем общего холестерина и плазменного фибриногена [Veldman et al., 1999].

Обобщая работы по липиднормализующим свойствам пектинов, мы хотели бы обратить внимание на тот факт, что, как и другие пищевые волокна, пектины оказывают умеренный гипохолестеринемический эффект, заметно уступающий аналогичному эффекту современных лекарственных препаратов, таким как симвастатин, клофибрат и другим. Но в отличие от «классических» гипохолестеринемических средств, механизм действия которых связан с ингибированием синтеза холестерина в печени, пектины, наоборот, снижают уровень холестерина в крови и активируют ферменты синтеза холестерина. И пектины и пищевые волокна при длительном применении не проявляют побочных эффектов, которые характерны для многих гипохолестеринемических лекарственных средств. На наш взгляд, неплохой результат можно достичь от совместного применения липиднормализующих лекарств и энтеросорбентов.

Как мы уже упоминали, одним из важных свойств пектинов является их способность связывать и выводить из организма тяжелые металлы, радионуклиды и другие токсические соединения. Еще в 1953 г. Мак Доналд и соавторы [MacDonald et al., 1953], исследуя эффективность разных комплексообразователей, таких как CaNa_2 -ЭДТУ, казеиновый гидролизат, пектин, глюкуронолактон, оксиполижелатин, тиосульфат натрия и другие, в отношении связывания и выведения из организма тяжелых металлов, обнаружили, что наибольший эффект был характерен для пектина, CaNa_2 -ЭДТУ и казеингидролизата. В нашей стране в 1956-1959 гг. Во Всесоюзном научно-исследовательском институте кондитерской промышленности и Институте гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР проводились исследования по воз-

возможности использования пектина как агента, обладающего способностью взаимодействовать с металлами с целью связывания и выведения их из организма. На модели острой свинцовой интоксикации лабораторных животных было показано, что после введения азотнокислого свинца per os в дозе 200 мг/кг массы в первые 3 дня погибает 40% крыс, на 4-6 дни – 10%, на 7-10 дни – 30%. При одновременном введении соли свинца в той же дозе и пектина в дозе 250 мг/кг в первые 3 дня погибали 10%, на 4-6 дни – 40%, на 7-10 дни – 30% животных. При введении пектина в дозе 500 мг/кг в указанные сроки погибали 10%, 10% и 60% животных соответственно. Таким образом, даже при такой жестком воздействии интоксиканта пектин оказал заметный эффект, выразившийся в сдвиге сроков гибели экспериментальных животных [Архипова и др., 1961]. Эффект пектина мог бы быть значительно сильнее, если бы авторам удалось ввести большую дозу пектина. На модели хронического отравления солями свинца, доза которого составляла 60 мг/кг, показателями свинцовой интоксикации служили изменения в крови. Картина крови характеризовалась значительной базофильной зернистостью эритроцитов, ретикулоцитозом и снижением уровня гемоглобина. У морских свинок, получавших пектин, изменения в крови имели место, но были менее выражены, чем в группе животных, получавших только азотнокислый свинец. Тогда же было установлено, что пектин усиливает выведение свинца главным образом через кишечник и препятствует увеличению содержания металла в костях и печени. Авторы этих экспериментов пришли к выводу, что применение пектина с профилактической целью оправдано и целесообразно. Они же отметили преимущества пектина перед другими средствами, заключающиеся в том, что пектин безвреден и его можно применять в виде обычных пищевых продуктов.

Эксперименты с острой пероральной и хронической ингаляционной ртутной интоксикацией показали, что пектин также оказывает положительное воздействие, оцененное как по выживаемости животных, так и по изучению динамики массы тела и внутренних органов, уровню гемоглобина в крови, содержанию белка и сульфгидрильных групп в сыворотке и на основании прямого определения ртути в органах, моче и фекалиях [Архипова и др., 1961; Лескова и др., 1971]. Пищевой пектин был рекомендован для применения в качестве комплексона и при интоксикации кобальтом [Беззубов, Хатина, 1959].

Нами были проведены сравнительные исследования для оценки сорбционных свойств различных препаратов, рекомендованных для выведения тяжелых металлов из организма. Были выбраны следующие препараты: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), активированный уголь, полифепан, сплат, энтеросорб, морская капуста, альгинат кальция, низкоэтерифицированный пектин (степень этерификации около 1%). Эксперименты проводили *in vitro* следующим образом. В пробирку вносили ацетат свинца или сульфат меди в конечной концентрации 10 мг/мл и в такой же концентрации исследуемые сорбенты. Через 1 час инкубации при постоянном встряхивании сорбенты осаждали центрифугированием или удаляли фильтрованием и в надосадочной жидкости определяли содержание металлов с помощью атомно-адсорбционного метода. Количество сорбированного металла вычисляли как разность между первоначальной и конечной концентрациями металла в растворе и выражали в мг/г сорбента. Результаты приведены в таблице 2.1.

Т а б л и ц а 2 . 1

Связывание тяжелых металлов различными сорбентами *in vitro*

Сорбент	Сорбционная емкость <i>in vitro</i> , мг / г сорбента		
	Медь	Свинец	Кадмий
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	29.33 ± 3.67	8.17 ± 1.84	0.56 ± 0.44
Активированный уголь	25.76 ± 4.08	27.6 ± 5.09	4.00 ± 0.65
Полифепан	15.00 ± 3.10	7.15 ± 2.56	3.80 ± 0.27
Сплат	30.70 ± 7.70	20.00 ± 4.30	9.20 ± 1.00
Энтеросорб	5.67 ± 1.02	~ 0	~ 0
Морская капуста	40.10 ± 8.20	29.30 ± 3.40	12.30 ± 3.50
Альгинат кальция	130.30 ± 31.30	341.15 ± 5.32	98.50 ± 5.06
Низкоэтерифицированный пектин (степень этерификации менее 1%)	186.23 ± 7.28	328.35 ± 8.45	119.25 ± 5.04

По уровню сорбции свинца исследованные сорбенты условно можно разделить на три группы: 1-я группа - сорбенты с высокой сорбционной емкостью (пектины, альгинат кальция); 2-я группа - сорбенты со средней сорбционной емкостью (морская капуста, сплат, эн-

теросорб); 3-я группа - сорбенты с низкой сорбционной емкостью (полифепан, активированный уголь, микрокристаллическая целлюлоза). По уровню сорбции меди в 1-ю группу вошли пектин и альгинат кальция, во 2-ю - энтеродез и микрокристаллическая целлюлоза, сплат и морская капуста, в 3-ю - активированный уголь и полифепан.

Особый интерес представляют данные, иллюстрирующие сорбционные свойства пектинов с разной степенью этерификации. Для примера приведем результаты *in vitro* экспериментов по связыванию меди высокоэтерифицированным пектином со степенью этерификации 60% и низкоэтерифицированным пектином со степенью этерификации менее 1%, который является активным компонентом биологически активной добавки полисорбовита-95 (табл. 2.2.).

Т а б л и ц а 2 . 2

Связывание ионов меди пектинами с разной степенью этерификации *in vitro*

Тип пектина	Сорбционная емкость <i>in vitro</i> , мг / г пектина		
	Медь	Свинец	Кадмий
Высокоэтерифицированный пектин (степень этерификации около 60%)	63.53 ± 6.53	54.2 ± 3.12	1.54 ± 0.19
Низкоэтерифицированный пектин (степень этерификации около 1%)	186.23 ± 7.28	328.35 ± 8.45	119.25 ± 5.04

Таким образом, способность связывать ионы меди у низкоэтерифицированного пектина со степенью этерификации около 1% в среднем в 4,5 раза сильнее, чем у высокоэтерифицированного пектина со степенью этерификации около 60%.

Как видно из данных обеих таблиц, из изученных сорбентов самыми эффективными в отношении сорбции тяжелых металлов являются производные урновых кислот: соли альгиновой кислоты (полисахарида из бурых морских водорослей) и низкоэтерифицированный пектин (полученный из высокоэтерифицированного пектина - полисахарида из высших растений). Поэтому препараты на основе альгинатов и пектинов сегодня рассматриваются как одни из самых перспективных потенциальных лекарственных средств, предназначенных для выведения тяжелых металлов и радионуклидов из организма человека [Кайшева и др., 1992]. Учитывая, что энтеросорбция является эффективным и одновременно простым и легко воспроизводимым методом

детоксикации организма [Мамырбаев, Тахтаев, 1990], необходимы, на наш взгляд, более широкие исследования по оценке детоксицирующих возможностей природных биологически активных соединений – пищевых волокон.

Влияние пектинов с различной степенью этерификации на микрофлору толстой кишки исследовали на крысах, подвергнутых воздействию свинца или смеси радиоактивных изотопов плутония и америция в виде азотнокислых солей. Энтеральное введение свинца (2 мг/кг) в течение 14 дней и радиоактивных изотопов (800 и 350 кБк/кг массы через трое суток) в течение 49 дней приводило к резкому снижению содержания кишечных палочек, стафилококков и дрожжей в содержимом толстой кишки, вероятно, за счет прямого токсического действия на микробы. Применение на этом фоне препаратов пектина способствовало восстановлению числа микроорганизмов, при этом максимальный эффект проявлял пектин с низкой степенью этерификации, а у высокоэтерифицированного пектина этот эффект был минимальным. После введения препарата «медетопект» («Санофи», Франция) содержание радиоактивных изотопов в толстой кишке уменьшалось в 35 раз и составляло 0,4% от введенной активности, в то время как у животных, не получавших препарат, в кишечнике содержалось 14% от введенной активности. Наибольший эффект препараты пектина оказывали по отношению к радиочувствительным микробам, таким как кишечная палочка и стафилококки [Иванов и др., 1997]. Авторы приведенной работы связывают детоксицирующие эффекты пектинов с их способностью ускорять эвакуацию каловых масс из кишечника, вместе с которыми выходят и радиоактивные изотопы.

Следует еще раз подчеркнуть, что авария на Чернобыльской АЭС, с одной стороны, показала неготовность практической медицины к ликвидации последствий массового заражения населения радиоактивным загрязнением, а с другой – выдвинула ряд научных и практических задач, связанных с поиском и разработкой средств, способствующих предотвращению поступления радионуклидов в организм человека, особенно на загрязненных территориях. Употребляя продукты питания, загрязненные радиоактивными веществами, люди подвергают свой организм внутреннему облучению, и именно эти группы населения нуждаются в проведении мероприятий по снижению накопления таких изотопов во внутренних органах. В настоящее время имеются сорбенты, предназначенные для предотвращения поступления радио-

нуклидов в организм человека или снижающих их уровень, такие как активированные угли СКН, КАУ, препараты целлюлозы, ферроцианид калия, берлинская лазурь, фосфаты кальция и др. Однако считается, что у этих препаратов декорпорирующее действие ограничено. Более актуальным представляется создание препаратов и пищевых добавок, не только блокирующих всасывание радионуклидов, но и способствующих их эффективной декорпорации. В Киевском НИИ гигиены труда и профзаболеваний разработаны рекомендации по использованию различных форм пектина и пектин содержащих продуктов для связывания радиоактивных изотопов. В лаборатории профилактики внутреннего облучения Научного центра радиационной медицины совместно с Киевским технологическим институтом пищевой промышленности разработан пектин-витаминный препарат (ПВП), включающий клетчатку, пектины, витамины Р, РР, В₁, В₂ и С. В экспериментах было показано, что этот препарат эффективно снижает поступление радионуклидов цезия и стронция в организм животных. Рекомендуемая суточная доза для человека составляет 4-6 г [Романенко и др., 1991].

Клинические наблюдения были проведены в Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии и Институте токсикологии Минздрава Российской Федерации. Были обследованы дети в возрасте 7-14 лет с повышенным уровнем ртути в моче, которым была проведена дезинтоксикационная терапия. Уровень ртути в крови этих детей составлял от 2,8 до 56,3 мкг/л. В качестве сорбента использовали яблочный пектин «Classic AU-701». Продолжительность курса энтеросорбции составляла 60 дней. В первые три недели давали по 5 г пектина в сутки, а затем по 2,5 г в сутки. Обследование включало комплекс биохимических, гематологических и иммунологических тестов. Безопасность энтеросорбции с пектином оценивали по содержанию эссенциальных элементов в пробах с нагрузкой и по субъективным показателям, полученным методом анкетирования детей и их родителей.

Влияние пектина на выведение ртути с мочой проявились с 5-го дня лечения, и наиболее выраженные изменения отмечались у детей с бимодальным типом экскреции. Эти изменения проявлялись постепенным увеличением утреннего максимума и снижением второго пика выведения ртути. К 21-му дню лечения уровень ртути в моче превышал фоновые значения только в утренних порциях мочи. В первые 10

дней лечения экскреция ртути увеличилась в 1,8 раза. Достижение фоновых показателей экскреции было отмечено к концу третьей недели у 26% детей. Полного исчезновения ртути в моче к концу лечения удалось добиться у 82,2% детей. На фоне энтеросорбции пектином было отмечено повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, снижение ретикулоцитов, улучшение показателей лейкоцитарной формулы, клеточного и гуморального иммунитета, что свидетельствовало об исчезновении напряжения адаптации и достижения состояния стабильности [Соболев и др., 1999]. Авторы отметили, что под влиянием пектина формировался физиологический тип выделения ртути, который исключает возможность «ртутного обвала» и вторичного поражения мочевыводящих путей, наблюдаемых при хелатной терапии. По окончании энтеросорбции 88,6% детей отметили значительное улучшение состояния, а 56,4% считали себя практически здоровыми. Функциональные нагрузочные пробы позволили установить, что применение пектина в течение 60 дней не вызывает нарушения белкового, жирового и минерального обмена. Регистрируемые биохимические показатели крови оставались в пределах нормы. Не нарушалось всасывание цинка, железа и кальция. Все это свидетельствовало об эффективности применения пектина при меркуриализме и о возможности применения пектиновых препаратов для повышения токсикорезистентности организма при различной химической нагрузке [Соболев и др., 1999].

Пектин проявлял связующую активность даже по отношению к пестицидам, таким как метилазинфос и хлорпрофам [Ta et al., 1999].

Одним из важных свойств пектина, как эффективного энтеросорбента, является способность уменьшать интенсивность синдрома эндогенной интоксикации. Так, при токсических гепатитах под влиянием гепатотропных ядов запускается перекисное окисление липидов, нарушается энергообеспечение клеток печени, возрастает активность лизосомальных гидролаз, что ведет к ухудшению функционального состояния печени, ее способности к биотрансформации и поступлению в общий кровоток большого количества токсических для организма соединений [Абдуллаев, Каримов, 1989]. Тяжесть клинического течения заболеваний печени также во многом обусловлена уровнем эндогенной интоксикации, развивающейся вследствие цитолиза печеночной паренхимы и накопления в организме продуктов метаболизма, усугубляющих печеночную недостаточность.

Среди основных методов лечения больных с поражением печени, сопровождающимся симптомами печеночной недостаточности, важное место занимают те или иные способы удаления из организма токсических продуктов. Это способствует разгрузке клеток печени от избытка токсинов и метаболитов, облегчает течение основного заболевания и, в конечном счете, ведет к более быстрому выздоровлению. Наряду с гемосорбцией в клинической гепатологии все большее внимание уделяется энтеросорбции, имеющей определенные преимущества перед экстракорпоральными методами детоксикации [Хотимченко, Кропотов, 1999].

Эффективность некрахмальных полисахаридов была изучена на мышах с экспериментальным тетрахлорметановым гепатитом. Результаты показали, что альгинат кальция, два низкометоксилированных пектина (один со степенью этерификации около 50%, второй со степенью этерификации менее 5%), фукоидан и хитозан, но не лябда- и каппа-каррагинаны, оказывают нормализующий эффект на показатели общих липидов, гликогена, малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в печени, а также общих липидов и активности аланинаминотрансферазы в крови животных с токсическим гепатитом [Хотимченко и др., 2000].

В эксперименте удалось показать, что пектины, в частности, свекловичный и ревеневый оказывают не только лечебный, но профилактический эффект. Эта гепатопротекторная активность была прямо пропорциональна степени этерификации и обратно пропорциональна молекулярной массе пектиновой молекулы [Василенко и др., 1997].

Уменьшение симптомов уремии при интоксикации у больных с хронической почечной недостаточностью при применении энтеросорбции обусловлено, по-видимому, снижением уровня мочевины и креатинина в крови и их выведением через кишечник [Лукичев и др., 1991]. Добавление пектина к рациону также изменяет кинетику мочевины. В клинических исследованиях было показано, что этот полисахарид уменьшает выделение мочевины с мочой и сдвигает экскрецию общего азота от мочи к стулу [Cummingis et al., 1979; Doherty, Jackson, 1992]. Важные клинические исследования были проведены на детях, выздоравливающих после тяжелого истощения, которые вместе с жировой высокоэнергетической диетой получали пектин в количестве около 10 г в день. Оказалось, что прирост массы тела у детей, которые получали пектин, был достоверно меньшим, чем у тех, кто его не по-

лучал, также как и образование мочевины ($0,37 \pm 0,07$ против $0,55 \pm 0,18$ гN/кг/день соответственно). Это действие сложных углеводов рассматривается как благотворное, препятствующее росту образования азотсодержащих метаболитов при высоких потребностях организма в белковой и жировой диетах [Doherty, Jackson, 1992].

Чрезвычайно важными представляются данные об антимикробной активности пектинов. В ряде работ было установлено, что пектины оказывают бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы [Потиевский и др., 1991, 1994], хотя это не обнаружили другие авторы [Nelson et al., 1994]. Более детальные *in vitro* эксперименты показали, что в 4% растворе пектина количество стрептококков (*Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*), синегнойной и спороносной палочек уменьшалось вплоть до полного исчезновения в течение 4 часов, а количество *Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *E. coli* и *Staphylococcus aureus* – в течение 24 часов. Эти данные позволили авторам рассматривать действие пектина как бактерицидное. До 48 часов составлял срок антибактериального действия яблочного пектина на *Salmonella enteritidis* и свекловичного – на *Staphylococcus epidermidis*. В аналогичных условиях представители индигенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (*Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium bifidum*), а также *Candida albicans* сохраняли жизнеспособность. Уменьшение концентрации пектинов в 4-8 раз приводило к ослаблению эффекта к большинству микроорганизмов, хотя в отношении стрептококков, спороносной палочки, *S. sonnei* и *Enterococcus faecalis* он оставался достаточно высоким.

Изучение влияния пектинов на бактериофаги показало, что 4% раствор пектина инактивировал стафилококковый, коли и протейный фаги за 24 часа и не влиял на синегнойный фаг. Концентрации пектина ниже 2% на бактериофаги не влияли.

При изучении влияния пектина на антибиотики было обнаружено, что только в 4% растворе пектинов к 24 часам контакта с калиевой и натриевой солями бензилпенициллина полностью утрачивается их антибактериальная активность. Полусинтетические пенициллины – карбенициллин, оксациллин и клоксациллин – инактивировались частично. Другие исследованные антибиотики – ампициллин, гентамицин, канамицин, ристомицин, доксициклин, линкомицин, цефалотин и цефазолин при контакт с пектином не теряли свою активность. Сорб-

ционная активность пектина в отношении микробных тел и антибиотиков не выявлена [Меньшиков и др., 1997].

Предполагают, что бактерицидное действие пектинов обусловлено, во-первых, закислением среды, вызывающей повреждение структур и белков микробной клетки, и, во-вторых, нарушением адгезии [Запорожец и др., 1991; Потиевский и др., 1994]. Однако в забуференной питательной среде пектин также подавлял рост бактерий [Мазитова и др., 1990]. Кроме того, 2-4% растворы свекловичного пектина имеют рН ниже, чем аналогичные растворы яблочного пектина, но эффект последнего сильнее [Меньшиков и др., 1997]. Это свидетельствует о том, что в механизме антимикробного действия пектина имеет значение не только кислотное повреждение клеточной стенки, но и другие пока не выясненные факторы. Имеющиеся сведения наводят на мысль, что пектины могут усилить терапевтический эффект, продлить время действия некоторых антибиотиков и снизить скорость их резорбции.

Выявленные свойства пектинов позволяют рекомендовать их к применению в медицинской практике для лечения, как острых кишечных инфекций, так и для профилактики и коррекции дисбактериозов у больных, поскольку пектины, наряду с бактерицидным действием на патогенную и условно-патогенную микрофлору, не оказывают влияния на индигенную флору кишечника. Это дает возможность использовать пектины совместно с эубиотиками, однако, следует учитывать влияние пектинов в высоких концентрациях на лечебные бактериофаги [Мазитова и др., 1990; Потиевский и др., 1994]. Интересно, что пшеничные отруби не оказывали никакого эффекта на кишечную микрофлору [Меньшиков и др., 1997].

При оценке фармакологических эффектов пектинов необходимо учитывать мнение ряда авторов, которые предостерегают от длительного применения пищевых волокон, способных снизить адсорбцию кальция, железа, цинка и магния, увеличить выведение азота из организма и подавить активность трипсина и химотрипсина [Ванштейн, Масик, 1985; Schwartz et al., 1986]. Эти эффекты особенно характерны для отрубей, содержащих фитат и из-за этого ингибирующих всасывание железа и цинка. Считается, что длительное потребление пищевых волокон может повлиять на баланс витаминов, особенно А, С, Е, глутаминовой кислоты, серина и треонина [Беюл, 1986]. В связи с этим при

обогащении диет волокнами рекомендуется дополнительное введение минеральных нутриентов и комплекса витаминов [Hegsted, 1986]. Справедливости ради следует отметить, что указанные эффекты были обнаружены при применении довольно больших доз сорбентов, да и то не всеми авторами. Так, в эксперименте на животных только тенденция к снижению содержания витаминов групп В и С в крови была выявлена при добавлении в диету пшеничных отрубей, а пектины и микрористаллическая целлюлоза никакого влияния не оказывали [Богданов и др., 1987]. У белых крыс, получавших пектин на уровне 5% суточного рациона, абсорбция цинка на 10% превышала контрольные значения, при этом общее количество цинка в большеберцовой и бедренной костях у контрольных крыс незначительно превышала таковое у подопытных животных [Kondo, Osada, 1996]. Доза пектина в 2% суточного рациона у крыс за 40 суток никак не повлияла на абсорбцию и обмен железа [Baig et al., 1983], хотя в условиях *in vitro* пектин связывал ионы железа [Fernandez, Phillips, 1982]. В экспериментах на растущих поросятах было показано, что высокоэтерифицированный пектин слабо влияет на баланс фосфора, кальция, магния и цинка, в отличие от низкоэтерифицированного пектина, который в количестве 2,5% суточного рациона существенно уменьшал абсорбцию кальция, магния и цинка [Bagheri, Gueguen, 1985].

Клинические исследования на молодых здоровых женщинах заключались в том, что пектин в дозе 0,15 г/кг массы тела давали вместе с пищей и смесью, состоящей из бета-каротина, ликопина, лютеина, кантаксантина и альфа-токоферола, определяли их концентрации в течение 24 часов и вычисляли область суточных кривых для каждого компонента. При таких условиях пектин достоверно уменьшал суточный уровень бета-каротина, ликопина и лютеина и не уменьшал суточный уровень кантаксантина и альфа-токоферола [Riedl et al., 1999]. На наш взгляд, эти данные свидетельствуют о том, что пектин связывает каротеноиды в кишечнике человека и уменьшает их абсорбцию, а также показывают, что не следует принимать препараты пектинов с пищей и лекарствами. Хотя аналогичные исследования на здоровых волонтерах, принимавших цитрусовый пектин в дозе 14 г непосредственно перед приемом 500 мг вальпроата натрия в таблетках, покрытых оболочкой, показали, что пектин не изменял константу скорости абсорбции, концентрационный пик в плазме и время наступления пика концентрации исследованного препарата [Issy et al., 1997].

Клинические наблюдения на больных в возрасте от 40 до 69 лет с гиперлиппротеидемией показали, что ежедневный прием 15 г высокоэтерифицированного яблочного пектина на протяжении трех месяцев не изменял сывороточный уровень натрия, калия, хлора, ионизированного кальция, общего и ионизированного магния, железа и меди [Grudeva-Popova, Sirakova, 1998]. Показано также, что комплекс пектина с железом можно использовать в лечении железо-дефицитных анемий [Thakur et al., 1997].

Следует подчеркнуть, что при длительном введении природных энтеросорбентов в организме происходят адаптивные реакции, восстанавливающие исходный уровень микроэлементов [Shah et al., 1991]. Вместе с тем, учитывая разные мнения относительно сроков применения пищевых волокон, следует рекомендовать кроме дополнительного введения в диету необходимых ингредиентов применять пищевые волокна курсами в 1-3 недели с перерывами в 2-3 недели, в течение которых баланс минеральных элементов, витаминов и азота быстро восстанавливается.

Что касается безопасности применения пектиновых препаратов, то экспериментальные исследования на животных показывают, что дозы пектинов до 8-10% суточного рациона не вызывают появления морфологических повреждений в тонкой и толстой кишке и не нарушают процессы нормального развития [Tamura, Suzuki, 1997; Yu et al., 1998]. И только в одной работе, в которой цыплятам давали высокоэтерифицированные и низкоэтерифицированные пектины в дозе 30 г/кг массы, были отмечены изменения в морфологии стенки тонкой кишки и повышение активности микроорганизмов в подвздошной кишке при применении главным образом высокоэтерифицированного пектина [Langhout et al., 1999]. Однако эти дозы в десятки раз превышают физиологические и лечебные дозы пектина. Поэтому применение терапевтических доз пектиновых препаратов, а это в среднем 2-10 г в сутки в пересчете на сухой пектин, не влечет за собой развития побочных явлений даже при длительном применении.

Одновременно с работами, посвященными фармакологической активности пектинов, ведутся исследования по использованию пектинов в качестве наполнителей таблеток и для разработки новых лекарственных форм [Macleod et al., 1999; Sriamornsak, 1999; Semde et al., 2000].

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НИЗКОЭТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ПЕКТИНОВ

В природе встречаются достаточно часто растительные объекты, содержащие пектиновые вещества со степенью этерификации менее 50%. Однако только немногие из них могут иметь практическое значение в качестве источника низкоэтерифицированных пектинов и удовлетворять всем необходимым требованиям производства, а именно:

- доступность сырья, т.е. его относительная дешевизна и наличие достаточного количества возобновляемых запасов. В этом отношении наиболее удобным сырьем являются неликвидные и малоликвидные отходы какого-либо массового производства, например, сахара, растительного масла, соков и т.д.;

- кондиционность сырья, т.е. соответствие его характеристик санитарным нормам и технологическим требованиям пищевого пектинового производства, а также возможность хранения и транспортирования к месту переработки;

- достаточно высокое содержание пектина в сырье (не менее 10–15% на сухое вещество);

- удовлетворительные физико-химические и органолептические характеристики получаемого пектина, соответствующие областям его использования.

Очевидно, что указанные требования, и в первую очередь экономического характера, существенно ограничивают круг потенциального сырья, и в настоящее время можно говорить о промышленном производстве только двух природных низкоэтерифицированных пектинов – свекловичном со степенью этерификации около 40% и пектина из корзинок подсолнечника со степенью этерификации 30÷50 % [Pilnik, Rombouts, 1985].

Методы получения обоих пектинов в общих чертах сходны и состоят из следующих основных этапов [Crandall et al., 1978; Hoebler et al., 1989; Renard et al., 1991]:

- а) гидролиз сырья и экстракция пектина раствором минеральной или органической кислоты (лимонная, щавелевая кислоты);
- б) отделение и очистка экстракта пектина;
- в) осаждение пектина из экстракта спиртом (этиловым, изопропиловым) или солями алюминия;
- г) отжим и промывание осадка пектина нейтральным или подкисленным спиртом (для удаления алюминия);
- д) сушка и измельчение полученного пектина.

Несмотря на широкую распространенность свеклы и подсолнечника как технологических культур и сравнительно простую технологию получения пектина из них, производство этих двух пектинов не получило широкого распространения. Одной из причин этого является невысокое качество получаемых пектиновых веществ, особенно свекловичных.

Следует также упомянуть еще об одном низкоэтерифицированном пектине – зостерине, получаемом из морских трав семейства взморниковых (*Zosteraceae*). Его главной особенностью является необычайно низкая для природных пектинов степень этерификации, которая составляет 4÷10%. Фактически зостерин представляет собой пектовую кислоту. Содержание зостерина в морских травах достигает 15-25%, и получаемый пектин достаточно высокого качества [Люенко и др., 1997]. Однако его производство сдерживается по причинам в первую очередь экономического характера.

В свете вышесказанного становится понятной ситуация, сложившаяся вокруг производства пектинов: низкоэтерифицированные пектины в основном получают из природных высокоэтерифицированных пектинов путем их деэтерификации (деацетилирования). Этот процесс связан с гидролизом сложноэфирных связей, образованных карбоксильными группами полигалактуроновой кислоты и метиловым спиртом. Гидролиз, или «омыление», сложных эфиров обычно происходит при участии катализаторов – кислот или щелочей или при действии специфических ферментов – эстераз. Эти способы в равной степени могут использоваться для деэтерификации пектинов.

Одновременно с процессом деэтерификации может происходить деградация пектиновой молекулы, обусловленная несколькими процессами. Во-первых, деэтерификация сопровождается отщеплением боковых фрагментов молекулы пектина – моно- и олигосахаридов, являющихся остатками гемицеллюлоз и состоящих в основном из ней-

тральных сахаров (галактозы, арабинозы, ксилозы, глюкозы и др.). При этом соответственно повышается процентное содержание полигалактуроновой кислоты, которое в предельном случае (при гидролизе пектиновой молекулы до линейной цепи галактуронана) может превышать 90%. Вязкостные и гелеобразующие свойства пектина несколько изменяются, но в целом сохраняются.

Во-вторых, происходит гидролиз гликозидных связей в самой линейной молекуле галактуронана, что приводит к уменьшению молекулярной массы пектина, снижению вязкости и потере гелеобразующих свойств.

В-третьих, деэтерификация сопровождается декарбоксилированием остатков D-галактуроновой кислоты в молекуле пектина, которое может происходить под действием кислоты при высокой температуре.

В зависимости от применяемой технологии процесс деэтерификации может осуществляться либо непосредственно в сырье перед экстракцией пектина, либо во время экстракции, либо после экстракции пектина. При щелочной деэтерификации сырье обрабатывают раствором карбоната натрия или гидроксида натрия при низких температурах (не выше 20°C). Иногда в качестве щелочного агента используют газообразный аммиак. Особенности щелочной деэтерификации будут рассмотрены ниже, здесь же следует отметить, что из-за разной скорости деэтерификации пектина в наружных и глубоких слоях материала сырья получаемый пектин часто имеет большую гетерогенность по степени этерификации, что является существенным недостатком.

При кислотной обработке пектин-содержащего сырья происходит гидролиз межмолекулярных связей пектина с гемицеллюлозами, сопровождающийся высвобождением пектина из сырья и переходом его в раствор, то есть экстракцией. Если используется достаточно концентрированная кислота ($\text{pH} < 1$), то одновременно с экстракцией пектина будет происходить его деэтерификация.

При достижении необходимой степени этерификации pH среды повышают обычно до 4-5 с целью улучшения растворения получаемого низкоэтерифицированного пектина, и готовый экстракт отделяют от остатка сырья.

Наиболее предпочтительным и чаще всего используемым на практике способом является проведение деэтерификации после извлечения пектина из сырья. Этот процесс может осуществляться как в очищенном экстракте пектина после отделения его от сырья, так и не-

посредственно в экстракторе в присутствии сырья. Второй вариант обычно используют при щелочной деэтерификации пектина.

В настоящее время в промышленности применяют три способа деэтерификации пектина: кислотный, щелочной и ферментативный.

Преимущество кислотной деэтерификации заключается в том, что она обеспечивает увеличение массовой доли полигалактуроновой кислоты благодаря достаточно высокой устойчивости гликозидных связей в галактуронане к действию кислоты. Напомним, что галактуронан представляет собой структурную основу пектиновой молекулы. В то же время боковые фрагменты молекулы пектина, в частности, остатки гемицеллюлоз, обладающие меньшей устойчивостью к кислоте, подвергаются интенсивному гидролизу, что и обеспечивает увеличение массовой доли полигалактуроновой кислоты на выходе.

Деэтерификацию пектина проводят при значениях рН ниже 1, как правило, 0,3-0,5, используя 1-3%-ные растворы минеральных кислот (серной, соляной, реже азотной) при комнатной температуре или при умеренном нагреве до 50-70°C. Так как длительное нагревание с концентрированными растворами кислот вызывает заметную деструкцию пектина, то на практике обычно используют либо непродолжительный нагрев с разбавленным раствором кислоты, либо продолжительную обработку более концентрированной кислотой при низких температурах. В зависимости от условий процесс деэтерификации протекает, соответственно, от нескольких часов до нескольких дней.

Следует отметить, что скорость деэтерификации помимо рН и температуры зависит также от содержания эфирных метильных групп, то есть от степени этерификации исходной молекулы пектина. Таким образом, по мере снижения степени этерификации будет соответственно падать скорость деэтерификации. На практике это означает, что получение пектина с низкой степенью этерификации (например, ниже 20%) потребует либо слишком много времени, либо проведения деэтерификации в жестких условиях, однако, в любом случае это может привести к значительной деструкции пектина.

При достижении степени этерификации менее 50% полученный низкоэтерифицированный пектин самокоагулирует из кислого раствора в виде пектиновой или (при полной деэтерификации) пектовой кислоты. Образующийся осадок низкоэтерифицированного пектина в зависимости от используемой технологии может быть переведен вновь в

раствор путем добавления щелочи до нейтральных значений рН или перерабатывается далее в виде осадка. Полученный раствор низкоэтерифицированного пектина либо сразу высушивают, либо осаждают из раствора спиртом (этанолом, изопропанолом) или солями поливалентных металлов (Ca, Al, Cu) и далее обрабатывают по схеме, аналогичной производству свекловичного пектина: отжим осадка; удаление ионов металлов с помощью промывки подкисленным спиртом; сушка; измельчение готового пектина.

Скоагулированный осадок низкоэтерифицированного пектина может быть отделен, высушен и затем переведен в растворимую (солевою) форму, например, обработкой газообразным аммиаком.

Щелочная деэтерификация имеет свои преимущества и недостатки. С одной стороны, она обеспечивает высокую скорость протекания процесса, но с другой – приводит к быстрой деградации пектина из-за слабой устойчивости галактуронана в щелочной среде, особенно при высоких значениях рН. Поэтому процесс деэтерификации ведут в условиях строгого контроля рН среды, не допуская значительных отклонений от оптимальных значений. Деэтерификация пектина начинает идти с заметной скоростью при рН 8,5 и выше. На практике используют диапазон рН от 9 до 12; наиболее предпочтительными являются величины рН 10÷11.

Щелочь в процессе деэтерификации пектина постоянно расходуется на нейтрализацию образующихся при отщеплении метилового эфира карбоксильных групп D-галактуроновой кислоты, что приводит к уменьшению рН среды. Поэтому для поддержания оптимального значения рН необходимо постоянное добавление щелочи в реакционную среду. В качестве щелочных агентов чаще всего используют гидроксиды натрия и калия, а также карбонат натрия и аммиак.

Для уменьшения деградации пектина щелочную деэтерификацию рекомендуется проводить при температуре 5÷15°C. При рН среды 10÷11 и температуре не выше 20°C продолжительность деэтерификации до остаточной степени этерификации 20÷30% обычно составляет 1÷3 часа. По достижении необходимой степени этерификации процесс останавливают добавлением кислоты до нейтральных значений рН среды. Дальнейшая обработка полученного раствора низкоэтерифицированного пектина может осуществляться по любой из ранее описанных схем. В частности, раствор пектина может быть высушен или быть осажден из раствора спиртом, солями поливалентных металлов

или кислотой при рН ниже 1,5÷2 с последующим отделением и обработкой осадка.

При деэтерификации пектинов с использованием аммиака получаемая аммонийная соль пектиновой/пектовой кислоты может при определенных условиях, обычно связанных с обезвоживанием пектина (например, при сушке или обработке спиртом), трансформироваться в так называемый амидированный пектин, в котором часть карбоксильных групп находится в связанной форме в виде амида и который, с точки зрения сорбционных свойств, мало чем отличается от метилированных карбоксильных групп.

Ферментная деэтерификация пектиновых веществ осуществляется при помощи энзима пектинэстеразы (Е.С. 3.1.1.11.), которая в заметных количествах содержится в некоторых растениях, например, в плодах и листьях томатов, а также в ряде микроорганизмах (например, в грибах рода *Aspergillus* или *Kluyveromyces*) [Sakai et al., 1984; Yamaguchi et al., 1994; Donaghy, McKay, 1994a, b]. Применение пектинэстеразы имеет ряд преимуществ по сравнению с другими способами деэтерификации пектинов [Thibault et al., 1988].

Во-первых, реакция протекает достаточно быстро: в оптимальных условиях степень этерификации пектина в 20-30% достигается за 10-30 минут. Во-вторых, процесс происходит в мягких условиях: при комнатной температуре и нейтральных или слабощелочных значениях рН, обычно в пределах 7-8,5. Благодаря этому деэтерификация сопровождается минимальной деградацией пектина. В-третьих, ферментная деэтерификация позволяет достаточно легко получать пектины с очень низкой степенью этерификации, менее 10%. В-четвертых, деэтерификация легко может быть проведена как в растворе (экстракте), так и непосредственно в сырье (за счет содержащихся в нем собственных ферментов).

К сожалению, в природных объектах пектинэстераза присутствует, как правило, вместе с другими компонентами пектинолитического комплекса – D-галактуроназами, которые расщепляют гликозидные связи в галактуронане и вызывают таким образом деструкцию пектина. Одними из возможных вариантов решения этой проблемы может быть использование хорошо очищенных препаратов пектинэстеразы. Однако резкое удорожание стоимости фермента существенно сказывается на рентабельности производства низкоэтерифицированных пектинов. Кроме того, процесс деэтерификации пектинов может

быть проведен в условиях, далеких от оптимума действия пектинолитических D-галактуроназ, например, при использовании пектинэстеразы из высших растений. Так, пектинэстераза из томатов имеет оптимум рН в районе 7,5, а сопутствующие ей D-галактуроназы - около 4,5.

Кожура цитрусовых также содержит в больших количествах пектинэстеразу, имеющую оптимум рН около 7,5. При этом значении рН D-галактуроназная активность отсутствует. Это позволяет проводить деэтерификацию пектинов непосредственно в сырье. Для этого измельченную кожуру цитрусовых плодов суспендируют в воде инкубируют при комнатной температуре или при умеренном нагреве до 40-45°C, поддерживая рН в диапазоне 7,0-8,5 за счет постоянного добавления гидроксида натрия или карбоната натрия. После достижения желаемой степени этерификации процесс останавливают, снижая рН до 3-4, а пектинэстеразу инактивируют нагреванием. Полученный низкоэтерифицированный пектин экстрагируют из сырья при температуре 70-100°C и рН 3-4, добавляя для улучшения отделения пектина гексаметафосфат натрия.

При ферментной деэтерификации, как, впрочем, и при щелочной, для поддержания оптимальных значений рН необходимо постоянное и строго контролируемое добавление щелочи или использование рН-буферов. Добавляемая щелочь расходуется на нейтрализацию постоянно образующихся свободных карбоксильных групп.

Низкоэтерифицированные пектины, получаемые путем ферментативной деэтерификации, по своим свойствам несколько отличаются от пектинов с такой же степенью этерификации, но полученных другими способами [Lopes Da Silva et al., 1992]. Эти различия проявляются, в частности, в повышенной чувствительности ферментативно деэтерифицированных пектинов к ионам поливалентных металлов, что на практике затрудняет получение качественного кальций-пектинового геля и, соответственно, ограничивает возможности использования этих пектинов в пищевой промышленности. Предполагается, что разница в свойствах обусловлена различным характером распределения свободных карбоксильных групп в молекулах деэтерифицированных пектинов, полученных разными способами. При кислотной или щелочной деэтерификации это распределение носит случайный характер, то есть карбоксильные группы размещаются в молекуле пектина более или менее равномерно. При ферментативной деэтерификации пектинэсте-

раза отщепляет метильные группы последовательно («шаг за шагом») вдоль цепи галактуронана, формируя, таким образом, полностью деэтерифицированные участки, способные к образованию прочных межмолекулярных связей через катионы металлов и обуславливающие повышенную чувствительность к ним образованного пектина.

**ПОЛИСОРБОВИТ – БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНАЯ ДОБАВКА НА ОСНОВЕ
НИЗКОЭТЕРИФИЦИРОВАННОГО ПЕКТИНА**

Технология получения низкометоксилированного пектина со степенью этерификации менее 5% (или степенью деэтерификации более 95%) разработана на кафедре фармакологии Владивостокского государственного медицинского университета и в лаборатории фармакологии Института биологии моря ДВО РАН. Производство биологически активной добавки с торговой маркой «Полисорбовит» осуществляет Научно-производственная фирма «Востокфарм» (Владивосток). «Полисорбовит» выпускается в виде двух разновидностей, которые различаются по составу и характеристикам составляющих их пектинов.

Полисорбовит-50 состоит из высокоэтерифицированного (67%) и низкоэтерифицированного (33%) пектинов. Содержание основного сорбента - полиуроновых кислот - не менее 40%. Суммарное относительное содержание свободных (неэтерифицированных) карбоксильных групп в молекулах пектинов не менее 50%. Препарат зарегистрирован в Министерстве здравоохранения Российской Федерации (регистрационное удостоверение № 001310.P.643.11.99) и разрешен для применения в качестве энтеросорбента и источника пищевых волокон.

Полисорбовит-95 состоит из низкоэтерифицированного пектина (20%), сахара (79%) и аскорбиновой кислоты (1%). Содержание основного сорбента - полиуроновых кислот – в пектине не менее 60%. Суммарное относительное содержание свободных (неэтерифицированных) карбоксильных групп в молекулах пектинов не менее 95%. Важное свойство этой разновидности полисорбовита состоит в том, что входящий в его состав низкоэтерифицированный пектин быстро, в течение нескольких секунд, растворяется даже в холодной воде. Препарат зарегистрирован в Министерстве здравоохранения Российской Федерации (регистрационное удостоверение № 001311.P.643.11.99) и разрешен для применения в качестве энтеросорбента и источника пищевых волокон и витамина С.

По внешнему виду препарат представляет собой гранулы или мелкий однородный порошок от светло-серого до кремового цвета; допускается наличие вкраплений частиц более темного или более светлого цвета.

Для обеспечения безопасности полисорбовит должен удовлетворять следующим требованиям. Остаточные количества пестицидов не должны превышать максимально допустимых уровней, изложенных в таблице 4.1., а содержание токсичных элементов и радионуклидов не должно превышать требований, изложенных в таблице 4.2.

По микробиологическим показателям полисорбовит должен соответствовать требованиям, указанным в таблице 4.3.

Т а б л и ц а 4 . 1

Наименование показателя	Величина допустимого уровня, мг/кг, не более
Гексахлорциклогексан (α, β, γ -изомеры)	0,5
ДДТ и его метаболиты	0,02
Гептахлор	не допускается ($<0,002$)
Алдрин	не допускается ($<0,002$)

Т а б л и ц а 4 . 2

Наименование показателя	Величина допустимого уровня, мг/кг, не более
Свинец	1,0
Мышьяк	0,2
Кадмий	0,1
Ртуть	0,3
Цезий-137	200 Бк/кг
Стронций-90	100 Бк/кг

Т а б л и ц а 4 . 3

Наименование показателя	Величина допустимого уровня
КМАФАнМ, КОЕ/г не более	$5 \cdot 10^4$
БГКП (колиформы), масса (г), в которой не допускаются	0,1
E. coli, масса (г), в которой не допускаются	1,0
Патогенные, в т. ч. Salmonella, масса (г), в которой не допускаются	25
Дрожжи, КОЕ/г, не более	100
Плесень, КОЕ/г, не более	100

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Содержимое упаковки полисорбовита-50 (10 г) растворить в 1 л дистиллированной или кипяченной воды при нагревании до 80-90°C (можно доводить до кипения) или залить 1 л горячей воды и оставить (можно на ночь) до растворения. Готовый раствор следует хранить в холодильнике. Перед употреблением лучше подогреть или добавить 5-10 мл кипятка, чтобы не пить раствор холодным. Для профилактических целей препарат принимать утром, натощак за 30-40 мин до еды (или приема лекарств) по 100-200 мл. Курсовой прием - 1-3 недели, рекомендуется через каждые 5 дней делать перерыв на 2-3 дня. Перерыв между курсами может составить 2-4 недели. При применении препарата в комплексной терапии заболеваний дозу препарата можно увеличить в 2-5 раз, а частоту приема довести до 2-3 раз в сутки.

Полисорбовит-95 не требует предварительного приготовления. 3-5 г (1-2 чайные ложки) порошка, содержащего быстрорастворимый пектин, следует растворить в 150-200 мл кипяченной воды и принимать также, как полисорбовит-50.

Следует принять во внимание, что при одновременном приеме полисорбовита и лекарственных препаратов биодоступность последних для организма снижается.

Рекомендуется дополнительное назначение минеральных нутриентов и витаминов.

ТОКСИКОЛО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛИСОРБОВИТА

Токсиколого-гигиенические исследования полисорбовита были проведены во Владивостокском государственном медицинском университете.

Основная цель таких исследований состоит в доказательстве безопасности или безвредности новых пищевых веществ, пищевых добавок и лекарственных препаратов для организма человека. Первоочередной задачей токсикологических испытаний является определение действия химических веществ на биологические системы и получение данных о зависимости доза-эффект для изучаемого вещества. Следует подчеркнуть, что при решении вопросов безопасности новых нутриентов наиболее важным является их экспериментальное исследование именно на биологических моделях, так как ориентация только на химические и микробиологические показатели безопасности может привести к ошибочным заключениям.

В основу критериев оценки неблагоприятного воздействия изучаемых пищевых объектов на организм животных и человека были положены международные рекомендации, разработанные экспертами ВОЗ при участии отечественных специалистов [Международные рекомендации..., 1985; Принципы и методы..., 1981; Уокер, Крос, 2000]. В подобного рода исследованиях весьма сложными представляются вопросы нормы и интерпретации результатов. Ведущие специалисты по пищевой токсикологии рекомендуют принимать за норму внутренний стандарт, которым считается контрольная группа животных, не контактирующая в отличие от подопытных животных с изучаемым объектом. Критерием любых выявленных эффектов является достоверность различий показателей между контрольными и подопытными наблюдениями [Трахтенберг, 1978; Трахтенберг и др., 1991; Штенберг, 1978].

При интерпретации полученных результатов были разграничены такие понятия, как «действие», «неблагоприятное действие», «положи-

тельное действие» с учетом диагностической значимости тех или иных показателей. Особое внимание уделялось результатам анатомо-морфологических исследований, так как они являются решающими для окончательного заключения о безопасности или опасности исследуемых пищевых объектов, также как и биологически активных добавок к пище [Тихонов и др., 1984; Высоцкий, Тутельян, 1987; Гулич, Левинтон, 1990; Трахтенберг и др., 1987; Штенберг, 1978].

В качестве биологической модели в токсикологических исследованиях наиболее приемлемыми являются грызуны, которые имеют ряд достоинств в сравнении с другими видами животных. В частности, у грызунов невелика продолжительность жизни, позволяющая агравировать условия экспериментов и получать гарантированные доказательства безопасности пищевых объектов при экстраполяции полученных данных на человека. Кроме того, грызуны всеядны, что позволяет исследовать на них любые пищевые объекты [Трахтенберг, 1978, Штенберг, 1978, 1982]. Безопасность полисорбовита была изучена на белых крысах-самцах, которым в большей степени присущи указанные положительные стороны. В опыт были взяты беспородные животные, так как результаты экспериментальных исследований в конечном итоге переносятся на разнородную популяцию человека. Самцы были использованы в эксперименте в связи с их большей, чем у самок, чувствительностью к неблагоприятным воздействиям.

Согласно общепринятой в токсикологии концепции острым считается воздействие изучаемого объекта в течение 14 суток. 3-месячные наблюдения характеризуются как изучение подострых эффектов. Наблюдения на протяжении от 3 до 12 месяцев расцениваются как изучение хронического действия [Правила..., 1992]. В рамках острого и подострого экспериментов можно получить вполне достоверные данные и сделать надежные выводы.

Большое внимание в токсиколого-гигиенических экспериментах уделяется комплектованию рецептур корма, характеристики которого могут в значительной степени влиять на показатели состояния животных, в том числе искажать воздействие изучаемых объектов на организм животных. За основу комплектования рационов в проведенных экспериментах были приняты рекомендации А.И.Штенберга [1982], согласно которым количество белка в рационах должно составлять 18%, жира - 22%, углеводов – 60% с соблюдением изокалорийности и идентичности диет по содержанию в них основных нутриентов для

контрольных и подопытных групп животных. Единственным различием в диетах должно быть привнесение в рацион животных подопытных групп исследуемых объектов, пищевая ценность которых учитывается при расчете энергоемкости и содержания нутриентов рациона в целом.

При интерпретации результатов токсиколого-гигиенических исследований использовались принципы, разработанные комитетом экспертов ВОЗ по оценке опасности агентов окружающей среды [Принципы и методы..., 1981], согласно которым вредный или «анормальный эффект» является доказанным в следующих случаях:

- длительное и устойчивое отклонение каких-либо показателей в опыте от контрольных данных;
- выход показателей, характеризующих различные стороны состояния животных, за рамки нормограмм для данного вида животных;
- существенные изменения в сравнении с контролем результатов функциональных нагрузочных тестов;
- зафиксированные негативные изменения анатомо-морфологической картины внутренних органов.

Отклонения от «нормы», связанные с изучаемым воздействием, рассматривались как вредное действие, если наблюдаемые изменения:

- статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой;
- статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, но находятся в пределах общепринятых «нормальных» величин, если такие изменения устойчивы в течение продолжительного времени;
- статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, но находятся в пределах «нормальных» величин, если статистически достоверные отклонения от общепринятой «нормы» проявляются при функциональном и биохимическом стрессе.

Для получения более достоверной информации необходим достаточный объем исследований; желательно, чтобы в контрольной и экспериментальной группах было не менее 20 животных. Наблюдения за поведением животных, динамикой массы, внешним видом осуществляются на протяжении всего опыта, а гематологические, биохимические, и морфологические показатели определяются после забоя животных через определенные промежутки экспериментов.

Следует подчеркнуть, что уже на этапе токсикологической оценки новых лечебно-профилактических пищевых добавок можно получить сведения не только об их безопасности, но и выявить положительные стороны их действия на патологически не измененный организм. Любой из регистрируемых показателей так или иначе может служить критерием как неблагоприятного, так и положительного воздействия изучаемых объектов. Именно поэтому в токсиколого-гигиенических исследованиях используется большой набор методов, позволяющий охарактеризовать деятельность практически все органов и систем.

Наиболее доступны и просты физиологические методы, которые позволяют оценить в целом состояние животных. Оценка мышечной работоспособности животных, например, с помощью плавательной пробы, является интегральным показателем, характеризующим общее состояние организма животных, его физиологический статус. Данный показатель является одним из наиболее эффективных нагрузочных тестов, который может стать основанием для окончательного заключения о характере воздействия каких-либо объектов окружающей среды на организм [Штенберг, 1978]. Вертикальная двигательная активность животных отражает поведенческую активность животных в эксперименте, которая в свою очередь в значительной степени зависит от характера и степени воздействия химических факторов, в том числе алиментарных.

Частота сердечных сокращений является интегральным показателем, также характеризующим общее состояние животных, в том числе состояние сердечно-сосудистой системы, которая может в значительной степени реагировать на особенности алиментарного фактора изменением своего функционального состояния. Этот тест представляется особенно важным, так как состояние функций сердечно-сосудистой системы во многом определяется поступлением в организм и участием в обменных процессах минеральных компонентов пищи [Принципы и методы..., 1981]. Частота дыхания зависит от многих экзогенных и эндогенных факторов и интегрально отражает состояние организма, обменных процессов, которые в свою очередь в значительной степени определяются особенностями пищевых рационов. При прочих равных условиях содержания животных в эксперименте данный тест является весьма чувствительным к качественным изменениям пищевых рационов. На основании определения температуры тела жи-

вотных можно судить о таком важном свойстве пищевых компонентов, как пирогенность, которая в отдельных случаях является решающим основанием для отрицательного заключения о возможности пищевого использования того или иного объекта. Кроме того, температура тела может являться отражением интенсивности энергетического обмена в организме, который прежде всего при других равных условиях определяется характером питания. Поведение животных, в частности их двигательная активность, агрессивность и другие его составляющие могут определяться особенностями алиментарного фактора. Внешний вид животных, в частности, состояние шерстяного покрова, в определенной степени зависит от состава диет, особенно от содержания минеральных компонентов [Робертс и др., 1986; Западнюк и др., 1983; . Международные рекомендации ..., 1985; Росивал и др., 1982].

Гематологические методы позволяют дать заключение о состоянии системы крови, которая в значительной степени отражает сложные жизнеобеспечивающие процессы в организме. Гематологические показатели весьма чувствительны к воздействию изменяющихся эндогенных и экзогенных факторов, в том числе обусловленных характером питания. Содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, как и соотношение форменных элементов крови в значительной степени характеризуют состояние системы крови и информативно отражают состояние кроветворения [Трахтенберг и др., 1987]. Показатели лейкоцитарной формулы позволяют также судить о напряжении иммунной системы. Лимфоцитоз, как правило, свидетельствует о мобилизации иммунитета в ответ на воздействие неблагоприятных факторов, а лимфопения зачастую отражает глубокое поражение лейкопоэза.

Большую группу составляют биохимические показатели. Так, общий белок сыворотки крови, отражающий состояние белкового обмена и свидетельствующий о синтетической функции печени, зависит от количества и качества белка в рационах. В токсикологических исследованиях общий белок является ценным тестом, так как большинство токсических агентов поражает клеточные структуры в организме, ответственные за синтез белка [Клиническая оценка ..., 1986; Титов, 1986; Высоцкий, Тутельян, 1987; Лабораторные методы ..., 1987; Биохимические исследования ..., 1990].

Уровень остаточного азота в сыворотке является показателем уровня небелкового азота крови. Увеличение его содержания свидетельствует о нарушении функций почек, обтурации мочевых путей

или о повышении поступления в организм белка, в том числе некачественного. Снижение уровня остаточного азота наблюдается при нарушениях функций печени, в том числе при ее токсических поражениях [Колб, Камышников, 1982; Подымова, 1984].

Содержание мочевины в сыворотке крови является одним из наиболее информативных показателей состояния белкового обмена, который может нарушаться не только при неадекватности поступающего с пищей белка, но и при токсических воздействиях, ингибирующих ферменты, ответственные за обмен белка в организме [Колб, Камышников, 1982; Титов, 1986]. Уровень экскреции креатинина с мочой позволяет судить о состоянии почечной клубочковой фильтрации, которая нередко изменяется при токсических воздействиях. Больше того, при поражении почек уменьшение экскреции креатинина обнаруживается, как правило, раньше, чем изменяются показатели остаточного азота.

Показатели уровня глюкозы в крови и моче характеризуют состояние эндокринной системы и ферментного аппарата печени, почек и других органов, ответственных за обмен углеводов [Кендыш, 1985].

Гипогликемия, как правило, свидетельствует о токсических поражениях печени, дефиците глюкагона или о низком поступлении в организм углеводов. Гипергликемия также показательна при целом ряде нарушений гомеостаза и может быть следствием нарушений диеты, поражения инсулярного аппарата, стрессовых воздействий, ведущих к гиперпродукции катехоламинов или гормонов коры надпочечников.

Концентрации ДНК и РНК в печени экспериментальных животных отражают процессы синтеза нуклеопротеидов [Шарманов и др., 1978]. Токсические соединения как правило блокируют ферменты, ответственные за этот процесс. При озлокачествлении, при котором происходит нерегулируемое размножение клеток, наблюдается повышение уровня нуклеопротеидов в пораженных органах. Сульфгидрильные (SH) группы различных биомолекул участвуют в процессах, обеспечивающих метаболизм пищевых веществ и биотрансформацию лекарств, принимают участие в ацетилировании, алкилировании, фосфорилировании, окислении и других процессах обезвреживания химических соединений и бактериальных токсинов. Уменьшение содержания SH-групп в сыворотке крови свидетельствует о снижении антитоксических функций организма [Соколовский, 1979].

Важным интегративным показателем состояния ретикулоэндотелиальной системы является активность ферментов аминотрансфераз. Как правило, определяют активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. При повреждении мембран клеток органов ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка) аминотрансферазы в больших количествах поступают в кровяное русло. Высокая чувствительность и информативность данного теста в токсиколого-гигиенических исследованиях подчеркивается многими авторами [Adolph, Lorenz, 1982]. Активность гамма-глутамилтрансферазы, как правило, повышается при нарушениях функций печени и сердечно-сосудистой недостаточности, что наблюдается при токсических поражениях [Подымова, 1984].

Определенную сложность вызывает интерпретация результатов определения активности щелочной фосфатазы, так как в одних случаях при токсических воздействиях ее активность в сыворотке крови увеличивается в связи с выходом фермента через поврежденные клеточные мембраны, в других – ее активность снижается в связи с прямым ингибирующим действием токсикантов на белковую молекулу [Тажикаев, Косаева, 1972].

О состоянии жирового обмена можно судить по уровню триглицеридов, холестерина и липопротеидов различной плотности в плазме крови и печени. Эти показатели изменяются, с одной стороны, при нарушении состава рациона, а с другой, при воздействии токсических факторов, блокирующих функции ферментов, ответственных за метаболизм липидов [Левачев, 1980; Lin et al., 1982; Климов, Никульчева, 1999].

Кроме того, уже на этапе токсиколого-гигиенических исследований можно обнаружить по указанным показателям антиатерогенные свойства лекарственных препаратов или биологически активных добавок к пище. Отношение жир:азот также отражает функциональное состояние печени. Повышение этого отношения свидетельствует о неблагоприятных влияниях на данный орган, обусловленных токсическими воздействиями, атерогенностью пищи, развитием жировой дистрофии печени и т.д. [Петровский и др., 1978, 1979; Adolph, Lorenz, 1982].

Пировиноградная кислота является промежуточным продуктом окисления глюкозы. Если эти процессы нарушены, то можно говорить о кислородной недостаточности, ведущей к повышению активности

пируватдегидрогеназы [Шамрай, Пашенко, 1970]. То есть уровень пирувиноградной кислоты в крови является индикатором интенсивности окислительных процессов, которые могут быть подавлены токсическими агентами. Уровень пирувиноградной кислоты характеризует в какой-то степени В-витаминную обеспеченность организма, так как кофермент пируватдегидрогеназы содержит тиамин.

Показатели содержания макроэлементов и микроэлементов (кальция, фосфора, магния, железа, калия, натрия) в сыворотке крови отражают качественные характеристики диет, а также могут свидетельствовать о токсических поражениях при блокировании токсикантами ферментов, участвующими в обмене данных нутриентов [Ноздрюхина, 1977; Москалев, 1985; Справочник ..., 1992]. Особенно важно исследование этих компонентов при оценке препаратов с энтеросорбционными свойствами, так как при повышенном потреблении последних может происходить избыточное выведение макро- и микроэлементов из организма животных и человека [Хотимченко, Кропотов, 1999].

Проба Квика-Пытеля является показателем состояния антитоксической и синтетической функций печени, которые страдают при токсических воздействиях [Подымова, 1984]. Суточный диурез отражает функциональное состояние почек, в частности, их фильтрационную способность, и механизмов, регулирующих водно-солевой обмен.

Уровень насыщенности внутренних органов аскорбиновой кислотой зависит от многих факторов, в том числе от токсических воздействий, от содержания витамина С в пище и его усвоения. Большое значение для утилизации аскорбиновой кислоты имеет уровень и соотношение в рационах других питательных веществ и минеральных элементов. Во многих работах отмечается высокая информативность и чувствительность к токсическим агентам теста по определению активности лизоцима в сыворотке крови, который отражает состояние неспецифической резистентности организма и в значительной степени определяется качественными и количественными характеристиками пищи [Виноградов, 1984; Козлюк и др., 1987].

Для окончательного суждения о безопасности новых пищевых объектов необходимы данные о массе и морфологическом состоянии внутренних органов. Масса тела является интегральным показателем состояния анаболических процессов. Она зависит от особенностей

алиментарного фактора и от состояния процессов метаболизма, которые могут нарушаться при токсических воздействиях [Трахтенберг и др., 1991]. Многие авторы отмечают высокую информативность коэффициентов массы внутренних органов в токсиколого-гигиенических исследованиях [Ратпан и др., 1978]. Имеются сведения о том, что изменения коэффициентов массы внутренних органов при неблагоприятных воздействиях наступают раньше функциональных нарушений [Тихонов и др., 1984]. Описание гистологических изменений в органах экспериментальных животных и морфометрические показатели внутриорганных структур являются важнейшими прямыми индикаторами токсических воздействий. По мнению экспертов ВОЗ, морфологические изменения – главный критерий суждения об опасности изучаемых объектов окружающей среды, в том числе алиментарного фактора [Гулич, Левинтон, 1990; Трахтенберг и др., 1991].

Достоверность регистрируемых показателей оценивается на основании статистических методов. Различия показателей между контрольными и подопытными группами наблюдений может быть признано лишь тогда, когда оно статистически доказано. Наиболее часто для определения достоверности различий средних показателей между группами наблюдений в токсиколого-гигиенических исследованиях выбирается расчет по t-критерию Стьюдента, позволяющий получить надежные свидетельства достоверности различий [Шитиков и др., 1985].

Эксперименты по изучению острой токсичности полисорбовита-95 были проведены на нелинейных крысах-самцах. Животные были разделены на 6 групп: контрольную, получавшую стандартную пищу вивария, и пять экспериментальных, которым однократно вводили полисорбовит в дозах 0,1, 0,5, 1, 2,5 и 5 г/кг массы животных. В остальные дни эксперимента животные получали обычную виварную диету.

После однократного введения препарата наблюдения за животными проводили в течение последующих 14 суток. Наблюдали за внешним видом, пищевым поведением, груммингом и количественно оценивали двигательную активность животных.

Регистрируемые показатели были одинаковыми в контрольной и во всех подопытных группах на всем протяжении эксперимента. В первые 24 часа и в последующие дни все животные подопытных групп оставались живыми. В течение всего периода опыта животных три раза взвешивали (на 5-й, 10-й и 14-й день) и определяли их двига-

тельную активность в "открытом поле". Динамика массы тела крыс, получавших полисорбовит, достоверно не отличалась от таковой контрольной группы, за исключением крыс, получавших препарат в дозе 2,5 и 5 г/кг. На 5-й и 10-й дни в этих группах прирост массы тела был ниже, чем в контроле. К концу эксперимента прибавка в весе во всех подопытных группах достоверно не отличалась от контрольных значений.

Показатели двигательной активности у животных, получавших полисорбовит, достоверно не отличались от показателей контрольной группы в течение всего периода наблюдений (таблица. 5.1). И количество пересеченных линий в «открытом поле», и число вставаний на задние лапки за 2 минуты были статистически одинаковы во всех группах.

Т а б л и ц а 5 . 1

Двигательная активность белых крыс в ²открытом поле² после энтерального введения полисорбовита в эксперименте по оценке острой токсичности (M±m)

Группа животных	Количество пересеченных линий за 2 мин	Вертикальный компонент ориентировочной реакции (число вставаний на задние лапки за 2 мин)
1	2	3
Перед экспериментом		
Контроль	35,1 ± 3,9	7,0 ± 0,4
Полисорбовит, 0,1 г/кг	35,2 ± 3,8	6,2 ± 0,5
Полисорбовит, 0,5 г/кг	30,9 ± 4,2	6,8 ± 0,5
Полисорбовит, 1,0 г/кг	34,9 ± 4,0	7,7 ± 0,8
Полисорбовит, 2,5 г/кг	40,0 ± 4,7	7,6 ± 0,8
Полисорбовит, 5,0 г/кг	32,8 ± 3,6	7,5 ± 0,7
7-ой день эксперимента		
Контроль	33,2 ± 3,7	6,8 ± 0,5
Полисорбовит, 0,1 г/кг	38,6 ± 4,1	8,1 ± 1,2
Полисорбовит, 0,5 г/кг	29,3 ± 3,8	7,9 ± 1,1
Полисорбовит, 1,0 г/кг	32,6 ± 3,7	7,2 ± 0,6
Полисорбовит, 2,5 г/кг	28,6 ± 4,3	7,6 ± 0,8
Полисорбовит, 5,0 г/кг	27,9 ± 4,4	6,5 ± 0,9

Продолжение табл. 5.1

1	2	3
14-й день эксперимента		
Контроль	35,7 ± 3,1	7,3 ± 0,6
Полисорбовит, 0,1 г/кг	41,3 ± 4,9	6,4 ± 0,6
Полисорбовит, 0,5 г/кг	28,9 ± 4,3	9,0 ± 1,5
Полисорбовит, 1,0 г/кг	38,4 ± 4,4	7,8 ± 0,8
Полисорбовит, 2,5 г/кг	36,7 ± 4,1	6,1 ± 0,8
Полисорбовит, 5,0 г/кг	35,1 ± 3,3	7,8 ± 0,9

Через 14 суток наблюдения за животными были прекращены, и они были подвергнуты вскрытию для изучения морфологической картины внутренних органов. Было обнаружено, что внутренние органы подопытных крыс обычных размеров и не имели внешних признаков отклонений от нормы. Масса внутренних органов достоверно не отличалась от контрольных значений (таблица 5.2).

Таблица 5.2

Масса внутренних органов (мг/100 г) при энтеральном введении полисорбовита-95 в эксперименте по определению острой токсичности (M±m)

Орган	Группа животных				
	Полисорбовит, 0,1 г/кг	Полисорбовит, 0,5 г/кг	Полисорбовит, 1 г/кг	Полисорбовит, 2,5 г/кг	Полисорбовит, 5 г/кг
Печень	3774,3 ± 284,3	3978,3 ± 328,6	3990,6 ± 297,9	3876,2 ± 401,6	3655,4 ± 412,4
Почки	765,1 ± 54,7	805,4 ± 59,3	729,5 ± 46,4	689,2 ± 54,8	790,3 ± 60,2
Надпочечник	32,9 ± 3,1	27,4 ± 2,9	28,5 ± 2,9	30,1 ± 3,0	28,3 ± 2,8
Сердце	379,5 ± 28,7	412,7 ± 36,7	408,8 ± 40,2	366,4 ± 38,7	404,1 ± 42,8
Щитовидная железа	12,3 ± 0,9	10,4 ± 0,8	11,0 ± 1,1	8,9 ± 1,0	12,2 ± 1,2
Селезенка	481,7 ± 39,8	488,2 ± 33,5	514,2 ± 50,1	449,6 ± 47,4	502,1 ± 48,4
Семенники	1262,0 ± 114,6	1011,2 ± 109,3	989,5 ± 101,6	1102,3 ± 99,4	1288,4 ± 167,8

Проведенные исследования показали, что полуметальная доза (LD₅₀) для полисорбовита-50 не определяется, так как ни одно животное за время эксперимента не погибло. Считается, что соединения, не вызывающие вредные эффекты при введении в организм в дозах 3-5 г/кг массы тела (допустимая суточная потребность), в основном не яв-

ляются токсичными [Ренвик, 2000]. Следовательно, препараты полисорбовита с большой долей вероятности можно рассматривать как безопасные.

Основной задачей исследований подострой и хронической токсичности является определение характера и глубины токсического действия, а также определение минимальной дозы при наблюдаемом вредном действии. Полученные данные затем могут быть использованы для обоснования допустимых уровней воздействия на человека. Тест на подострую токсичность включает в себя ежедневное или частое воздействие исследуемого вещества в течение примерно 90 суток. Это обеспечивает получение информации об основных токсических эффектах вещества и поражаемых органах-мишенях [Принципы и методы..., 1981). Обычно дозировки веществ для подострых испытаний вычисляют, исходя из значений LD_{50} или исходят из рекомендуемых.

Подострые токсикологические эксперименты с полисорбовитом проводили в течение 3 месяцев, и для этих экспериментов была выбрана доза 0,2 г/кг в сутки. Она была обоснована следующим образом. Большинство специалистов-диетологов рекомендует суточное потребление пищевых волокон до 30 граммов, а биологически активные добавки на основе пищевых волокон должны назначаться в количестве не более 5% суточной потребности, то есть 1,5 г в сутки, что составляет 0,02 грамма на килограмм массы для взрослого человека массой 75 кг. Мы увеличили эту дозу в 10 раз, что составило 0,2 г/кг массы в сутки, и с этой дозой проводили подострые токсикологические эксперименты. Этот подход является необходимым для интерполяции экспериментальных данных на человека и отражает важнейший принцип токсикологии - аgravацию условий токсиколого-гигиенического тестирования изучаемых объектов. Исходная масса тела животных составляла $84,7 \pm 3,95$ г. При разделении их на группы наблюдений было проведено ранжирование животных по массе тела с целью обеспечения идентичности указанных групп по данному показателю. Данный принцип выделения групп наблюдения является общепринятым в токсиколого-гигиенических экспериментах и рекомендован экспертами ВОЗ и ведущими специалистами в области пищевой токсикологии.

Наблюдения за внешним видом и поведением животных проводилось ежедневно, а углубленное изучение, включающее проведение физиологических, гематологических и биохимических исследований, - через месяц и через 3 месяца после начала эксперимента.

Результаты исследований представлены в таблице 5.3 (через месяц после начала эксперимента) и таблице 5.4 (через 3 месяца после начала эксперимента). Результаты проведенных исследований показали, что практически все регистрируемые показатели у крыс подопытной группы, принимавшей полисорбовит, не отличались статистически от показателей контрольной группы, за некоторыми исключениями. В частности, через месяц в подопытной группе достоверно увеличилась концентрация кальция и железа в сыворотке крови, а концентрация натрия уменьшилась. Эта же тенденция в отношении кальция и натрия сохранилась и через три месяца.

Т а б л и ц а 5 . 3

Показатели, характеризующие состояние животных в эксперименте по токсиколого-гигиенической оценке полисорбовита-95 через месяц после начала эксперимента

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Подопытная группа (полисорбовит-95) (n=22)
1	2	3
Масса тела, г	128,4 ± 10,8	126,0 ± 16,4
Коэффициент массы органов, мг/100 г:		
печень	4187,0 ± 107,0	3990,7 ± 114,2
почки	794,2 ± 34,6	795,8 ± 11,6
селезенка	486,2 ± 15,3	471,5 ± 16,9
сердце	488,8 ± 23,9	491,0 ± 20,4
семенники	1351,8 ± 382,7	1321,6 ± 205,7
надпочечники	26,0 ± 2,3	26,2 ± 2,9
Мышечная работоспособность, с	123,8 ± 10,2	122,0 ± 7,8
Вертикальная двигательная активность животных, количество стоек в мин	6,0 ± 0,3	5,9 ± 0,4
Частота сердечных сокращений / мин	373,2 ± 18,4	370,1 ± 19,3
Частота дыхания / мин	126,7 ± 13,3	125,5 ± 13,2
Температура тела, °С	37,6 ± 0,2	37,5 ± 0,2
Эритроциты крови, 10 ¹² /л	8,14 ± 0,11	8,27 ± 0,23
Гемоглобин крови, г/л	142,0 ± 1,7	144,0 ± 2,2
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	11,3 ± 0,5	11,5 ± 0,3
Лейкоцитарная формула, %:		
сегментоядерные нейтрофилы	48,3 ± 2,0	50,4 ± 2,2
палочкоядерные нейтрофилы	2,3 ± 0,3	2,8 ± 0,4
эозинофильные лейкоциты	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2
базофильные лейкоциты	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1
моноциты	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,2

Продолжение табл. 5.3

1	2	3
лимфоциты	44,3 ± 8,0	43,8 ± 4,9
Общий белок в сыворотке крови, г/л	70,4 ± 1,3	71,4 ± 0,9
Остаточный азот в сыворотке крови, ммоль/л	34,3 ± 0,4	33,5 ± 1,3
Мочевина в сыворотке крови, ммоль/л	7,32 ± 0,48	7,20 ± 0,23
Креатинин в сыворотке крови, ммоль/л	42,3 ± 0,9	42,0 ± 0,6
Экскреция калия с мочой, мг/сутки	21,8 ± 1,3	20,0 ± 1,2
ДНК в печени, мг на сырую массу	4,73 ± 0,57	4,72 ± 0,23
РНК в печени, мг на сырую массу	8,65 ± 0,56	8,51 ± 0,27
SH-группы сыворотки крови, ммоль/л	19,4 ± 0,5	18,3 ± 0,8
Активность аспаратаминотрансферазы сыворотки крови, ед./л	177,5 ± 10,3	174,3 ± 13,5
Активность аланинаминотрансферазы сыворотки крови, ед./л	35,4 ± 1,8	37,8 ± 1,8
Активность гамма-глутамилтрансферазы сыворотки крови, ед./л	2,03 ± 0,28	2,16 ± 0,17
Щелочная фосфатаза сыворотки крови,	169,0 ± 10,3	160,4 ± 12,5
β-Липопротеиды в сыворотке крови, ммоль/л	10,18 ± 0,28	10,14 ± 0,37
Триглицериды в сыворотке крови, ммоль/л	0,42 ± 0,04	0,44 ± 0,05
Холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	0,81 ± 0,05	0,88 ± 0,03
Отношение жир : азот в печени	4,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3
Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л	4,58 ± 0,23	4,35 ± 0,26
Глюкоза в моче, ммоль/л	0,83 ± 0,07	0,76 ± 0,06
Пировиноградная к-та в крови, мкмоль/л	91,8 ± 2,2	89,5 ± 4,1
Кальций в крови, ммоль/л	2,17 ± 0,05	2,40 ± 0,04*
Фосфор в крови, ммоль/л	2,16 ± 0,12	2,23 ± 0,04
Магний в крови, ммоль/л	0,80 ± 0,04	0,80 ± 0,02
Железо в крови, мкмоль/л	28,2 ± 0,96	38,8 ± 1,13*
Натрий в крови, мэкв/л	138,2 ± 1,18	132,4 ± 0,52*
Калий в крови, мэкв/л	7,23 ± 0,15	7,32 ± 0,19
Проба Квика-Пытеля, % трансформированного в гиппуровую кислоту бензойнокислого натрия за 6 ч после его в/бр введения	45,8 ± 1,3	46,5 ± 1,4
Суточный диурез, мл	5,72 ± 0,38	5,78 ± 0,23
Аскорбиновая кислота в печени, мг/г	0,42 ± 0,02	0,48 ± 0,03
Аскорбиновая кислота в надпочечниках, мг/г	3,02 ± 0,21	3,11 ± 0,27

Примечание: * - различие достоверно в сравнении с контролем (p < 0,05).

Т а б л и ц а 5 . 4

**Показатели, характеризующие состояние животных в эксперименте
по токсиколого-гигиенической оценке полисорбовита-95 через 3 месяца
после начала эксперимента**

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Подопытная группа (полисорбит-95) (n=22)
1	2	3
Масса тела, г	210,6 ± 12,4	226,2 ± 10,3
Коэффициент массы органов, мг/100 г:		
печень	3942,3 ± 167,1	3794,5 ± 235,4
почки	765,7 ± 42,4	744,5 ± 46,8
селезенка	490,3 ± 39,4	470,6 ± 36,0
сердце	463,3 ± 18,8	451,2 ± 37,7
семенники	1236,5 ± 243,5	1270,2 ± 302,5
надпочечники	23,2 ± 3,6	24,5 ± 2,5
Мышечная работоспособность, с	146,2 ± 17,8	151,0 ± 14,3
Вертикальная двигательная активность животных, количество стоек в мин	5,8 ± 0,5	5,9 ± 0,5
Частота сердечных сокращений / мин	380,4 ± 23,8	374,9 ± 38,1
Частота дыхания / мин	124,9 ± 5,2	128,7 ± 5,2
Температура тела, °С	37,4 ± 0,3	37,5 ± 0,2
Эритроциты крови, 10 ¹² /л	9,21 ± 0,11	9,03 ± 0,15
Гемоглобин крови, г/л	139,5 ± 1,7	139,0 ± 2,0
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	10,6 ± 0,3	10,5 ± 0,3
Лейкоцитарная формула, %:		
сегментоядерные нейтрофилы	43,7 ± 2,0	42,0 ± 4,2
палочкоядерные нейтрофилы	2,8 ± 0,5	1,9 ± 0,6
эозинофильные лейкоциты	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1
базофильные лейкоциты	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,1
моноциты	2,3 ± 0,6	2,8 ± 0,3
лимфоциты	50,5 ± 2,3	51,2 ± 5,8
Общий белок в сыворотке крови, г/л	66,3 ± 1,8	63,4 ± 1,0
Остаточный азот в сыворотке крови, ммоль/л	33,7 ± 0,5	34,8 ± 1,1
Мочевина в сыворотке крови, ммоль/л	8,70 ± 0,59	7,18 ± 0,12*
Креатинин в сыворотке крови, ммоль/л	45,0 ± 0,8	43,0 ± 1,2
Экскреция калия с мочой, мг/сутки	19,9 ± 0,7	17,4 ± 1,0
ДНК в печени, мг на сырую массу	4,58 ± 0,30	4,15 ± 0,37
РНК в печени, мг на сырую массу	8,32 ± 0,48	8,16 ± 0,34
SH-группы сыворотки крови, ммоль/л	18,7 ± 0,4	17,9 ± 0,5
Активность аспаратаминотрансферазы сыворотки крови, ед./л	209,5 ± 17,9	208,7 ± 15,6

Продолжение табл. 5.4

1	2	3
Активность аланинаминотрансферазы сыворотки крови, ед./л	39,5 ± 2,6	42,0 ± 3,3
Активность гамма-глутамилтрансферазы сыворотки крови, ед./л	2,30 ± 0,43	2,75 ± 0,35
Щелочная фосфатаза сыворотки крови,	183,0 ± 15,2	189,0 ± 8,32
β-Липопротеиды в сыворотке крови, ммоль/л	11,25 ± 0,35	11,50 ± 0,95
Триглицериды в сыворотке крови, ммоль/л	0,48 ± 0,04	0,52 ± 0,03
Холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	0,87 ± 0,03	0,96 ± 0,06
Отношение жир : азот в печени	4,3 ± 0,2	4,0 ± 0,2
Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л	4,44 ± 0,10	4,01 ± 0,07*
Глюкоза в моче, ммоль/л	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,04
Пировиноградная к-та в крови, мкмоль/л	98,3 ± 3,2	90,0 ± 6,8
Кальций в крови, ммоль/л	1,96 ± 0,01	2,14 ± 0,02*
Фосфор в крови, ммоль/л	2,01 ± 0,07	2,07 ± 0,02
Магний в крови, ммоль/л	0,75 ± 0,02	0,75 ± 0,01
Железо в крови, мкмоль/л	24,0 ± 1,07	19,7 ± 1,42
Натрий в крови, мэкв/л	155,0 ± 3,57	132,7 ± 0,83*
Калий в крови, мэкв/л	6,90 ± 0,08	6,58 ± 0,12
Проба Квика-Пытеля, % трансформирован-ного в гиппуровую к-ту бензойнокислого Na за 6 ч после его в/бр введения	43,6 ± 2,4	42,5 ± 1,9
Суточный диурез, мл	6,24 ± 0,56	6,03 ± 0,80
Аскорбиновая кислота в печени, мг/г	0,36 ± 0,04	0,40 ± 0,04
Аскорбиновая кислота в надпочечниках, мг/г	2,93 ± 0,28	2,80 ± 0,30
Диаметр гепатоцитов, мкм	9,35 ± 0,72	9,54 ± 0,43
Диаметр ядер гепатоцитов, мкм	4,55 ± 0,26	4,60 ± 0,18
Просвет синусоидных капилляров печени, мкм	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,02
Количество клубочков в корковом слое почек, в п/з, ув. х 120	10,1 ± 0,6	10,6 ± 0,5
Кол-во белой пульпы в селезенке, у.ед.	39,4 ± 1,5	40,8 ± 1,0
Кол-во красной пульпы в селезенке, у.ед.	153,4 ± 4,8	147,5 ± 4,2
Ширина клубочкового слоя надпочечников, мкм	12,5 ± 0,3	12,2 ± 0,3
Ширина пучкового слоя надпочечников, мкм	23,6 ± 1,0	25,0 ± 0,8
Ширина сетчатого слоя надпочечников, мкм	17,4 ± 0,2	17,8 ± 0,4
Толщина слизистой желудка, мкм	931,0 ± 28,1	921,5 ± 30,4
Высота желудочных ямок, мкм	370,4 ± 12,8	364,9 ± 19,8
Высота ворсин тонкого кишечника, мкм	320,0 ± 16,5	318,4 ± 21,8
Глубина крипт тонкого кишечника, мкм	62,8 ± 1,4	61,3 ± 1,0

Примечание: * - различие достоверно в сравнении с контролем (p < 0,05).

Увеличение содержания кальция в сыворотке крови подопытных животных, отмеченное как в промежуточном наблюдении, так и в конце исследования, указывает на эффективность полисорбовита в отношении кальциевого обмена. Снижение уровня натрия, наблюдаемое в обоих периодах исследования, рассматривается нами как важное позитивное действие полисорбовита. Больше того, в последнем периоде опыта наблюдалось существенное снижение содержания мочевины и глюкозы в сыворотке крови подопытных животных, что косвенно свидетельствует о положительном воздействии полисорбовита на белковый и углеводный обмен. При этом следует особо подчеркнуть, что значения достоверно изменившихся показателей оставались в рамках нормограммы для данного вида животных. Такое действие свидетельствует о мягком воздействии исследуемого препарата, которое характерно для лечебно-профилактических эффектов лекарственных средств. Именно такими эффектами должны характеризоваться биологически активные добавки к пище, если они действуют на патологически не измененный организм.

Как мы уже подчеркивали, решающее значение для оценки безопасности исследуемых веществ имеют данные морфологического исследования. В нашей работе в полном объеме они были выполнены по окончании второго периода исследований. Макроскопическая картина внутренних органов подопытных крыс была без видимых изменений. На гистологических срезах печень имела характерное для крыс строение со слабо выраженными дольками. В каждой дольке на поперечном срезе была видна центральная вена и хорошо определялись трабекулы. Гепатоциты обычных размеров сохраняли балочную ориентацию. Цитоплазма клеток светло-розовая, мелкозернистая.

В надпочечниках границы между корковым и мозговым слоями четкие. Клубочковая зона контурируется по всему периметру и состоит из клеток с вакуолизированной, слабо окрашенной цитоплазмой. Колонки пучковой зоны имеют радиальное направление. Сетчатая зона узкая и полнокровная.

У животных всех групп сердце на срезах имеет развитую соединительнотканную основу. Эпикард плотно сращен с миокардом. Толщина послонно залегающих мышечных пучков нормальная, не гипертрофирована. Сосуды сердца без признаков повреждения стенок.

На гистологических срезах почек капсула не изменена. Клубочки обычных размеров, округлой формы. Просветы извитых канальцев

не изменены. Стенки извитых канальцев выстланы нормальным цилиндрическим эпителием. Базальные мембраны капилляров хорошо контурируются. Микроциркуляторные нарушения не были обнаружены. Цитоплазма клеток почечных канальцев мелкозернистая с небольшой вакуолизацией.

Селезенка покрыта хорошо выраженной капсулой. Фолликулы обычных размеров, шаровидной или продолговатой формы располагаются по всей строме, с четко очерченными границами и составляют приблизительно пятую часть общего объема органа.

На препаратах семенников в семенных канальцах обнаруживаются половые клетки на различных этапах развития, располагающиеся в строгом соответствии со стадиями сперматогенеза. Каких-либо изменений интерстициальной ткани обнаружено не было.

Морфологических изменений со стороны ворсинок тонкой кишки также не было выявлено. Размеры ворсинок обычные. Сосуды серозной оболочки умеренно наполнены эритроцитами. В криптах, подслизистой основе и мышечном слое патологические изменения не были обнаружены.

Таким образом, результаты подострых токсикологических исследований доказали полную безвредность полисорбовита. Исследованный в остром и подостром токсиколого-гигиенических экспериментах нутрицевтик полисорбовит оказался безопасными при длительном пищевом использовании и на этом основании рекомендован как объект, подлежащий гигиенической сертификации по критериям безопасности. Уже на этом этапе были получены позитивные эффекты воздействия полисорбовита на минеральный обмен и обмен белков и углеводов. Для подтверждения лечебно-профилактических свойств препарата необходимы были дальнейшие исследования на биологических моделях патологических состояний, а также клинические испытания на больных и добровольцах. Ниже мы приведем результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений, выполненных с препаратами на основе низкоэтерифицированных пектинов, полисорбовитом-50 и полисорбовитом-95.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИСОРБОВИТА

Влияние полисорбовита-50 на содержание липидов в крови крыс при экспериментальной гиперлипидемии

Экспериментальные исследования проводятся на лабораторных животных, у которых вызывают развитие патологического процесса или болезни, и на этом фоне вводят исследуемый препарат и оценивают его лечебное или профилактическое действие. На модели гиперлипидемии, вызванной внутрижелудочным введением с кормом холестерина (2%), свиного сала (5%) и холевой кислоты (0,25%) в течение 21 дня, полисорбовит в дозе 50 мг/кг массы в сутки препятствовал повышению уровня триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови крыс. Содержание общего холестерина было достоверно ниже, чем в группе с холестериновой нагрузкой в среднем на 31,3%, а триглицеридов - на 42,9%. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности достоверно не отличался. В печени наблюдали достоверное снижение уровня и общего холестерина и триглицеридов в группе, получавшей полисорбовит в сравнении с контролем (соответственно на 32,0% и 33,3%) (табл. 6.1):

На модели гиперлипидемии, вызванной высокоуглеводным рационом, когда к рациону добавляли сахарозу (20%) в течение 30 дней, полисорбовит достоверно уменьшал в сыворотке крови крыс содержание общего холестерина в среднем на 36,5% и триглицеридов на 42,8% и не изменял содержание холестерина липопротеидов высокой плотности.

В печени содержание общего холестерина в 3-й группе было на 26,5% меньшим, чем во 2-й, а триглицеридов - на 33,4% (табл. 6.2).

Данные, полученные на двух моделях, показывают, что полисорбовит в исследованной дозе (50 мг/кг) препятствовал развитию гиперлипидемии. Гипохолестеринемическое и гипотриглицеридемическое действие полисорбовита можно объяснить связыванием в кишеч-

нике избыточных количеств холестерина, поступающего с пищей, а также за счет связывания желчных кислот.

Т а б л и ц а б . 1

Показатели липидного обмена у крыс с алиментарной (жировой) гиперлипидемией, получавших полисорбовит-50

Показатели	Группа животных		
	1-я – интактная	2-я – гиперлипидемия	3-я – гиперлипидемия + полисорбовит
Сыворотка крови:			
общий холестерин, ммоль/л	1,1 ± 0,08	3,2 ± 0,18	2,2 ± 0,16*
триглицериды, ммоль/л	0,8 ± 0,04	2,1 ± 0,21	1,2 ± 0,08*
холестерин-ЛПВП, ммоль/л	0,7 ± 0,04	0,5 ± 0,03	0,7 ± 0,06
Печень:			
общий холестерин, мкмоль/г	12,7 ± 0,38	26,9 ± 2,24	18,3 ± 1,41*
триглицериды, мкмоль/г	19,0 ± 0,86	44,8 ± 3,36	29,9 ± 2,37*

* P < 0,05 сравнение 2-й и 3-й групп.

Т а б л и ц а б . 2

Показатели липидного обмена у крыс с алиментарной (сахарозной) гиперлипидемией, получавших полисорбовит-50

Показатели	Группа животных		
	1-я – интактная	2-я – сахароза	3-я - сахароза + полисорбовит
Сыворотка крови:			
общий холестерин, ммоль/л	1,05 ± 0,06	1,97 ± 0,15	1,25 ± 0,08*
триглицериды, ммоль/л	0,75 ± 0,08	1,80 ± 0,16	1,03 ± 0,06*
холестерин-ЛПВП, ммоль/л	0,70 ± 0,05	0,50 ± 0,03	0,59 ± 0,05
Печень:			
общий холестерин, мкмоль/г	14,2 ± 1,14	25,3 ± 2,21	18,6 ± 1,19*
триглицериды, мкмоль/г	17,1 ± 1,29	34,7 ± 2,74	23,1 ± 1,84*

* P < 0,05 сравнение 2-й и 3-й групп.

Влияние полисорбовита-50 на содержание липидов в крови добровольцев и больных с гиперлипидемией

Влияние полисорбовита на показатели липидного обмена исследовали у 12 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 30 до 45 лет, не страдающих атеросклерозом, и на больных с гиперхолестери-

немией. Клинические наблюдения были проведены на 24 мужчинах в возрасте от 45 до 65 лет, у которых при первичном обследовании крови были обнаружены признаки дислипотеинемии. Эти больные находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта и не получали лекарственных препараты, влияющие на уровень липидов в крови. Полисорбовит назначали по 4 г на прием один раз в сутки, утром натощак за 30-45 мин до еды в виде 1-2% раствора. Курс приема составил 21-30 дней. Исследование липидного спектра проводили до и после окончания курса. Кровь брали утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 14 часов после последнего приема пищи.

Прием полисорбовита здоровыми добровольцами сопровождался небольшим, но достоверным снижением уровня общего холестерина в плазме крови к концу курса в среднем на 11,2% (табл. 6.3). Содержание триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности оставалось на первоначальном уровне.

Т а б л и ц а 6 . 3

Показатели липидного обмена в плазме у здоровых добровольцев на фоне приема полисорбовита-50

Показатели	До приема	После 30 сут приема полисорбовита
Холестерин крови (ммоль/л)	4,92 ± 0,24	4,37 ± 0,21*
Триглицериды крови (ммоль/л)	2,14 ± 0,22	2,19 ± 0,18
Холестерин - ЛПНП (ммоль/л)	2,79 ± 0,36	2,63 ± 0,26
Холестерин - ЛПВП (ммоль/л)	2,21 ± 0,17	2,34 ± 0,19

* P < 0,05.

Несколько иная картина наблюдалась у больных с гиперлипидемией. Месячный курс приема полисорбовита привел к снижению уровня общего холестерина в среднем на 18,9% (табл. 6.4), скорее всего, за счет фракции холестерина ЛПНП - наиболее атерогенной фракции липопротеидов, так как снижение ХС-ЛПНП составило 18,4%.

Уровень холестерина-ЛПВП, также как и триглицеридов, не изменился. Однако в связи с тем, что снизился уровень общего холестерина, то процентное отношение холестерина-ЛПВП к общему холестерину увеличилось. Это свидетельствует о том, что на фоне приема полисорбовита липопротеиды высокой плотности с той же интен-

сивностью продолжали выполнять свою транспортную функцию по удалению холестерина из периферических тканей, в том числе сосудов.

Т а б л и ц а 6 . 4

Показатели липидного обмена в плазме больных с гиперхолестеринемией до и после приема полисорбовита-50

Показатели	До приема	После 30 сут приема полисорбовита
Холестерин крови(ммоль/л)	7,23 ± 0,40	5,86 ± 0,34*
Триглицериды крови (ммоль/л)	2,96 ± 0,24	2,90 ± 0,22
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	4,78 ± 0,27	3,90 ± 0,25 *
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,12 ± 0,08	1,16 ± 0,07
% ХС-ЛПВП от общего холестерина	15,4 ± 0,93	19,8 ± 1,02 *

*P < 0,05.

При оценке влияния полисорбовита на опорожнение толстой кишки было замечено его смягчительное воздействие. Четверо из 12 добровольцев (33%) и 15 из 24 больных (62,5%) отметили некоторое уменьшение плотности каловых масс. Только 1 больной отметил увеличение плотности каловых масс, однако он связывал это с приемом антацидных средств, так как наблюдал это явление раньше.

За время приема полисорбовита не было отмечено неприятных ощущений, признаков непереносимости, диспепсических расстройств, аллергических реакций, нарушений сна.

Обнаруженные гипохолестеринемический и гиполипопротеидемический эффекты полисорбовита существенно уступают аналогичным эффектам современных липиднормализующих лекарственных препаратов, таким как клофибрат, симвостатин, флувастатин и др., угнетающим синтез холестерина в печени. Эти препараты способны снизить уровень холестерина-ЛПНП на 30% и более и на 10-15% повысить уровень холестерина-ЛПВП. Однако эти эффекты лекарственных препаратов обусловлены их резорбцией в кровь, на фоне их применения повышаются концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови, могут наблюдаться побочные явления такие, как миопатия, тошнота, рвота, иногда развитие острой почечной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при назначении этих лекарств с ан-

тикоагулянтами и иммунодепрессантами. То есть их применение требует более или менее постоянного врачебного наблюдения.

Пектины, представляя собой крупную полисахаридную молекулу, в кишечнике не всасываются и не оказывают прямого влияния на внутренние органы и системы организма. Они действуют как типичные неспецифические энтеросорбенты и способны связывать в кишечнике желчные кислоты и в какой-то степени холестерин. Это приводит к стимуляции синтеза желчных кислот в печени за счет усиления деградации холестерина, поступающего в печень в виде атерогенных липопротеидов. Снижение уровня общего холестерина и атерогенных липопротеидов низкой плотности в крови способствует поступлению в нее холестерина из тканей и органов, в том числе из артерий, что может в конечном итоге привести к делипидированию и уплощению атеросклеротических бляшек.

Эпидемиологические и клинические исследования показывают, что в экономически развитых странах доминирующее положение в структуре заболеваемости занимают такие заболевания, как атеросклероз и его осложнения, гипертоническая болезнь, диабет и некоторые другие, среди причин развития которых отмечают дислиппротеинемию атерогенного характера. Устранение факторов риска имеет существенное значение в борьбе с атеросклерозом и его осложнениями. Известно, что продолжительное снижение уровня общего холестерина в крови лиц с гиперлипидемией на 10% ведет к снижению риска развития ишемической болезни сердца на 25%. У больных, перенесших первый инфаркт миокарда, риск повторного инфаркта уменьшается, если уровень холестерина удастся снизить на 20% [Gotto, 1979]. Это указывает на важность более раннего воздействия на один из главных факторов риска развития атеросклероза.

Возможно, отчасти улучшение субъективного состояния больных было связано с положительным действием пектина на патологические процессы в желудочно-кишечном тракте, так как наблюдения проводились в гастроэнтерологическом отделении. Тем не менее, оказывая легкое гипохолестеринемическое действие, биологически активная добавка полисорбовит может найти применение как вспомогательное средство при лечении атеросклероза и его сосудистых осложнений, а главным образом как профилактическое средство, задерживающее развитие атеросклеротических изменений в организме как здоровых, так и больных людей. В течение всего срока проведения наблю-

дений за состоянием лиц, принимавших препарат пектина, никаких побочных явлений не было выявлено. С помощью анкетно-опросного метода было выяснено, что при потреблении полисорбовита нет неприятных ощущений или явлений непереносимости от его применения. Отсутствовали диспепсические расстройства, не отмечались аллергические реакции.

Проведенные клинические испытания на больных с гиперлипидемией показали, что полисорбовит умеренно снижает уровень липопротеидов низкой плотности и общего холестерина и может быть рекомендован с целью профилактики гиперлипидемии лицам, составляющим группы повышенного риска развития атеросклероза, а также в качестве вспомогательного средства при лечении атеросклероза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСОРБОВИТА-50 У ДЕТЕЙ С ГИПЕРМИКРОЭЛЕМЕНТОЗАМИ

На конференции ООН по охране окружающей среды и ее развитию в Рио-Де-Жанейро (1992) Россия названа в группе самых загрязненных в экологическом отношении стран. Исследования гигиенистов показали, что 73% населения страны проживает в условиях постоянного превышения предельно допустимых концентраций токсичных веществ в атмосферном воздухе. Около 50 млн. человек проживает в городах, в которых уровень загрязнения воздуха систематически в 10 и более раз превышает допустимый. Среди химических загрязнителей воздуха тяжелые металлы являются одни из самых токсичных компонентов, а из них наиболее опасные свинец, кадмий, ртуть, мышьяк, бериллий и др. Тяжелые металлы оказывают негативное влияние практически на все системы организма человека. Особенно опасно воздействие металлов на детский организм.

С целью оценки уровня накопления тяжелых металлов в организме детей г. Владивостока и состояния их здоровья Л.В.Транковской в 1996-1997 гг. были обследованы дети в возрасте от 3 до 14 лет, проживающие и посещающие детские учреждения в разных районах города. Оказалось, что уровень тяжелых металлов в волосах детей Советского района превышал допустимые значения на 18,5%; этот район расположен в наиболее чистой зеленой зоне. Удельный вес детей во Фрунзенском районе, имеющих повышенные концентрации тяжелых металлов в волосах, составил 66,0%, в Ленинском районе - 72,1%, в Первоуреченском - 72,5%. То есть у трех из четырех детишек отмечается избыточный уровень одного или нескольких металлов в организме. Это не могло не сказаться на состоянии их здоровья. Поэтому на следующем этапе работы проводили комплексную оценку состояния здоровья детей с выявленным гипермикрорэлементозом, которые составляли основную группу. В контрольную группу входили дети, в волосах которых уровень тяжелых металлов не превышал допустимых значений (табл. 7.1.).

Содержание тяжелых металлов в волосах обследованных детей г. Владивостока

Группа	Концентрация металла, мкг/г			
	Свинец	Кадмий	Марганец	Медь
Контрольная	5,5 ± 0,3	0,4 ± 0,04	2,1 ± 0,08	8,3 ± 0,3
Основная (дети с гипермикроэлементозом)	15,0 ± 0,8	0,8 ± 0,06	5,2 ± 0,4	14,8 ± 1,8

Анализ физического развития обследуемых детей показал, что в основной группе гармоническое физическое развитие имели 30,8% детей, в контрольной группе - 46,2%. При оценке резистентности организма по кратности острой заболеваемости выявлено, что среди детей с гипермикроэлементозом часто болеющих было в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе (соответственно 60,0 и 36,9%). Аллергические заболевания были обнаружены у 73,8% детей основной группы и у 49,2% детей контрольной группы. Исследование мочи показало, что частота выявления признаков нарушения функционального состояния мочевыделительной системы была выше в основной группе. Так, кристаллурия отмечалась в 40,0% случаев в основной группе и в 15,4% случаев в контрольной группе, лейкоцитурия соответственно в 27,7% и 12,3% случаев. Протеинурия в основной группе встречалась в 2 раза чаще, чем в контрольной, а микрогематурия встречалась только в основной группе.

Известно, что увеличение содержания дельта-аминолевуленовой кислоты в моче является ранним показателем свинцовой интоксикации. В группе детей с гипермикроэлементозом у 46% содержание этой кислоты превышало верхнюю границу нормы, а из числа обследованных контрольной группы ни у одного ребенка не обнаружено превышения этого параметра. Жалобы на диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота, периодическая рвота) были отмечены у 60,0% детей с гипермикроэлементозом и у 35,3% детей в контроле. По данным гастроуденоскопии признаки хронического гастрита или гастроуденита были отмечены у 46,2% детей с гипермикроэлементозом и у 3,1% детей контрольной группы. У детей с гипермикроэлементозом чаще выявлялись признаки отклонения от нормы со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Суммарный показатель здоровья детей в обеих группах приведен в таблице 7.2.

Суммарный показатель здоровья детей с гипемикроэлементозом

Группа здоровья	Число детей, %	
	в контрольной группе	в группе с гипермикроэлементозом
1-я	10,8	3,1
2-я	60,0	33,8
3-я	29,2	63,1

Таким образом, уровень здоровья у детей с гипемикроэлементозом был значительно ниже.

На следующем этапе родителям детей с гипермикроэлементозом было предложено проведение комплекса мероприятий в Центре по экологической реабилитации. Такая реабилитация должна проводиться по нескольким направлениям:

- элиминация вредных веществ и их токсических метаболитов из организма, в том числе из депо;

- ликвидация последствий токсического действия ксенобиотиков, коррекция аллергологического, иммунологического, соматического статуса, снятие экострессорных реакций; в полной мере должны быть использованы рациональная диетотерапия, медикаментозная терапия, термотерапия, лечебная физкультура, массаж и т.п.;

- диспансерное наблюдение за состоянием детей, прошедших медико-экологическую реабилитацию с контролем лабораторных и функциональных показателей здоровья.

Элиминацию токсикантов проводили полисорбовитом-50. Препарат назначали в виде 1% раствора в количестве 50 мл детям 3-5 лет, 100 мл - 6-10 лет, 200 мл - 11-14 лет. Прием препарата назначали один раз в день утром натощак, за 30-40 мин до завтрака. Курс лечения составлял 4-6 недель с двухдневными перерывами через каждые пять дней приема.

Дети, получавшие энтеросорбционную терапию, находились на обычном режиме, посещали детские дошкольные учреждения или средние общеобразовательные школы. При наблюдении за детьми во время лечения и по окончании никаких побочных явления от проводимой терапии не было выявлено. Дети чувствовали себя удовлетворительно. После курса лечения у детей отмечали улучшение настроения, повышение аппетита, уменьшение жалоб на диспепсические расстройства и нормализацию сна. Так как объективным критерием эли-

минации металлов из организма является динамика их содержания в моче и фекалиях, на протяжении курса энтеросорбции определяли концентрацию металлов в суточной моче и фекалиях. Рис. 7.1 и 7.2 иллюстрируют эти данные на примере элиминации свинца.

В течение первой недели концентрация металлов в моче уменьшалась примерно в 2 раза, в следующие 1-2 недели она увеличивалась в 1,5-2 раза, а затем вновь плавно уменьшалась и к концу 5-й недели была достоверно меньше, чем перед курсом лечения (рис. 7.1). В фекалиях содержание свинца постепенно увеличивалось, в конце 1-й недели в среднем на 20%, в конце 2-й недели - на 35%. В конце 5-й недели концентрация свинца в фекалиях в основной группе уже была 2 раза ниже, чем перед началом лечения (рис. 7.2).



Рис. 7.1. Динамика концентрации тяжелых металлов в суточной моче детей с гипермикрэлементозом при энтеросорбции полисорбовитом-50. По оси абсцисс – мкг/л; по оси ординат – продолжительность (недели).

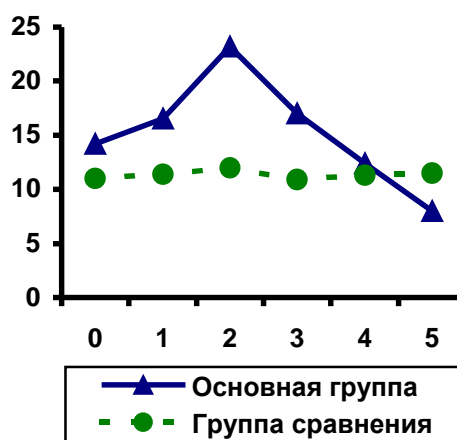


Рис. 7.2. Динамика концентрации тяжелых металлов в фекалиях детей с гипермикрэлементозом при энтеросорбции полисорбовитом-50. По оси абсцисс – мкг/г; по оси ординат – продолжительность (недели).

Количественный анализ элиминации свинца показал, что у детей без гипермикрэлементоза и не принимавших сорбент за 5 недель с мочой выводится в среднем 80-84 мкг, с фекалиями – 50-52 мг металла, а у детей с гипермикрэлементозом и принимавших сорбент - с мо-

чой 510-520 мкг, с фекалиями – 105-110 мг. Обращает на себя внимание тот факт, что элиминация свинца с мочой составляет менее 0,5% от элиминации свинца с фекалиями. Следовательно, основной путь освобождения организма от тяжелых металлов - энтеральный. Вместе с тем, определение концентрации тяжелых металлов в моче имело важное значение не с точки зрения элиминации металлов, а с точки зрения удержания концентрации металлов в крови в пределах физиологической нормы для того, чтобы не допустить интоксикации организма металлами, высвобождаемыми из депо благодаря энтеросорбции.

Важно подчеркнуть, что повышение уровня тяжелых металлов в моче происходило в пределах «нормы реакции», то есть в пределах допустимого уровня того или иного металла в моче. Для того, чтобы не превысить эти значения, не следует увеличивать суточную дозу энтеросорбента. Другими словами, энтеросорбционную терапию лучше проводить небольшими дозами сорбентов, при необходимости увеличив продолжительность курса. В течение года целесообразно проведение нескольких профилактических курсов энтеросорбции. В повторных курсах энтеросорбции не было бы необходимости, если бы удалось поставить надежный заслон поступлению металлов в организм с вдыхаемым воздухом или с водой.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСОРБОВИТА-50 ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТАХ

В последние годы отмечается стабильный рост заболеваемости простатитом вообще и простатитами, вызванными хламидийной инфекцией, в особенности, что делает актуальными исследования, направленные на совершенствование методов лечения этого заболевания. Хламидийный простатит возникает в результате проникновения в предстательную железу микроорганизмов, занимающих промежуточное положение между вирусами и бактериями. На фоне вялотекущего уретрита хламидийный простатит может развиваться как его осложнение [Клепиков, Клименко, 1988]. Известно, что урогенитальные инфекции, особенно при их хроническом течении, осложненном простатитом на фоне вторичного иммунодефицита, характеризуются подавлением Т- и В-системы иммунитета [Дранник и др., 1986; Ивдра и др., 1990] и фагоцитарного звена иммунитета [Кузнецов и др., 1991], нарушением соотношения иммунорегуляторных клеток и повышением содержания циркулирующих иммунных комплексов [Мавров и др., 1989]. При этом бактериальные токсины усиливают состояние иммунной супрессии. Кроме того, хроническое течение заболевания с частыми вспышками инфекции предполагает использование антибиотиков, которые воздействуют и на нормальную микрофлору кишечника и вызывают исчезновение бифидобактерий с последующим угнетением иммунологической реактивности организма [Наволоцкая и др., 1995].

В медицинском центре «Асклепий» (Владивосток) проводилась апробация «полисорбовита-50» на добровольной группе больных с заболеваниями урогенитального тракта. Цель работы состояла в определении эффективности энтеросорбции у больных с хронической урогенитальной инфекцией на фоне традиционной терапии. Под наблюдением находились мужчины в возрасте от 25 до 45 лет больные хроническим простатитом хламидийной этиологии с продолжительностью заболевания от 2 до 7 лет. Клиническая картина характеризовалась жалобами на выделения из уретры и дискомфорт в мочеиспускательном

канале (96%), зуд и жжение в уретре (52%), боли внизу живота, в паховой области и мошонке (84%), нарушение половой потенции (63%), боли в суставах (20%), астеническое состояние (87%). Выраженность симптоматики зависела от течения воспалительного процесса; у 53% больных течение заболевания было торпидным, у 13% - в стадии обострения, у 34% - подострого течения.

Больные, составляющие группу сравнения (n=15), получали традиционную терапию (антибиотики, иммуномодуляторы, физиолечение, местную терапию). Основной группе больных (n=15) дополнительно назначали полисорбовит-50 в виде раствора из расчета 1 г в сутки на протяжении 20 дней при торпидном течении и по 2 г в сутки при остром и подостром течении в первые 5 дней с последующим переходом на дозу в 1 г в сутки в течение 15 дней. Состояние иммунной системы оценивали до и после проведенного лечения. Иммунологическое обследование включало определение количества Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций этих клеток, уровня сывороточных иммуноглобулинов G, A и M, циркулирующих иммунных комплексов и окислительную способность нейтрофилов в НСТ-тесте.

Результаты исследования иммунного статуса больных до лечения свидетельствовали об отклонении показателей иммунитета от нормы: снижение общего количества Е-РОК, нарушение соотношения иммунорегуляторных клеток за счет снижения популяции хелпероподобных лимфоцитов, дисбаланс иммуноглобулинов с преимущественным снижением IgA и IgM, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, снижение способности нейтрофилов к восстановлению нитросинего тетразолия.

После проведенного лечения у больных из группы сравнения и основной группы наблюдали положительную динамику основных иммунологических показателей, по-видимому, за счет применения в комплексной терапии иммунокорректора цитокинового ряда интрона. В частности, нормализовалось количество лейкоцитов в периферической крови и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, восстановилось соотношение иммунорегуляторных клеток, повысилось содержание IgA и IgM.

Оценить влияние полисорбовита-50 на иммунитет позволили два показателя - содержание циркулирующих иммунных комплексов и НСТ-тест в активированном варианте. Только у больных, которым назначили полисорбовит-50, достоверно уменьшилось содержание цир-

кулирующих иммунных комплексов и нормализовалась способность нейтрофилов к восстановлению нитросинового тетразолия. После лечения клиническое состояние больных из группы сравнения характеризовалось как значительное улучшение в 60% случаев, как улучшение - в 27%, без улучшения - 13%. У всех больных, принимавших полисорбовит-50, наблюдали значительное улучшение общего состояния на 2-3-й дни от начала лечения, уменьшение дизурических расстройств, лучшую переносимость антибиотикотерапии, уменьшение дискомфорта со стороны ЖКТ от применения антибиотиков.

Подтверждением положительного эффекта полисорбовита-50 в комплексной терапии больных явилось снижение побочного действия интрона. Побочные явления от применения этого препарата выражались в повышении температуры (57%), обострении герпетической инфекции (20%), лейкопении (12%). Отмечено, что в группе больных, принимавших полисорбовит, эти явления были менее выражены, протекали легче, общее состояние улучшалось значительно быстрее.

Проведенные клинико-иммунологические наблюдения показали, что применение полисорбовита-50 повышает эффективность комплексной терапии хронического хламидийного простатита, вероятно, за счет снижения антигенной и метаболической нагрузки на органы детоксикации и улучшения переносимости используемых сильно действующих лекарственных препаратов.

Полисорбовит применяли также у больных с аднекситами, эндометритами, простатитами, уретритами, вызываемые как условно-патогенной флорой, так и инфекциями, передающимися половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, генитальный герпес) на фоне вторичных иммунодефицитных состояний. Полученные данные показали, что низкоэтерифицированный пектин в сочетании с традиционными методами лечения оказывал лучший терапевтический эффект. Использование пектина при острых воспалительных процессах приводило к снижению признаков интоксикации, а при хронических вялотекущих процессах, требующих длительного применения антибактериальной терапии - к снижению метаболической нагрузки на печень, почки и иммунную систему. Применение полисорбовита у данной категории больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наличием в анамнезе аллергических заболеваний или перенесенного гепатита позволило снизить токсико-аллергические реакции и повысить эффективность лечения основного заболевания.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСОРБОВИТА-50 ПРИ ОСТРЫХ
КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ОСЛОЖНЕННЫХ
ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА**

По современным представлениям нормальная микрофлора кишечника является важным звеном в системе защиты организма и сохранения его внутренней среды. Состав микрофлоры кишечника характеризуется относительной стабильностью качественных и количественных параметров, особенно в отношении ее главных компонентов – бифидо-, коли- и лактофлоры. В норме все представители микрофлоры образуют биоценоз, в котором каждый из них оказывает положительное влияние на других, обеспечивая рост микроорганизмов, их обмен веществ и устойчивость к повреждающим факторам. Нарушения соотношения между этими биотическими компонентами в кишечнике, обозначаемые термином дисбиоз, или дисбактериоз, отражают микробиологические изменения, которые в свою очередь способствуют развитию метаболических, регуляторных, обменных и иммунологических расстройств в организме.

Под дисбактериозом кишечника понимают качественное и количественное изменение его нормальной микрофлоры в сторону увеличения числа микроорганизмов-симбионтов, существующих в норме или встречающихся в незначительных количествах [Воробьев и др., 1997]. Предлагают различать два понятия: нарушение биоценоза кишечника как чисто микробиологическое понятие и дисбактериоз кишечника как клиничко-микробиологическое состояние организма [Раевский и др., 1997; Нисевич и др., 1999]. Изменения в микробиоценозе кишечника наступают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клиничко-физиологическом статусе организма. Причины развития дисбиотических явлений различны, и среди них инфекционные болезни.

На кафедре инфекционных болезней у детей Владивостокского государственного медицинского университета были выполнены клинические исследования дисбиотических изменений кишечника у боль-

ных псевдотуберкулезом, кишечным иерсиниозом, острыми кишечными инфекциями, такими как дизентерия, сальмонеллез, протеоз, клебсиеллез и проведена оценка терапевтической эффективности полисорбовита-50 на фоне антибактериального лечения [Яценя, 1999]. Было установлено, что начальными признаками иерсиниозов являются общетоксический и токсико-аллергический синдромы, такие как гипертермия, головная боль, снижение аппетита, мелкопятнистая сыпь, артралгии, отечность и гиперемия ладоней и стоп. В период разгара, наряду с сохраняющимися общетоксическими и токсико-аллергическими симптомами, появляются симптомы гематогенной диссеминации возбудителя: гепатомегалия, паренхиматозный гепатит, спленомегалия. Диарейный синдром не является ведущим в клинике заболевания; жидкий стул до 3-5 раз в сутки, необильный. Не выявляется зависимость тяжести болезни от выраженности кишечного синдрома.

Анализ клинических признаков легких форм и форм средней тяжести острых желудочно-кишечных инфекций показывает, что независимо от этиологии все заболевания начинаются остро, с проявления общетоксических симптомов. Ведущим в клинике болезни является кишечный синдром, который протекает в виде частого скудного стула с большим количеством мутной слизи, а иногда и крови (при шигеллезах), обильного стула с большим количеством зелени по типу «болотной тины» (при сальмонеллезах), обильного водянистого стула с неперевавшими комочками пищи (при клебсиеллезах). При легких формах частота диареи достигала 3-5 раз, а при средней тяжести – 7-10 раз в сутки.

Существует мнение, что диагностика дисбактериоза по результатам бактериологических исследований кала недостаточно достоверна [Нисевич и др., 1999; Чебуркин, 1999]. Вместе с тем, несомненно, что избыточная микробная колонизация и ее качественные изменения в тонкой кишке влияют на нормальную микрофлору толстой кишки, что легко выявляется при микробиологическом исследовании кала. В свою очередь количественные и качественные изменения микрофлоры толстой кишки способствуют избыточной продукции органических кислот, увеличивают осмолярность кишечного содержимого, нарушают процессы пищеварения, всасывания. В результате повреждается слизистая, в избытке секретуруется вода и электролиты, что проявляется диареей.

Расширенное бактериологическое исследование кала на наличие патогенной флоры и бактерий показало, что у больных иерсиниозами чаще регистрируется дисбиocenоз III-IV степени, а для больных острыми желудочно-кишечными инфекциями в большинстве случаев характерны дисбиотические расстройства II-III степени по классификации И.Б.Куваевой и К.С.Ладодо [1991]. Для больных псевдотуберкулезом, даже при легких формах, характерно полное отсутствие бифидобактерий, значительное (на 4-5 порядков) снижение уровня лактобактерий, уменьшение содержания нормальной кишечной палочки, незначительное повышение уровня условно-патогенных бактерий в первые дни болезни. У больных кишечным иерсиниозом также регистрировалось полное отсутствие лактофлоры. Эти изменения микробного пейзажа кишечника не зависят от выраженности кишечного синдрома. Больше того, к периоду реконвалесценции на фоне применения традиционной антибактериальной терапии эти изменения зачастую усугублялись за счет дальнейшего уменьшения содержания кишечной палочки и некоторым ростом представителей условно-патогенной флоры [Ященья, 1999].

При анализе состояния биоценоза кишечника у больных острыми желудочно-кишечными инфекциями были выявлены изменения, характеризующиеся снижением уровня бифидо- и лактофлоры на 2-3 порядка. У больных острыми желудочно-кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой, регистрировали повышение уровня условно-патогенных бактерий на 3-4 порядка. В течение болезни на фоне антибактериальной терапии отмечали дальнейшее угнетение роста бифидо- и лактобактерий, а также кишечной палочки, и продолжался рост представителей условно-патогенной флоры. Следует, однако, отметить, что несмотря на выявляющиеся дисбиотические процессы в острый период иерсиниозов и желудочно-кишечных инфекций у больных детей не отмечали их негативного влияния на течение болезни в эту фазу. Ни при острых желудочно-кишечных инфекциях, при которых диарейный синдром значительно выражен, ни при иерсиниозах, при которых дисбиотические явления носят ярко выраженный характер, достоверной задержки реконвалесценции или появления необычной симптоматики у детей не наблюдали. Это объясняют тем, что медикаментозное лечение основного заболевания устраняет избыточную и измененную микробную контаминацию тонкой и толстой кишки. Эти данные согласуются с мнением Н.И.Нисевич и соав-

торов [1999], согласно которому нарушения микробиоценоза кишечника не всегда имеют клинические эквиваленты.

В настоящее время становится ясным, что помимо тех или иных проявлений дисбиозов при острых инфекциях развивается иммунологическая недостаточность, усугубляющаяся дисбактериозом [Дарсалия, Цывкина, 1999]. Проведенный нами анализ клеточного и гуморального иммунитета у больных иерсиниозами показал, что уже в течение первой недели псевдотуберкулеза выявляются признаки Т-лимфопении и достоверно снижается уровень Т-хелперной и Т-супрессорной субстанций. Эти иммунологические показатели усугублялись на фоне антибактериального лечения. В течение второй недели болезни в системе субпопуляций лимфоцитов наблюдали сдвиг в сторону теофиллинрезистентных розеткообразующих лимфоцитов. Обратная динамика регистрировалась только к периоду реконвалесценции, но не достигала нормального уровня. Изменения в клеточном звене иммунитета происходят на фоне изменений гуморального звена. Так, на первой неделе болезни отмечали достаточно высокий уровень сывороточных иммуноглобулинов. Концентрация IgA в сыворотке составляла $1,58 \pm 0,40$ г/л у больных легкими формами и $1,68 \pm 0,12$ г/л у больных среднетяжелыми формами (у здоровых детей - $1,18 \pm 0,08$ г/л), концентрация IgM – $2,01 \pm 0,08$ г/л и $2,12 \pm 0,03$ г/л соответственно (у здоровых детей - $0,92 \pm 0,05$ г/л). Начиная со второй недели болезни регистрировали снижение уровня IgA до $1,52 \pm 0,18$ г/л у больных легкими формами и $1,45 \pm 0,30$ г/л у больных среднетяжелыми формами и дальнейшее повышение уровня IgM до $2,12 \pm 0,11$ г/л и $2,18 \pm 0,09$ г/л соответственно в обеих группах. Существенно изменялся и уровень циркулирующих иммунных комплексов, способствующих элиминации возбудителей из организма. Их уровень на первой неделе болезни достигал $112,2 \pm 4,1$ ед. при легких формах и $123,5 \pm 3,7$ ед. при среднетяжелых формах (у здоровых - $35,4 \pm 1,2$ ед.).

Сходная тенденция наблюдалась у больных кишечным иерсиниозом. Уже в начале болезни наблюдали угнетение клеточного звена иммунитета за счет снижения общего количества Т-лимфоцитов и дисбаланс в системе регуляторных субстанций, характеризующийся резким падением уровня супрессорных субстанций. Дефекты в клеточном звене иммунитета сопровождались нарушением синтеза иммуноглобулинов и изменением нормального соотношения между ними:

на фоне увеличения содержания IgM и IgA наблюдали низкий уровень IgG.

Для больных острыми желудочно-кишечными инфекциями, вызванными патогенными грам-отрицательными возбудителями, также характерно снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров. Подобное резкое угнетение показателей иммунитета само по себе может привести к изменениям в биоценозе кишечника с преобладанием условно-патогенных возбудителей.

Описанные нарушения состояния флоры кишечника и иммунной системы при иерсиниозах и острых желудочно-кишечных инфекциях у детей по-прежнему ставят вопрос об эффективном и патогенетическое обоснованном лечении этих заболеваний. Нуждаются в коррекции нарушения микробиоценоза, так как они приводят к различным нарушениям гомеостаза, в том числе и к резким сдвигам в иммунной системе, обычно контролируемой и регулируемой нормальной микрофлорой организма. Используемые с этой целью биологические бактериальные препараты не восстанавливают нормальный биоценоз, в связи с чем продолжается поиск новых подходов и способов его коррекции. Один из таких подходов состоял в оценке эффективности полисорбовита-50 (НПФ «Востокфарм») и энтерола («Санофи», Франция). Напомним, что энтерол является противодиарейным препаратом-пробиотиком, содержащим лиофилизированные дрожжи *Saccharomyces boulardii* и обладающим антагонистическим действием в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Применение полисорбовита заметно отражалось на течении заболеваний. В качестве примера проиллюстрированы данные о частоте встречаемости и продолжительности симптомов у больных псевдотуберкулезом (табл. 9.1) и кишечным иерсиниозом (табл. 9.2) на фоне полисорбовита. Приведенная динамика клинических симптомов при псевдотуберкулезе сопровождалась ростом бифидо- и лактофлоры уже с первой недели лечения и последующим значительным увеличением содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов, характеризующих высокую антибактериальную активность организма. Уровень IgA составлял $1,71 \pm 0,18$ г/л при легких формах и $1,65 \pm 0,31$ г/л при средне-тяжелых формах. В качестве примера мы приводим данные о динамике содержания представителей микробиоценоза кишечника у больных псевдотуберкулезом (рис. 9.1), сальмонеллезом (рис. 9.2), шигеллезом (рис. 9.3) и протеозом (рис. 9.4).

Т а б л и ц а 9 . 1

**Клиническая эффективность полисорбовита-50
у больных псевдотуберкулезом**

Симптомы	Частота встречаемости симптомов на 2-й неделе болезни, %		Продолжительность симптомов, дни	
	Группа сравнения n=30	Основная группа n=28	Группа сравнения	Основная группа
Гипертермия	12 (40,0%)	8 (28,5%)	8,5 ± 0,2	7,2 ± 0,2*
Абдоминальные боли	26 (86,6%)	15 (53,5%)	11,5 ± 0,3	11,0 ± 0,3
Тошнота	15 (50,0%)	9 (32,1%)	9,3 ± 0,3	8,2 ± 0,3*
Экзантема	12 (40,0%)	6 (21,4%)	10,6 ± 0,3	9,0 ± 0,3*
Артралгии	23 (76,7%)	21 (75,0%)	13,4 ± 0,3	12,9 ± 0,3
Диарея	12 (40,0%)	8 (28,5%)	8,7 ± 0,3	7,2 ± 0,2*
Полилимфадения	20 (66,6%)	16 (57,1%)	12,9 ± 0,3	12,0 ± 0,3
Гепатомегалия	15 (50,0%)	11 (39,2%)	18,5 ± 0,2	14,2 ± 0,3*
Пластинчатое шелушение ладоней, стоп	15 (50,0%)	12 (42,9%)	6,7 ± 0,2	6,4 ± 0,2

* различия статистически значимы по отношению к группе сравнения (p < 0,05).

Т а б л и ц а 9 . 2

**Клиническая эффективность полисорбовита-50
у больных кишечным иерсиниозом**

Симптомы	Частота встречаемости симптомов на 1-й неделе болезни, %		Продолжительность симптомов, дни	
	Группа сравнения n=35	Основная группа n=30	Группа сравнения	Основная группа
Гипертермия	15 (60,0%)	10 (40,0%)	8,6 ± 0,3	7,0 ± 0,2*
Абдоминальные боли	18 (72,0%)	15 (60,0%)	11,9 ± 0,3	11,2 ± 0,3
Тошнота	14 (56,0%)	11 (44,0%)	9,5 ± 0,4	7,5 ± 0,2*
Экзантема	12 (48,0%)	10 (40,0%)	10,6 ± 0,3	9,0 ± 0,3*
Диарея	19 (76,0%)	14 (56,0%)	8,9 ± 0,3	7,8 ± 0,2*
Полилимфадения	20 (80,0%)	17(68,0%)	13,2 ± 0,3	12,7 ± 0,3
Снижение аппетита	14 (56,0%)	10 (44,0%)	10,3 ± 0,3	8,5 ± 0,2*
Головная боль	14 (56,0%)	10 (44,0%)	9,8 ± 0,4	7,6 ± 0,2*

* различия статистически значимы по отношению к группе сравнения (p < 0,05).

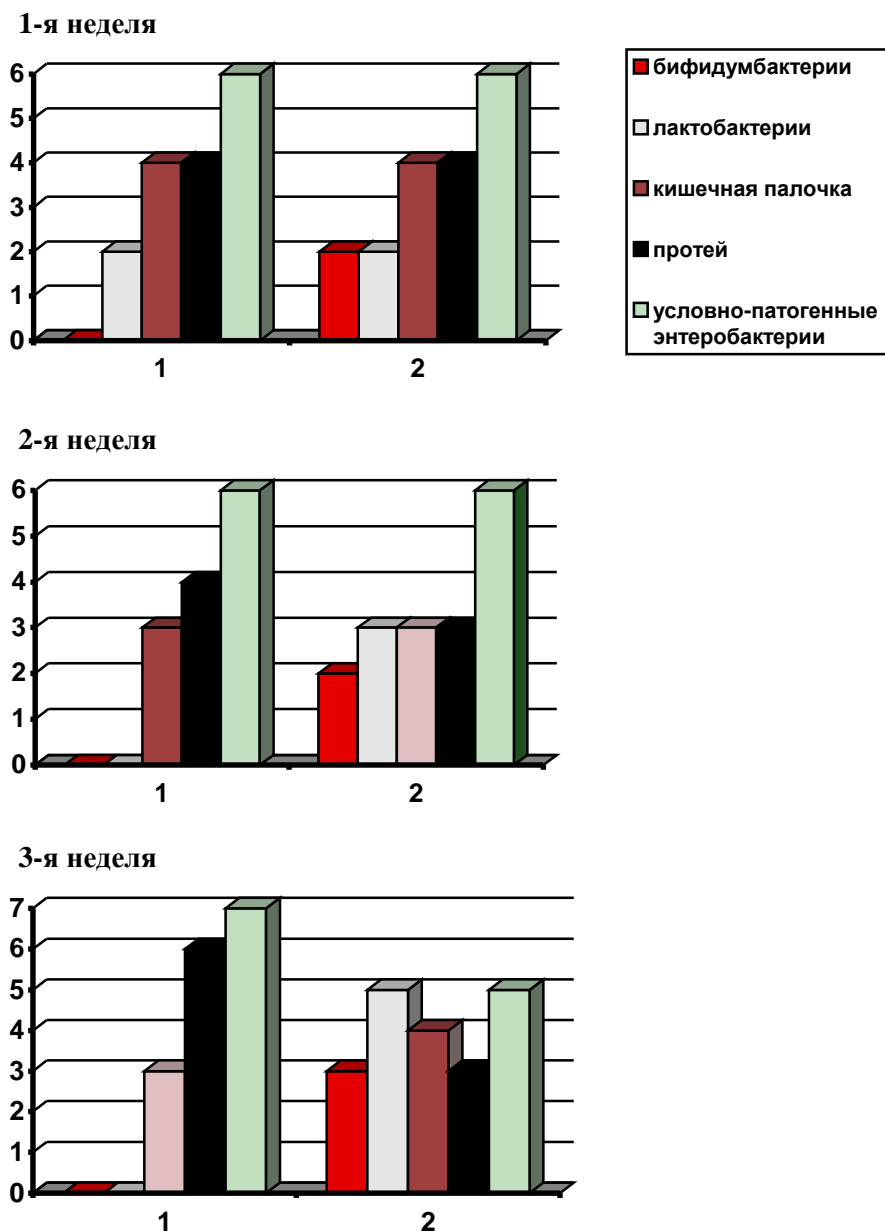


Рис. 9.1. Динамика содержания представителей микробиоценоза кишечника у больных псевдотуберкулезом (среднетяжелая форма) при приеме полисорбовита-50. По вертикали: десятичный логарифм числа микробов в 1 г фекалий; по горизонтали: 1 – группа сравнения, 2 – основная группа (полисорбовит-50).

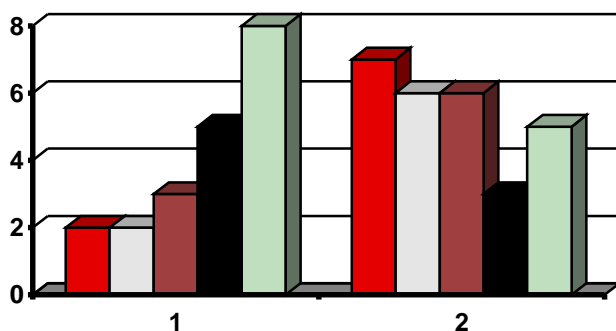


Рис. 9.2. Содержание представителей микробиоценоза кишечника у больных сальмонеллезом (среднетяжелая форма) при приеме полисорбовита-50 на 5-7-й день лечения. По горизонтали: 1 – группа сравнения, 2 – основная группа (полисорбовит-50). Обозначение столбиков как на рис. 9.1.

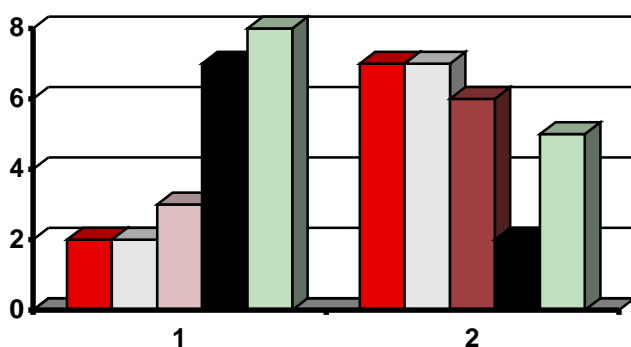


Рис. 9.3. Содержание представителей микробиоценоза кишечника у больных шигеллезом (среднетяжелая форма) при приеме полисорбовита-50 на 5-7-й день лечения. По горизонтали: 1 – группа сравнения, 2 – основная группа (полисорбовит-50). Обозначение столбиков как на рис. 9.1.

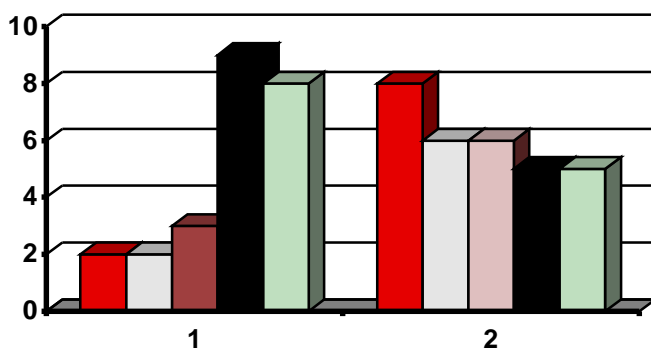


Рис. 9.4. Содержание представителей микробиоценоза кишечника у больных протеозом (среднетяжелая форма) при приеме полисорбовита-50 на 5-7-й день лечения. По горизонтали: 1 – группа сравнения, 2 – основная группа (полисорбовит-50). Обозначение столбиков как на рис. 9.1.

Для кишечных инфекций, вызванных патогенной флорой, (шигеллезы, сальмонеллезы), полисорбовит не оказывает выраженной положительной динамики в отношении кишечного синдрома, но в составе микрофлоры кишечника происходит стойкое увеличение облигатных компонентов, что влечет за собой повышение уровня иммуноглобулинов. При острых желудочно-кишечных инфекциях, вызванных протеем, также отмечается влияние полисорбовита не столько на выраженность кишечного синдрома, сколько на рост бифидо- и лактофлоры, влекущий за собой повышение уровня иммуноглобулинов с последующим снижением содержания протеев в кишечной микрофлоре. У больных кишечным иерсиниозом отмечено положительное воздействие полисорбовита на кишечный синдром, начиная со второй недели болезни, в результате роста облигатной флоры. Одновременно наблюдали постепенное выравнивание структуры гуморального иммунитета, проявляющееся в снижении уровня IgM (на 2-ой неделе до $1,93 \pm 0,34$ г/л при легких формах и $1,90 \pm 1,01$ г/л при среднетяжелых формах, на 3-ей неделе - до $1,82 \pm 0,42$ г/л при легких формах и $1,78 \pm 0,95$ при среднетяжелых формах).

При острых желудочно-кишечных инфекциях, вызванных клебсиеллой (*Klebsiella pneumoniae*), отмечается значительное влияние препарата на диарейный синдром, выразившееся в снижении количества жидкости в стуле и частоты стула. Одновременно происходит рост облигатной микрофлоры, повышение уровня IgA с последующим снижением уровня возбудителя.

При применении энтерола у больных псевдотуберкулезом и острыми желудочно-кишечными инфекциями отмечается прежде всего положительное действие на динамику клинических проявлений, выражающееся в быстром обратном развитии общетоксического и токсико-аллергического симптомов, а также ослаблении диареи. Содержание бифидо- и лактофлоры у больных псевдотуберкулезом увеличивалось на 4-5 порядков. У больных острыми желудочно-кишечными инфекциями в легкой форме уровень анаэробов соответствовал нормальным показателям, а содержание условно-патогенной флоры уменьшалось.

Таким образом, при лечении иерсиниозов и острых желудочно-кишечных инфекций в комплекс терапевтического лечения следует включать энтеросорбенты в комбинации с пробиотиками, действие которых направлено прежде всего на нормализацию дисбиотических яв-

лений в кишечнике и установление оптимального соотношения иммуноглобулинов.

На базе Городской клинической больницы № 2 г. Владивостока специалистами кафедры инфекционных болезней у детей также проводилась оценка «Полисорбовита-50» при лечении больных с патологией гепатобиллиарной системы и желудочно-кишечного тракта. Клинические наблюдения свидетельствовали о том, что явления холестаза при острых и хронических гепатитах купировались на фоне применения пектина значительно быстрее, самочувствие детей улучшалось заметнее, нежели при традиционном лечении.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСОРБОВИТА-50 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В клинической картине хронической почечной недостаточности (ХПН) практически любой этиологии ведущее место занимают симптомы уремической интоксикации, обусловленные накоплением в организме мочевины, креатинина и других продуктов белкового обмена. В связи с этим в лечении больных с ХПН широкое распространение получили методы экстракорпоральной детоксикации организма и, в частности, гемосорбция, которая позволяет снизить уровень уремических токсинов и среднемолекулярных олигопептидов и которая способна оказать лечебный эффект при уремической полинейропатии и перикардите [Эндер и др., 1984; Тимохов и др., 1993]. Вместе с тем, при всех достоинствах гемосорбции при ее проведении могут возникнуть осложнения, такие как падение артериального давления, озноб, ятрогенная кровопотеря и микрогематурия, а при многократном применении - остеодистрофия, анемия, нарушение обмена углеводов и липидов [Петрунь и др., 1986; Шахов, Арлимов, 1987]. Кроме того, сам метод представляет собой довольно дорогостоящую и технически сложную процедуру. Больше того, у некоторых больных с ХПН имеются противопоказания к гемодиализу. Все это обусловило поиск других методов детоксикации, и в последние 15-20 лет для этих целей все шире стали использовать пероральные сорбенты (энтеросорбенты). В основе метода энтеросорбции лежит выведение из организма ядовитых, балластных и потенциально опасных веществ экзогенной или эндогенной природы без оперативного вмешательства за счет поглощения или нейтрализации их в пищеварительном канале [Терновой и др., 1987].

Клинические наблюдения показывают, что прием энтеросорбентов сопровождается уменьшением или исчезновением симптомов интоксикации, ослабляются явления уремической гастроэнтеропатии, кожный зуд, стабилизируется уровень креатинина и мочевины, усиливается клубочковая фильтрация [Дельмачинский и др., 1988; Шостка и др.,

1984; Неймарк, 1990; Лукичев и др., 1991, 1992]. Это приводит к улучшению общего самочувствия больных и уменьшает страдания инкурабельных больных. Сочетание энтеросорбентов с малобелковой диетой позволяет в ряде случаев отсрочить гемодиализную терапию на 12-48 месяцев [Лукичев и др., 1991]. Имеются также экспериментальные данные, полученные на животных, свидетельствующие об уменьшении под влиянием энтеросорбентов креатининемии при острой почечной недостаточности [Рябов и др., 1990].

Мы преследовали цель оценить клиническую эффективность полисорбовита-50 в комплексном лечении больных с ХПН.

В исследовании участвовало 66 больных в возрасте от 38 до 68 лет, среди которых были 26 мужчин и 40 женщин. ХПН явилась осложнением хронического гломерулонефрита, поликистоза почек и хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни. Длительность ХПН составляла от одного года до 5 лет. Выраженность ХПН соответствовала ПА – ПВ стадии согласно классификации С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко [6]. Уровень креатинина в сыворотке крови колебался от 0,19 до 0,44 ммоль/л, уровень мочевины – от 9,2 до 32,0 ммоль/л, клубочковая фильтрация составляла 20-50% от должной. Больные были распределены на две примерно равные по признакам группы (табл. 10.1). Больным группы сравнения проводилось традиционное лечение, включающее постельный режим, малобелковую диету, антигипертензивные и антиагрегантные средства, а также коррекцию водно-электролитных нарушений. Пациентам основной группы на фоне традиционного лечения назначали полисорбовит-50 в виде 1% раствора в количестве 200-400 мл (2-4 г в пересчете на сухой пектин) однократно утром натощак за 40-60 мин до принятия пищи или приема лекарств. Перед назначением препарата и через 10 дней после его приема регистрировали субъективные ощущения больных методом опроса лечащим врачом и в сыворотке крови определяли уровень креатинина и мочевины.

Количественные данные, полученные в ходе наблюдений, обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Наблюдения показали, что в течение периода наблюдений у больных обеих групп происходила регрессия клинических симптомов, но в основной группе, принимавшей полисорбовит, положительная динамика отмечалась в достоверно большем числе случаев (табл.

10.2). Практически по всем регистрируемым показателям от 19 до 58% больных основной группы отмечали улучшение, за исключением жалоб на расстройства сна. В группе сравнения улучшение по разным симптомам отмечали 3 до 30% больных. В основной группе ухудшение было отмечено по двум симптомам, а в группе с равнения – по

Т а б л и ц а 1 0 . 1

Характеристика больных с ХПН, принимавших участие в исследовании

Признак	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n= 30)
Диагноз:		
Хронический гломерулонефрит	20	20
МКБ, хронический пиелонефрит	14	8
Поликистоз почек	2	2
Пол: мужской	14	12
женский	22	18
Средний возраст, лет	48,3 ± 4,6	41,6 ± 5,9
Длительность ХПН, лет	3,8 ± 0,8	3,2 ± 0,9

Т а б л и ц а 1 0 . 2

**Динамика клинических признаков у больных ХПН,
применявших полисорбовит-50**

Симптом	Динамика симптомов (всего больных и % от исходных, принятых за 100%)					
	Группа сравнения (30 больных)			Основная группа, принимавшая полисорбовит-50 (36 больных)		
	улучшение	без динамики	ухудшение	улучшение	без динамики	ухудшение
Слабость	6 (27,2%)	8 (36,4%)	8 (36,4%)	21 (75%)*	5 (17,9%)*	2 (7,1%)*
Тошнота, рвота	4 (28,6%)	6 (42,8%)	4 (28,6%)	12 (66,7%)*	6 (33,3%)	0
Снижение аппетита	3 (20,0%)	10 (66,7%)	2 (13,3%)	10 (58,8%)*	7 (41,2%)*	0
Головная боль	6 (30,0%)	12 (60,0%)	2 (10,0%)	16 (61,5%)*	10 (38,5%)*	0
Снижение работоспособности	2 (14,3%)	4 (28,6%)	8 (58,0%)	12 (66,7%)*	6 (33,3%)*	0
Нарушение сна	1 (9,1%)	6 (54,5%)	4 (36,4%)	2 (15,4%)	9 (69,2%)	2 (15,4%)
Одышка	2 (20,0%)	8 (80,0%)	0	7 (63,6%)*	4 (36,4%)*	0
Сухость во рту	1 (7,7%)	12 (92,3%)	0	11 (78,6%)*	3 (21,4%)*	0

* P < 0,05 (достоверность различий по отношению к группе сравнения оценена по критерию χ^2).

шести. Статистически достоверные различия в сравниваемых группах по критерию χ^2 были получены для всех симптомов кроме нарушения сна.

Сопоставление данных лабораторных исследований показало, что в первые 10 дней традиционного лечения в условиях стационара у 53,3% больных снизился уровень мочевины в сыворотке крови. Только у двух больных из 16 (12,5%) показатели уровня мочевины нормализовались. В то же время в основной группе больных, принимавших полисорбовит, уровень мочевины снизился в 86,1% случаев, и у 22 из 31 (71,0%) показатели уровня мочевины нормализовались. Существенная разница и в относительном количестве больных, у которых за период наблюдений уровень мочевины повысился (табл. 10.3).

У 60% больных группы сравнения произошло снижение уровня креатинина в крови. У двух из 18 больных (11,1%) показатели креатинина нормализовались. В основной группе снижение уровня креатинина произошло у 94,4% больных, из них у 20 (64,7%) показатели креатинина нормализовались. Описанная разница между биохимическими показателями в основной группе и группе сравнения высоко достоверна по критерию χ^2 ($P < 0,001$).

Т а б л и ц а 1 0 . 3

Динамика лабораторных показателей у больных ХПН, применявших полисорбовит-50

Показатель	Динамика признаков					
	Группа сравнения (30 больных)			Основная группа, принимавшая полисорбовит-50 (36 больных)		
	снижение	без динамики	повышение	снижение	без динамики	повышение
Мочевина (сыворотка крови)	16 (53,3%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)	31 (86,1%)*	1 (2,8%)*	4 (11,1%)*
Креатинин (сыворотка крови)	18 (60,0%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)	34 (94,4%)*	1 (2,8%)*	1 (2,8%)*

* $P < 0,05$ (достоверность различий по отношению к группе сравнения оценена по критерию χ^2).

Динамика средних значений уремических токсинов выглядела следующим образом. В группе сравнения концентрация мочевины при поступлении составляла $16,7 \pm 1,8$ ммоль/л, а через 10 дней – $17,5 \pm 1,6$ ммоль/л, в основной группе соответственно $15,4 \pm 1,0$ ммоль/л и

9,6 ± 1,1 ммоль/л. Концентрация креатинина в группе сравнения до лечения составляла 0,28 ± 0,04 ммоль/л, а через 10 дней - 0,27 ± 0,05 ммоль/л, в основной группе до лечения - 0,21 ± 0,03 ммоль/л, через 10 дней - 0,15 ± 0,02 ммоль/л. Различия между группами по обоим показателям в конце периода наблюдения были достоверны (P < 0,01).

Таким образом, применение биологически активной добавки полисорбовит-50 способствует более быстрому регрессу клинических симптомов и элиминации азотистых шлаков при ХПН. Следует подчеркнуть, что обнаруженные эффекты были получены от относительно небольших доз полисорбовита-50, в среднем 2-4 г пектина в сутки на одного больного. В то же время в работах по клинической оценке эффективности пектинов у больных в возрасте от 40 до 69 лет с гиперлипотеидемией было показано, что ежедневный прием 10-15 г высокоочищенного яблочного пектина на протяжении по крайней мере до трех месяцев не оказывал каких-либо побочных явлений [Grudeva-Popova, Sirakova, 1999]. Это важно иметь в виду в связи с тем, что биологически активные добавки, обладающие энтеросорбционными свойствами, можно применять не только на госпитальном этапе терапии ХПН, но и в период ремиссии, а у тяжелых больных, находящихся на программном гемодиализе, - в периоды между процедурами. Длительный прием сорбентов на основе активированных углей и лигнина нежелателен. Кроме того, считается, что абсолютным противопоказанием к назначению пероральных углеродных сорбентов является наличие язв или кровотечений в желудочно-кишечном тракте, которые в качестве осложнений встречаются у 5-7% тяжелых больных ХПН. Препараты пектинов, как мы уже упоминали выше, наоборот, оказывают лечебный эффект при различных дефектах слизистой желудка и кишечника. Все это позволяет нам рекомендовать полисорбовит-50 в качестве дополнительного средства в комплексной терапии и профилактике азотемии при хронической почечной недостаточности.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФИТОСОРБОВИТА –
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
НА ОСНОВЕ ПОЛИСОРБОВИТА**

Фитосорбовит представляет собой биологически активную добавку, основным компонентом которой является низкоэтерифицированный пектин. Препарат обогащен различными видами неперевариваемой клетчатки, экстрактом трав и комплексом молочнокислых бактерий.

Клетчатка предоставлена диетическими пшеничными отрубями и микрокристаллической целлюлозой, которые в отличие от пектинов относятся к нерастворимым пищевым волокнам и благодаря этому отличаются от растворимых волокон по своим физико-химическим свойствам и физиологическим эффектам. В пищеварительном тракте нерастворимые пищевые волокна мало изменяются и слабее подвергаются деструкции под влиянием микрофлоры кишечника. Эта группа пищевых волокон прежде всего необходима для нормальной работы толстой кишки и действует как массосоздающий агент, который замедляет опорожнение желудка, ускоряет кишечный транзит от рта к слепой кишке и по толстой кишке и сокращает время воздействия на слизистую оболочку пищеварительного канала образующихся или поступающих в него токсикантов [Кривицкая, 1996]. Как показывают эпидемиологические исследования, защитный эффект пищевых волокон в отношении рака толстой кишки больше характерен для их нерастворимых форм [Trock et al., 1990; Freudenheim et al., 1990; Giovannucci et al., 1992; Howe et al., 1992]. Добавление к рациону пшеничных отрубей усиливает внутрикишечный синтез витаминов В₁, В₂, В₆, РР и фолиевой кислоты кишечными бактериями. Применение пшеничных отрубей в небольшом количестве (до 3%) в сочетании с продуктами, обогащенными витамином С, предотвращает дефицит микроэлементов, таких как железо, калий, марганец и селен. Они же благотворно влияют на спектр микрофлоры кишечника, усиливая рост лактобактерий

и подавляя размножение условно-патогенных микроорганизмов [Погожева, 1998]. Пшеничные отруби и целлюлоза в физиологических дозах нормализуют обмен жиров и углеводов за счет связывания в кишечнике избыточных количеств желчных кислот, холестерина и сахара [Anderson, 1995; Asp, 1995; Kritchevsky, 1995; Данилова и др., 1996; Plaami, 1997]. В идеале в рационе должны присутствовать и растворимые и нерастворимые волокна, и лучший способ повысить их потребление – принимать их в виде биологически активных добавок.

Сок свеклы содержит растительные белки, клетчатку, сахара, минеральные соли (магний, калий, кальций, железо, медь, йод, марганец, молибден, фтор, ванадий, бор), аскорбиновую кислоту, витамины В₁, В₂, РР, фолиевую кислоту, бетаин, гамма-аминомасляную кислоту. По содержанию незаменимых аминокислот, железа и цинка свекла является лидером среди овощных и плодово-ягодных культур. Благодаря набору биологически активных веществ сок свеклы усиливает желудочную секрецию и перистальтику кишечника, стимулирует эритропоэз и повышает уровень гемоглобина в крови, активизирует обмен веществ в головном мозге. Из бетаина образуется холин, который препятствует жировой инфильтрации печени и оказывает противосклеротическое действие. Красящие вещества повышают прочность капилляров, снижают артериальное давление и оказывают сосудорасширяющее действие. Свекла богата соединениями калия и магния, благодаря которым полезна для лечения и профилактики гипертонической болезни, атеросклероза и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Пектиновые вещества, содержащиеся в свекле, защищают организм от воздействия тяжелых металлов и радиоактивных элементов, способствуют выведению холестерина и задерживают развитие вредных микроорганизмов в кишечнике. Пектиновые вещества, содержащиеся в свекле, защищают организм от воздействия тяжелых металлов и радионуклидов, подавляют развитие вредных микроорганизмов в кишечнике и способствуют выведению холестерина [Крылов, Козакова, 1993].

Клевер содержит дубильные вещества, гликозиды и фенольные соединения, богат витамином С, каротином, эфирными маслами и жирными кислотами. Применяется при воспалениях слизистых оболочек кишечника и дыхательной системы, анемии и заболеваниях мочевыделительной системы.

Лабазник (таволга вязолистная) содержит эфирные масла, дубильные вещества, слизи, флавоновые гликозиды и соединения салициловой кислоты. В народной медицине цветки используются как потогонное, мочегонное и противовоспалительное средство.

Володушка содержит алкалоиды, каротин, аскорбиновую кислоту, флавоноиды. Оказывает сокогонный эффект на желудок и поджелудочную железу и желчегонное действие. Применяется при холециститах, дискинезиях желчевыводящих путей, гепатитах, жировой инфильтрации печени.

Зверобой богат дубильными веществами, эфирными маслами, флавоноидами, содержит также гиперин, глицерин, витамины С и К, соли калия и магния. В медицине препараты зверобоя применяются как вяжущие, противовоспалительные, противомикробные, кровоостанавливающие и стимулирующие регенерацию тканей средства.

Мята перечная (лист) содержит в своем составе флавоноиды, дубильные вещества, горечи. Важнейшим компонентом эфирных масел является ментол (до 60%). Препараты из мяты обладают, 10%, *Lactobacillus* противовоспалительным, спазмолитическим, вяжущим, желчегонным и противомикробным действием.

Шиповник (дикая роза) по содержанию витамина С превосходит все растительные продукты. Содержание витамина С в мякоти плодов колеблется от 4,8 до 14,8%. Это в 10 раз больше, чем в черной смородине и в 100 раз больше, чем в яблоках. Кроме того, шиповник содержит провитамин А (12-18 мг%), витамины К, В₂, Е, углеводы (около 18 %), лимонную кислоту, дубильные и пектиновые вещества. Препараты шиповника используются прежде всего как общеукрепляющие средства [Ловкова и др., 1989].

Важным компонентом фитосорбита является **комплекс молочнокислых бактерий** (*Lactobacillus acidophilus*, 20%, *Lactobacillus bifidus*, 10%, *Lactobacillus ramnosusplantarum*, 10%, *Lactobacillus salivarius*, 10%, *Lactobacillus bulgaris*, 10%, *Lactobacillus lactis*, 10%, *Lactobacillus casei*, 10%, *Lactobacillus bravis*, 10%). Пробиотический компонент обеспечивает восстановление нормальной микрофлоры кишечника и повышает эффективность специфического лечения различных заболеваний, сопровождающихся развитием симптомов дисбактериоза [Шахмарданов и др., 1997]. Нарушения в микрофлоре кишечника имеют место при большинстве патологических состояний и часто являются следствием лекарственной терапии. Нередко эти нарушения

формируются у жителей экологически неблагоприятных районов [Лопатина и др., 1997]. Коррекция микрофлоры кишечника с помощью препаратов-пробиотиков (эубиотиков) сопровождается улучшением состояния иммунной системы и приводит к повышению сопротивляемости организма [Хергет и др., 1997]. Добавки лактобактерий подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов (например, *Candida albicans*, *E.coli*), поддерживают местный иммунитет, обеспечивают выработку интерферона, фолиевой кислоты, биотина, витамина К.

Большая часть лактобактерий кишечника поддерживает нормальный биоценоз слизистой оболочки дыхательной системы, а у женщин, кроме того, они способны защищать слизистую влагалища от заселения дрожжевыми грибами.

Клиническая апробация фитосорбовита была проведена в отделении гастроэнтерологии и соматическом отделении дневного стационара Областной клинической больницы (г. Томск). В наблюдении участвовали 80 больных, получавшие лечение по поводу цирроза печени, вирусного и токсического гепатитов, хронических колитов, хронического холецистита, бронхиальной астмы, хронического описторхоза, дисбактериоза I-II стадий. Основную группу составили 40 пациентов, которым на фоне традиционного лечения назначали фитосорбовит по 1 таблетке (таблетку растворяли в стакане жидкости) 2-3 раз в сутки утром за 30 минут до еды или приема лекарств. Об клинической эффективности фитосорбовита судили по частоте и/или срокам купирования кишечных расстройств, общетоксических и токсико-аллергических симптомов, а также по данным лабораторных (гематологических, биохимических, копрологических) и ультразвукового исследований в основной группе и группе сравнения (контроль).

Наблюдения показали, что у больных основной группы ослабление интоксикационного синдрома, уменьшение аллергических проявлений, в том числе снижение эозинофилии, нормализация стула, снижение уровня билирубина, креатинина, мочевины, активности АлАТ, АсАТ в сыворотке крови происходили быстрее, чем у больных группы сравнения. Продолжительность регистрируемых показателей уменьшалась в среднем на 30-40% ($P < 0,05$).

Некоторые больные с диагнозом хронический описторхоз, дисбактериоз, хронический колит, синдром раздраженной кишки принимали только фитосорбовит. У них также была отмечена положительная динамика клинических проявлений. У больных бронхиальной ас-

тмой (4 человека) прием фитосорбовита позволил уменьшить дозы ингаляционных глюкокортикоидных препаратов на 35-40%. При приеме фитосорбовита не наблюдали побочных реакций.

Таким образом, проведенные клинические наблюдения показали, что биологически активная добавка «фитосорбовит» оказывает дезинтоксикационный эффект, способствует восстановлению функции кишечника и ослабляет аллергические проявления.

Препарат производит компания «Артлайф» (г. Томск).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении нам хотелось бы коротко остановиться на некоторых общих вопросах применения полисорбовита в различных областях лечебной и профилактической медицины. Еще раз подчеркнем, что полисорбовит – это биологически активная добавка к пище (БАД), обладающая свойствами энтеросорбентов, а представленный в книге материал является иллюстрацией относительно новой, только развивающейся области знаний, пограничной между наукой о питании и фармакологией, которую можно назвать фармаконутрициологией. По мнению академика В.А.Тутельяна [1996], имеется несколько предпосылок для развития этой науки. Во-первых, успехи нутрициологии, установившей значение для жизнедеятельности человека отдельных компонентов пищи и доказавшей, что достижение оптимальной обеспеченности всех групп населения энергией и пищевыми веществами возможно лишь при широком использовании БАД. Во-вторых, успехи биоорганической химии и пищевой технологии, позволившие получить в очищенной виде фармакологически активные компоненты практически из любого биологического субстрата. И, в-третьих, успехи фармакологии, расшифровавшей механизмы действия и биотрансформации природных соединений и создавшей новые технологии получения из них новых лекарственных форм. Применение БАД является эффективным способом, прежде всего первичной и вторичной профилактики таких широко распространенных хронических заболеваний, как ожирение, атеросклероз, злокачественные новообразования и иммунодефицитные состояния. Вместе с тем, БАДы проявляют умеренно выраженные фармакологические эффекты и создают благоприятный фон для использования лекарственных препаратов у больных в острый период болезней. Для разграничения понятий «лекарство» и «БАД» предлагается использовать критерий количественной оценки конечного фармакологического эффекта: если регуляция или стимуляция функций осуществляются в физиологических границах нормы, то это БАД, если ответная реакция выходит за эти границы, то это лекарство [Тутельян, 1996]. Поясним эту мысль на примере полисорбовита.

Как мы уже показывали, по способности связывать и выводить из организма тяжелые металлы пектиновые вещества превосходят многие лекарственные препараты. Но при хронических отравлениях металлами не следует стремиться достичь максимальных фармакологических эффектов, так как усиленное связывание металлов в кишечнике приведет к их ускоренной мобилизации из костной ткани и из некоторых внутренних органов и создаст высокие (нефизиологические) концентрации металлов в крови и в моче. Это может оказать повреждающее токсическое воздействие на органы и системы организма. Поэтому необходимы относительно небольшие дозы сорбентов, при применении которых уровень металлов повысился бы, но оставался в рамках нормы реакции. Другими словами, для выведения тяжелых металлов, также как и радионуклидов из организма лучше применять небольшие суточные дозы, увеличив продолжительность периода энтеросорбции.

Для полисорбовита-50 и полисорбовита-95 эти дозы составляют 1-2 г в сутки. Это количество можно применять один раз в день утром, натощак за 30-40 мин до завтрака.

Во время болезни дозы препарата могут быть увеличены в 2-5 раз и разделены на 2-3 приема в сутки. Принимать препарат следует так, чтобы сорбент в желудке не смешивался ни с пищей, так как это уменьшит эффективность полисорбовита, ни с лекарствами, так как это уменьшит эффективность лекарств. Для этого приемы сорбента и лекарств (или пищи) должны быть разделены 30-60 минутами. Чем более выражены симптомы интоксикации, тем большими должны быть дозы полисорбовита. Любая болезнь, по сути дела, всегда сопровождается повышенным уровнем токсических веществ в организме, поэтому практически любое заболевание может явиться показанием для назначения полисорбовита или другого энтеросорбента. С одной стороны, это ускорит период выздоровления основного заболевания, а с другой, облегчит деятельность органов детоксикации и экскреции, которые зачастую не в состоянии справиться с повышенными нагрузками.

Сегодня можно уверенно говорить о том, что энтеросорбция заняла вполне самостоятельное место среди эфферентных методов терапии. Во-первых, энтеросорбция способна пролонгировать и усиливать действие гемосорбции. Во-вторых, назначение энтеросорбции больным с хроническими заболеваниями дает возможность замедлить прогрессирование процесса. В-третьих, энтеросорбция хорошо сочетается

с лекарственными средствами, повышая их эффективность. Наконец, в-четвертых, энтеросорбция может выступать в роли основного метода лечения, например, при нарушениях обмена или острых отравлениях [Лопаткин, Лопухин, 1989; Беляков, 1991]. Всем перечисленным положениям энтеросорбции удовлетворяет полисорбовит как биологически активная добавка и энтеросорбент.

И наконец, еще одну мысль нам хотелось бы подчеркнуть. Препарат полисорбовит только начал свою жизнь в практическом здравоохранении. В данной книге приведены результаты первых экспериментальных исследований и клинических наблюдений. Любая новая информация о самом препарате, о механизмах его действия и областях применения, о всех достоинствах и недостатках будет воспринята нами с благодарностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я.* Печень при интоксикациях гепатотропными ядами. Ташкент, 1989. 95 с.
2. *Архипова О.Г., Беззубов А.Д., Хатина А.И.* Связывание и выведение свинца из организма под влиянием пектина // В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. М., 1961. Вып. 2. С. 148-165.
3. *Беляков Н.А.* Физиологическое обоснование энтеросорбции // В кн.: Энтеросорбция (Под ред. Н.А.Белякова). - Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. С. 48-79.
4. *Беляков Н.А., Папп М.О., Соломенников А.В. и др.* Энтеросорбция как метод коррекции уровня биогенных аминов при экспериментальном бронхоспазме // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1993. Т. 65, № 1. С. 35-36.
5. *Беюл Е.А.* Методические рекомендации по этапной диетотерапии ИБС. М., 1986. 55 с.
6. *Беюл Е.А., Горунова Н.Н.* Значение пищевых волокон в питании // Клин. мед. 1987. № 2. С. 123-127.
7. *Беззубов А.Д., Хатина А.И.* Исследование возможности использования пищевого пектина в качестве комплексона при интоксикации кобальтом // Гигиена и санитария. 1959. № 11. С. 32-36.
8. *Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте* (Под ред. М.Ф.Савченкова, В.М.Прусакова). Иркутск: Изд. Иркутск. у-та, 1990. 216 с.
9. *Богданов Н.Г., Пятницкая И.Н., Смирнова А.И. и др.* Влияние использования различных концентраций нескольких видов пищевых волокон на обеспеченность витаминами С и витаминами группы В в длительном эксперименте на животных // Мат-лы Всес. конф. «Пищевые волокна в рациональном питании человека». М., 1987. С. 34-35.
10. *Булдаков А.С.* Пищевые добавки. Справочник. СПб.: "Ut", 1996. 240 с.
11. *Василенко Ю.К., Москаленко С.В., Кайшева Н.Ш. и др.* Получение и изучение физико-химических и гепатопротекторных свойств пектиновых веществ // Хим.-фарм. журн. 1997. № 6. С. 28-29.
12. *Ванштейн С.Г., Масик А.М.* Пищевые волокна в профилактической и лечебной медицине. М.: ВНИИМИ, 1985. Вып. 3, сер. терапия. С. 1-81.
13. *Виноградов Г.И.* Теоретические и практические аспекты гигиенической-регламентации факторов окружающей среды на основе иммунологического критерия вредности // Гигиена и санитария. 1984. № 4. С. 4-6.
14. *Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А.* Дисбактериозы – актуальная проблема медицины // Вестник РАМН. 1997. № 3. С. 4-7.
15. *Высоцкий В.Г., Тутельян В.А.* Методические проблемы исследования качества новых источников пищевых белков. М.: ВНИИМИ, 1987. 63 с.
16. *Гулич М.П., Левинтон Ж.Б.* Морфологические аспекты в медико-биологической оценке гидробионтов // Вопр. питания. 1990. № 2. С. 65-68.
17. *Данилова Е.И., Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф., Фомичев А.А.* Сорбция холевых кислот пищевыми волокнами // Вопр. питания. 1996. № 1. С. 30-33.

18. *Дарсалия И.А., Цывкина Г.И.* Иммунодефицитные состояния у детей и дисбактериоз. Возможности иммунокоррекции // Мат-лы Дальневост. регион. научн.-практ. конф. «Новые подходы к профилактике и лечению дисбактериоза у детей». Владивосток, 1999. С. 11-12.
19. *Дельмачинский Б.В., Ермоленко В.М., Лифшиц Н.Л. и др.* Применение энтеродеза в комплексном лечении больных с выраженной хронической почечной недостаточностью // Тер. архив. 1988. № 8. С. 89-91.
20. *Дранник Г.Н., Юнда И.Ф., Монтаг Т.С. и др.* Состояние Т- и В-систем иммунитета у больных хроническим простатитом, осложненным бесплодием // Урол. и нефрол. 1986. № 2. С. 59-61.
21. *Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф.* Об использовании термина “пищевые волокна” и их классификация // Вопр. питания. 1997. № 3. С. 42-43.
22. *Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф.* Пищевые волокна – новый раздел химии и технологии пищи // Вопр. питания. 1998. № 3. С. 36-38.
23. *Желудков Ю.А., Арова А.А., Тюрина О.В., Петров В.А.* Холестирамин в лечении больных вирусным гепатитом // V Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”: Тез. докл. - М.: РЦ «Фармединфо», 1998. С. 271.
24. *Западнюк И.П., Западник Е.А., Захария Е.А., Западнюк Б.В.* Лабораторные животные: Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1983. 383 с.
25. *Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Лямкин Г.П. и др.* Антибактериальная и терапевтическая эффективность пектина из морской травы *Zostera* // Антибиотики и химиотер. 1991. № 4. С. 24-26.
26. *Иванов А.А., Калистратова В.С., Колеснов А.Ю. и др.* Влияние пектинов с различным уровнем этерификации и добавки к пище «медетопект» на микрофлору толстой кишки крыс при свинцовой интоксикации и поражении радиоактивными изотопами // Вопр. питания. 1997. № 2. С. 15-17.
27. *Иванов К.С., Шведов А.К.* Энтеросорбция при инфекционных заболеваниях // В кн.: Энтеросорбция (Под ред. Н.А.Белякова). Л. Центр сорбционных технологий, 1991. С. 225-236.
28. *Ивдра П.П., Силиньш И.А., Фомина О.А.* Диагностика и лечение В-клеточной иммунной недостаточности у больных с хроническим простатитом // Мат-лы 4 Всес. съезда урологов. М., 1990. С. 359-360.
29. *Кайшева Н.Ш., Компанцев В.А., Щербак С.Н., Крикова Н.И.* Изучение взаимодействия пектинов с металлами с целью исследования их детоксицирующих свойств // Фармация. 1992. № 2. С. 45-49.
30. *Кендыш И.Н.* Регуляция углеводного обмена. М.: Медицина, 1985. 272 с.
31. *Клепиков Ф.А., Клименко П.М.* Лечение и профилактика хламидийных простатитов // Урол. и нефрол. 1988. № 5. С. 17-21.
32. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с. Клиническая оценка лабораторных тестов (Под ред. Н.У.Тица). Пер. с англ. М.: Медицина, 1986. 480 с.
33. *Козлюк А.С., Анисимова Л.А., Шройт И.Г.* Иммунологические методы в гигиенических исследованиях. Кишинев: Штиинца, 1987. 116 с.
34. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Справочник по клинической химии. 2-е изд. Минск: Беларусь, 1982. С. 69-91.
35. *Крылов Г.В., Козакова Н.Ф.* Травник: Лекарственные растения и их использование. Новосибирск: Дет. лит-ра, 1993. 431 с.

36. *Куваева И.Б., Ладодо К.С.* Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. Диетическая коррекция. М.: Медицина, 1991. 240 с.
37. *Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Балуюнц А.А. и др.* Комплексные препараты цитокинов для лечения инфекций // В кн.: Передовой производственный опыт в медицинской промышленности, рекомендуемый для внедрения. М.: Медицина, 1991. Вып. 8. С. 24-29. Лабораторные методы исследования в клинике (Под ред. В.М.Меньшикова). М., 1987. 364 с.
38. *Левачев М.М.* Роль липидов пищи в обеспечении процессов жизнедеятельности организма // *Вопр. питания.* 1980. № 2. С. 3-11.
39. *Лескова Г.Е., Коршун М.Н., Швайко И.И.* Исследование защитных свойств пектина при экспериментальной ртутной интоксикации // *Рациональное питание (Киев).* 1971. Вып. 9. С. 101-103.
40. *Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М. и др.* Почему растения лечат. М.: Наука, 1990. 256 с.
41. *Лоенко Ю.Н., Артюков А.А., Козловская Э.П. и др.* Зостерин. Владивосток: Дальнаука, 1997. 212 с.
42. *Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др.* Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков // *Вестник РАМН.* 1997. № 3. С. 30-34.
43. *Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М.* Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина, 1989. 352 с.
44. *Лоскутов А.И., Беляков Н.А., Соломенников А.В.* Энтеросорбенты // В кн.: Энтеросорбция (Под ред. Н.А.Белякова). Л. Центр сорбционных технологий, 1991. С. 9-47.
45. *Лукичев Б.Г., Цюра В.И., Панина И.Ю., Авизова Т.С.* Энтеросорбция в терапии почечной недостаточности // В кн.: Энтеросорбция (Под ред. Н.А.Белякова). Л. Центр сорбционных технологий, 1991. С. 209-224.
46. *Лукичев Б.Г., Шостка Г.Д., Стрелко В.В. и др.* 10-летний опыт применения энтеросорбции для лечения хронической почечной недостаточности // *Тер. архив.* 1992. Т. 64, № 8. С. 52-56.
47. *Лучанинова В.Н., Транковская Л.В.* Медико-экологическая реабилитация детей с техногенными полигипермикрэлементозами. Методические рекомендации. Владивосток: ДВГУ, 1998. 34 с.
48. *Мавров И.И., Белозерцев А.П., Клетной Л.Г.* Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) у больных с различными формами хламидиозов и микоплазмозов // В кн.: Тез. докл. 4 Всерос. съезда дерматологов и венерологов. Челябинск, 1989. Ч. 1. С. 149-150.
49. *Мазитова О.П., Фиш Н.Г., Кулинич Л.И.* Биотехнология – медицине и народному хозяйству // *Сб. науч. тр. М.,* 1990. С. 107-110.
50. *Мамырбаев А.М., Тахтаев Ф.Х.* Энтеросорбция как способ детоксикации организма // *Гигиена труда и проф. заболеваний.* 1990. № 3. С. 40-43.
51. *Мартынюк В.В., Беляков Н.А., Фридман М.Х. и др.* Энтеросорбция в предоперационном периоде у больных раком толстой кишки // *Вопр. онкол.* 1989. № 4. С. 441-445. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Хроника ВОЗ. 1985. Т. 39, № 3. С. 7-9.
52. *Меньшиков Д.Д., Лазарева Е.Б., Попова Т.С. и др.* Антимикробные свойства пектинов и их влияние на активность антибиотиков // *Антибиотики и химиотерапия.* 1997. Т. 42, № 12. С. 10-15. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в

- токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Киев: МЗ УССР, 1980. 46 с.
53. *Москалев Ю.И.* Минеральный обмен. М.: Медицина, 1985. 288 с.
 54. *Нахимов Е.И., Лебедев В.Н., Лапин Б.А.* Сорбционная дезинтоксикация в системе комплексной терапии онкологических больных // *Вопр. онкол.* 1986. № 5. С. 9-15.
 55. *Нисевич Н.И., Гаспарян М.О., Новокшонов А.А.* К вопросу о дисбактериозе кишечника у детей // *Педиатрия.* 1999. № 1. С. 98-100.
 56. *Наволоцкая Т.И., Беднова В.Н., Кисина В.И., Вахнина Т.Е.* Микробиологические аспекты и фармакокинетика препаратов группы фторхинолонов при урогенитальных инфекциях // *Вестник дерматол. и венерол.* 1995. № 3. С. 11-13.
 57. *Ноздрюхина Л.Р.* Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. 183 с. Окружающая среда и здоровье населения Владивостока. Владивосток: Дальнаука, 1998. 212 с.
 58. *Петров В.А.* Этиотропное лечение секреторной диареи у детей // V Росс. национ. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. М.: РЦ «Фармединфо», 1998. С. 304.
 59. *Петровский К.С., Ховаева Л.А., Коротаева М.М.* Биологическая ценность новых консервов для детского питания, стабилизированных различными видами крахмала // *Вопр. питания.* 1979. № 1. С. 49.
 60. *Петровский К.С., Ховаева Л.А., Терехин С.П.* Биологическая ценность консервов детского питания с добавлением белкового обогатителя // *Вопр. питания.* 1978. № 1. С. 68.
 61. *Пискун Р.П., Пентюк А.А., Серкова В.К. и др.* Энтеросорбенты в лечении атеросклероза // *Эксперим. и клин. фармакол.* 1998. Т. 61, № 2. С. 69-74.
 62. *Погожева А.В.* Пищевые волокна в лечебно-профилактическом питании // *Вопр. питания.* 1998. № 1. С. 39-42.
 63. *Подымова С.Д.* Болезни печени (Руководство для врачей). М.: Медицина, 1984. 480 с.
 64. *Потиевский Э.Г., Ашубаева З.Дж., Рахимов Д.А. и др.* Бактерицидное действие пектинов на возбудителей острых кишечных инфекций // *Мед. журн. Узбекистана.* 1991. № 7. С. 20-22.
 65. *Потиевский Э.Г., Шавахабов Ш.Ш., Бондаренко В.М., Ашубаева З.Д.* Экспериментальное и клиническое изучение влияния пектина на возбудителей острых кишечных инфекций // *Журн. микробиол.* 1994. Прилож. С. 106-109. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP). Руководящий документ 64-126-91. М., 1992. 78 с. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Часть 1. Гигиенические критерии окружающей среды. Женева: ВОЗ, 1981. № 6. С. 271-300.
 66. *Раевский К.К., Добрынин В.М., Кочеровец В.И. и др.* Совершенствование микробиологической диагностики дисбактериозов // *Вестник РАМН.* 1997. № 3. С. 13-16.
 67. *Ратпан М.М., Кардыш Э.Д., Еремеева Л.Р.* Информативная значимость показателей массы внутренних органов животных в токсикологических исследованиях // *Гигиена и санитария.* 1978. № 6. С. 63-55.
 68. *Ренвик А.* Комбинационная токсикология и взаимодействия между добавками // *Вопр. питания.* 2000. Т. 69, № 3. С. 32-37.

69. *Робертс Г.Р., Март З.Х., Сталтс В.Д. и др.* Безвредность пищевых продуктов. Пер. с англ. М.: Агропромиздат, 1986. 286 с.
70. *Романенко А.Е., Деревяго И.Б., Литенко В.А., Ободович А.Н.* К дальнейшему совершенствованию применения пектина как профилактического средства при поступлении радионуклидов в организм человека // Гигиена труда и проф. заболеваний. 1991. № 12. С. 8-10.
71. *Росивал Л., Энгст Р., Соколай А.* Посторонние вещества и пищевые добавки в продуктах. Пер. с нем. М.: Легкая и пищевая промышленность, 1982. 264 с.
72. *Рябов С.И., Шостка Г.Д., Лукичев Б.Г. и др.* Применение сорбции при хронической почечной недостаточности // В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Тез. докл. Харьков, 1982. С. 332.
73. *Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичев Б.Г. и др.* Энтеросорбция при экспериментальной острой почечной недостаточности // Урол. и нефрол. 1990. № 6. С. 44-49.
74. *Рябов С.И., Бондаренко Б.Б.* О классификации хронической почечной недостаточности // Клин. мед. 1975. № 10. С. 100-103.
75. *Рыженков В.Е., Ремизова О.В., Беляков Н.А.* Применение энтеросорбентов для профилактики и лечения атеросклероза // В кн.: Энтеросорбция (Под ред. Н.А.Белякова). Л. Центр сорбционных технологий, 1991. С. 179-224.
76. *Савченко О.В.* Антитоксические свойства биологически активной добавки детоксал. Автореф. дис. к-та мед. наук, Владивосток, 1999. 24 с.
77. *Соболев М.Б., Хацкель С.Б., Мурадов А.Ю.* Энтеросорбция некрахмальными полисахаридами как метод лечения детей с меркуриализмом // Вопр. питания. 1999. Т. 68, № 1. С. 28-30.
78. *Сова Р.Е., Шефтель В.О.* К вопросу об оценке различий между подопытной и контрольной группами в токсикологическом эксперименте // Гигиена и санитария. 1983. № 5. С.83-84.
79. *Соколовский В.В.* Тиоловые соединения в биохимических механизмах жизнедеятельности // Труды ЛСГМИ. Л., 1979. С. 5-6. Справочник по диетологии (Под ред. М.А.Самсонова, А.А.Покровского). М.: Медицина, 1992. 664 с.
80. *Тажибаев Ш.С., Косаева К.Е.* Активность кислой и щелочной фосфатаз и АТФ-азы в органах и тканях // Здравоохр. Казахстана. 1972. № 4. С. 53-55.
81. *Терновой К.С., Земсков В.Г., Колесников Е.К., Машков О.А.* Сорбционная детоксикация в хирургической практике. Киев, 1985. 285 с.
82. *Терновой К.С., Бутылин Ю.П., Сакун Ю.М.* Энтеросорбция в лечении заболеваний внутренних органов // Врачебное дело. 1987. № 9. С. 27-31.
83. *Титов В.Н.* Клиническая оценка биохимических диагностических исследований // Тер. архив. 1986. Т. 60, № 7. С. 113-117.
84. *Тихонов В.Н., Шитиков В.К., Мирошниченко И.А., Ковалев А.Ф.* Анализ изменений массы внутренних органов в токсикологическом эксперименте // Фармакол. и токсикол. 1984. Т.47, № 5. С. 113-116.
85. *Трахтенберг И.М.* Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. М.: Медицина, 1978. 176 с.
86. *Трахтенберг И.М., Тимофеевская Л.А., Квятковская И.Я.* Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнений. Рига: Зинатне, 1987. 170 с.

87. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). М.: Медицина, 1991. 208 с.
88. Тутельян В.А. Стратегия разработки, применения и оценки эффективности биологически активных добавок к пище // Вопр. питания. 1996. № 6. С. 3-11.
89. Тутельян В.А., Княжев В.А. Реализация концепции государственной политики здорового питания населения России: научное обеспечение // Вопр. питания. 2000. Т. 69, № 3. С. 4-7.
90. Уокер Р., Крос Р. Разработка методов проведения токсикологических испытаний (возможности и ограничения) // Вопр. питания. 2000. Т. 69, № 3. С. 46-49.
91. Феклисова Л.В., Новокшонова В.А., Покатилова А.И. и др. Противомикробная терапия с использованием сорбентов // V Росс. национ. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. М.: РЦ «Фармединфо», 1998. С. 320.
92. Фролов А.Ф., Николаев В.Г., Ленартович Л.С. и др. Энтеросорбция в лечении больных вирусным гепатитом // Клин. мед. 1986. Т. 64, № 11. С. 82-88.
93. Фролькис В.В., Абрамзон М.А., Кислова Г.Д. и др. Полифепан (лигнин) как гипохолестеринемическое средство // Клин. мед. 1987. № 7. С. 48-52.
94. Хакимова Л.К., Горшков А.И., Токаев Э.С., Бобренева И.В. Изучение влияния растворимых пищевых волокон на холестерин обмен у больных с гиперлипидемией // Вопр. питания. 1997. № 4. С. 35-38.
95. Хергет Х.Ф., Летцель Х., Петров Р.О. Комплексная терапия дисбактериозов // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 1997. № 6. С. 51-55.
96. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В. Энтеросорбенты для больных и здоровых // Мед.-фарм. вестник Приморья. 1998. № 4. С. 99-107.
97. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В. Применение энтеросорбентов в медицине // Тихоокеан. мед. журн. 1999. № 2. С. 84-89.
98. Хотимченко Ю.С., Хасина Э.И., Шевцова О.И. и др. Лечебное действие полисахаридов из морских гидробионтов при экспериментальном токсическом гепатите // Дальневосточ. мед. журн. 1997. № 4. С. 58-59.
99. Хотимченко Ю.С., Хасина Э.И., Ковалев В.В. и др. Эффективность пищевых некрахмальных полисахаридов при экспериментальном токсическом гепатите // Вопр. питания. 2000. Т. 69, № 1-2. С. 22-26.
100. Чебуркин А.В. По поводу диагноза: «дисбактериоз кишечника» // Педиатрия. 1999. № 1. С. 101-102.
101. Циков А.В. Опыт применения энтеросорбции в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // Врач. дело. 1986. № 7. С. 35-37.
102. Шамрай Е.Ф., Пашенко Э.К. Клиническая биохимия. М.: Медицина, 1970. С.11-143.
103. Шарманов Т.Ш., Тажибаев Ш.С., Мамырбаев А.А. Обмен нуклеиновых кислот и белка при недостаточности витамина D и пищевых протеинов // Вопр. питания. 1978. № 5. С. 20.
104. Шахмарданов М.З., Исаева Н.П., Лучшев В.И., Куликова Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование использования бактериальных препаратов при острых кишечных инфекциях // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 1997. № 3. С. 32-34.

105. *Шиманко И.И., Суздалева В.В., Галкина Г.С. и др.* Применение энтеродеза и энтеросорба у больных с различной патологией, сопровождающейся тяжелым эндотоксикозом // Гематол. и трансфузиол. 1984. Т. 29, № 11. С. 31-35.
106. *Шитиков В.К., Тихонов В.Н., Быков С.Т., Ковалев А.Ф.* Статистический анализ и нормальное распределение выборок в токсиколого-гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. 1985. № 3. С.61-62.
107. *Штенберг А.И.* Критерии вредности и оценка общетоксических и специфических эффектов воздействия химических соединений // Вопр. питания. 1978. № 2. С. 52-54.
108. *Штенберг А.И.* Значение рациона в токсикологическом эксперименте // Вопр. питания. 1982. № 4. С.63-67.
109. *Щедругов В.В., Соломенников А.В., Исмаилов М.Т. и др.* Энтеросорбция при хроническом колите // Сов. мед. 1989. № 11. С. 24-26.
110. *Яценя О.В.* Дисбиозы кишечника при иерсиниозах и острых желудочно-кишечных инфекциях у детей и методы их профилактики. Автореф. дис. к-та мед. наук, Владивосток, 1999, 24 с.
111. *Adolph L., Lorenz R.* Enzyme diagnosis in diseases of the heart, liver and pancreas. Basel: S.Karger, 1982. 176 p.
112. *Anderson J.W.* Dietary fiber and cardiovascular disease in the elderly // Cardiology in the Elderly. 1995. Vol. 3, N 1. P. 16-20.
113. *Anderson J.W., Jones A.E., Riddell-Mason S.* Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats // J. Nutr. 1994. Vol. 124, N 1. P. 78-83.
114. *Andoh A., Bamba T., Sasaki M.* Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions // J. Parenter. Enteral Nutr. 1999. Vol. 23, N 5 (Suppl.). P. S70-S73.
115. *Arakawa S., Ito M., Okumura M. et al.* Enhancing effect of carageenan on the induction of rat colonic tumors by 1,2-dimethylhydrazine and its relation to β -glucuronidase activities in feces and other tissue // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 1986. Vol. 32, N 5. P. 481-485.
116. *Arjmandi B.H., Ahn J., Nathani S., Reeves R.D.* Dietary soluble fiber and cholesterol affect serum cholesterol concentrations, hepatic portal venous short-chain fatty acid concentrations and fecal sterols excretion in rats // J. Nutr. 1992. Vol. 112, N 2. P. 246-253.
117. *Asp N.-G.* Dietary fibre analysis – an overview // Eur. J. Clin. Nutr. 1995. Vol. 49, N 3 (Suppl.). P. S42-S47.
118. *Bagheri S., Gueguen L.* Effect of wheat bran and pectin on the absorption and retention of phosphorus, calcium, magnesium and zinc by the growing pig // Reprod. Nutr. Dev. 1985. Vol. 25, N 4A. P. 705-716.
119. *Baig M.M., Burgin C.W., Cerda J.J.* Effect of dietary pectin on iron absorption and turnover in the rat // J. Nutr. 1983. Vol. 113, N 12. P. 2385-2389.
120. *Barbolt T.A., Abraham R.* The effect of bran on dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in the rat // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1978. Vol. 157, N 4. P. 656-659.
121. *Barbolt T.A., Abraham R.* Dose-response, sex difference, and the effect of bran in dimethylhydrazine-induced intestinal tumorigenesis in rats // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980. Vol. 55, N 3. P. 417-422.

122. *Bauer H.G., Asp N.-G., Oste R. et al.* Effect of dietary fiber on the induction of colorectal tumors and fecal β -glucuronidase activity in the rat // *Cancer Res.* 1979. Vol. 39, N 9. P. 3752-3756.
123. *Bauer H.G., Asp N.-G., Dahlqvist A. et al.* Effect of two kinds of pectin and guar gum on dimethylhydrazine initiation of colon tumors and fecal β -glucuronidase activity in the rat // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41, N 6. P. 2518-2523.
124. *Berggren A.M., Björck I.M.E., Nyman E.M.G.L., Eggum B.O.* Short-chain fatty-acid content and pH in cecum of rats given various sources of carbohydrates // *J. Sci. Food Agric.* 1993. Vol. 63, N 4. P. 397-406.
125. *Beynen A.C., Buechler K.F., Van der Molen A.J., Geelen M.J.H.* The effects of lactate and acetate on fatty-acid and cholesterol biosynthesis by isolated rat hepatocyte // *Int. J. Biochem.* 1982. Vol. 14, N 3. P. 165-169.
126. *Blackburn N.A., Redfern J.S., Jarjis H. et al.* The mechanism of action of guar gum in improving glucose tolerance in man // *Clin. Sci.* 1984. Vol. 66, N 3. P. 329-336.
127. *Bladergroen B.A., Beynen A.C., Geelen M.J.* Dietary pectin lowers sphingomyelin concentration in VLDL and raises hepatic sphingomyelinase activity in rats // *J. Nutr.* 1999. Vol. 129, N 3. P. 628-633.
128. *Block G., Lanza E.* Dietary fiber sources in the United States by demographic group // *Nat. Cancer. J.* 1987. Vol. 79, N 1. P. 83-91.
129. *Brown L., Rosner B., Willett W.W., Sacks F.M.* Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 69, N 1. P. 30-42.
130. *Burkitt D.P.* Etiology of appendicitis // *Br. J. Surg.* 1971a. Vol. 58, N 9. P. 695.
131. *Burkitt D.P.* Epidemiology of cancer of colon and rectum // *Cancer.* 1971 b. Vol. 28, N 1. P. 3.
132. *Cerda J.J., Robbins F.L.* The effects of grapefruit pectin on patients at risk for coronary heart disease without altering diet or life style // *Clin. Cardiol.* 1988. Vol. 11, N 9. P. 589-594.
133. *Chen W.-J.L., Anderson J.W., Jennings D.* Propionate may mediate the hypocholesterolemic effects of certain soluble plant fibers in cholesterol fed rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1984. Vol. 175, N 2. P. 215-218.
134. *Christl S.U., Bartram H.P., Buckert A. et al.* Influence of starch fermentation on bile-acid metabolism by colonic bacteria // *Nutr. Cancer. Int. J.* 1995. Vol. 24, N 1. P. 67-75.
135. *Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H.* Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large-intestine // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102, N 4. P. 1269-1277.
136. *Choi Y., Cho S.H., Kim H.J., Lee H.J.* Effects of soluble fibers on lipid metabolism and activities of intestinal disaccharidases in rats // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 1998. Vol. 44, N 5. P. 591-600.
137. *Clausen M.R., Bonnen H., Tvede M., Mortensen P.B.* Colonic fermentation to short-chain fatty-acids is decreased in antibiotic associated diarrhea // *Gastroenterology.* 1991. Vol. 101, N 6. P. 1497.
138. *Clausen M.R., Mortensen P.B.* Kinetic-studies on the metabolism of short-chain fatty-acids and glucose by isolated rat colonocytes // *Gastroenterology.* 1994. Vol. 106, N 2. P. 423-432.

139. *Clinton S.K., Bostwick D.G., Olson L.M. et al.* Effects of ammonium acetate and sodium cholate on N-methyl-N¹-nitro-N-nitrosoguanidine induced colon carcinogenesis // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48, N 11. P. 3035-3039.
140. *Crandall P.G., Braddock R.J., Rouse A.H.* Effect of drying on pectin made from lime and lemon pomace // *J. Food Sci.* 1978. Vol. 43, N 6. P. 1680-1684.
141. *Cummingis J.H., Hill M.J., Bone E.S. et al.* Effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. 2. Bacterial metabolites in feces and urine // *Am. J. Clin. Nutr.* 1979. Vol. 32, N 10. P. 2094-2101.
142. *Doherty J., Jackson A.A.* The effect of dietary pectin on rapid catch-up weight gain and urea kinetics in children recovering from severe undernutrition // *Acta Paediatr.* 1992. Vol. 81, N 6-7. P. 514-517.
143. *Donaghy J.A., McKay A.M.* Pectin extraction from citrus peel by polygalacturonase produced on whey // *Biores. Technol.* 1994a. Vol. 47, N 1. P. 25-28.
144. *Donaghy J.A., McKay A.M.* The use of *Kluyveromyces fragilis* for the extraction of orange peel pectins // *J. Appl. Bacteriol.* 1994b. Vol. 76, N 5. P. 505-510.
145. *Dongowski G.* Influence of pectin structure on the interaction with bile acids under in vitro conditions // *Z. Lebensm. Unters Forsch.* 1995. Bb. 201, N 4. S. 390-398.
146. *Englyst H.N., Hudson G.J.* The classification and measurement of dietary carbohydrates // *Food Chem.* 1996. Vol. 57, N 1. P. 15-21.
147. *Evans A.J., Hood R.L., Oakenfull D.G., Sidhu G.S.* Relationship between structure and function of dietary fibre: a comparative study of the effects of three galactomannans on cholesterol metabolism in the rat // *Br. J. Nutr.* 1992. Vol. 68, N 1. P. 217-229.
148. *Fernandez M.L.* Distinct mechanisms of plasma LDL lowering by dietary fiber in the guinea pig: specific effects of pectin, guar gum, and psyllium // *J. Lipid Res.* 1995. Vol. 36, N 11. P. 2394-2404.
149. *Fernandez M.L., Lin E.C.K., Trejo A., McNamara D.J.* Prickly pear (*Opuntia* sp) pectin reverses low-density-lipoprotein receptor suppression induced by a hypercholesterolemic diet in guinea-pigs // *J. Nutr.* 1992. Vol. 122, N 12. P. 2330-2340.
150. *Fernandez M.L., Sun D.M., Tosca M., McNamara D.J.* Citrus pectin and cholesterol interact to regulate hepatic cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism: a dose response study in guinea pigs // *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol. 59, N 4. P. 869-878.
151. *Fernandez M.L., Sun D.M., Tosca M., McNamara D.J.* Guar gum effects on plasma low-density lipoprotein and hepatic cholesterol metabolism in guinea pigs fed low- and high-cholesterol diets: a dose response study // *Am. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 61, N 1. P. 127-134.
152. *Fernandez M.L., Trejo A., McNamara D.J.* Pectin isolated from prickly pear (*Opuntia* sp.) modifies low-density lipoprotein metabolism in cholesterol-fed guinea pigs // *J. Nutr.* 1990. Vol. 120, N 11. P. 1283-1290.
153. *Fernandez R., Phillips S.F.* Components of fiber bind iron in vitro // *Am. J. Clin. Nutr.* 1982. Vol. 35, N 1. P. 100-106.
154. *Freeman H.J., Spiller G.A., Kim Y.S.* A double-blind study on the effect of purified cellulose dietary fiber on 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colonic neoplasia // *Cancer Res.* 1978. Vol. 38, N 9. P. 2912-2917.

155. *Freeman H.J., Kim Y.S., Spiller G.A.* A double-blind study on the effect of different purified cellulose and pectin fiber on 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colonic neoplasia // *Cancer Res.* 1980. Vol. 40, N 8. P. 2661-2665.
156. *Freudenheim J.L., Graham S., Marshall J.R. et al.* A case control study of diet and rectal cancer in western New York // *Am. J. Epidemiol.* 1990. Vol. 131, N 4. P. 612-624.
157. *Friedman E., Isaksson P., Rafter J. et al.* Fecal diglycerides as selective endogenous mitogens for premalignant and malignant human colonic epithelial cells // *Cancer Res.* 1989. Vol. 49, N 3. P. 544-548.
158. *Garcia-Diez F., Garcia-Mediavilla V., Bayon J.E., Gonzalez-Gallego J.* Pectin feeding influences fecal bile acid excretion, hepatic bile acid and cholesterol synthesis and serum cholesterol in rats // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126, N 7. P. 1766-1771.
159. *Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G. et al.* Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men // *J. Natl. Cancer Inst.* 1992. Vol. 84, N 2. P. 91-98.
160. *Glauert H.P., Bennick M.R., Sander C.H.* Enhancement of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in mice by dietary agar // *Food Cosmet. Toxicol.* 1981. Vol. 19, N 3. P. 281-286.
161. *Glore S.R., Van Treeck D., Knehans A.W., Guild M.* Soluble fiber and serum-lipids. A literature review // *J. Am. Diet. Assoc.* 1994. Vol. 94, N 4. P. 425-436.
162. *Gonzalez M., Rivas C., Caride B. et al.* Effect of orange and apple pectin on cholesterol concentration in serum, liver and faeces // *J. Physiol. Biochem.* 1998. Vol. 54, N 2. P. 99-104.
163. *Gotto A.M.* Status Report: plasma lipids, lipoproteins and coronary artery disease // *Atheroscl. Rev.* 1979. Vol. 4, P. 17-28.
164. *Grudeva-Popova J., Sirakova I.* Effect of pectin on some electrolytes and trace elements in patients with hyperlipoproteinemia // *Folia Med. (Plovdiv).* 1998. Vol. 40, N 1. P. 41-45.
165. *Hague A., Elder D.J.E., Hicks D.J., Paraskeva L.H.* Apoptosis in colorectal tumor-cells. Induction by the short-chain fatty-acids butyrate, propionate and acetate and by the bile-salt deoxycholate // *Int. J. Cancer.* 1995. Vol. 60, N 3. P. 400-406.
166. *Hague A., Manning A.M., Hanlon K.A. et al.* Sodium-butyrate induces apoptosis in human colonic tumor-cell lines in a p53-independent pathway. Implications for the possible role of dietary fiber in the prevention of large-bowel cancer // *Int. J. Cancer.* 1993. Vol. 55, N 3. P. 498-505.
167. *Hammer H.F., Fine K.D., Santa Ana C.A. et al.* Carbohydrate malabsorption – its measurement and its contribution to diarrhea // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 83, N 6. P. 1936-1944.
168. *Harris P.J., Ferguson L.R.* Dietary fibers may protect or enhance carcinogenesis // *Mutat. Res.* 1999. Vol. 443, N 1-2. P. 95-110.
169. *Heerdt B.G., Houston M.A., Augenlicht L.H.* Potentiation by specific short-chain fatty-acids of differentiation and apoptosis in human colonic carcinoma cell lines // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54, N 12. P. 3288-3294.
170. *Hegsted D.M.* Dietary standards – guidelines for prevention of deficiency or prescription for total health // *J. Nutr.* 1986. Vol. 116, N 3. P. 478-481.

171. *Heinemann L., Barth W., Thiel C. et al.* Internationale Zusammenhänge von Ernährung und Mortalitätstrends // *J. Klin. Med.* 1986. Bd. 41, N 25. S. 2075-2078.
172. *Heitman D.W., Ord V.A., Hunter K.E., Cameron I.L.* Effect of dietary cellulose on cell proliferation and progression of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rat // *Cancer Res.* 1989. Vol. 49, N 20. P. 5581-5585.
173. *Heitman D.W., Hardman W.E., Cameron I.L.* Dietary supplementation with pectin and guar gum on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rat // *Carcinogenesis.* 1992. Vol. 13, N 5. P. 815-818.
174. *Hensel A., Meier K.* Pectins and xyloglucans exhibit antimutagenic activities against nitroaromatic compounds // *Planta Med.* 1999. Vol. 65, N 5. P. 395-399.
175. *Higashimoto M., Yamato H., Kinouchi T., Ohnishi Y.* Inhibitory effects of citrus fruits on the mutagenicity of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-3-carboxylic acid treated with nitrite in the presence of ethanol // *Mutat. Res.* 1998. Vol. 415, N 3. P. 219-226.
176. *Hoebler C., Barry J.L., David A., Delort-Laval J.D.* Rapid acid hydrolysis of plant cell wall polysaccharides and simplified quantitative determination of their neutral monosaccharides by gas chromatography // *J. Agric. Food Chem.* 1989. Vol. 37, N 2. P. 360-367.
177. *Howe G.R., Benito E., Castelleto R. et al.* Dietary-intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum. Evidence from the combined analysis of 13 case-control studies // *J. Natl. Cancer Inst.* 1992. Vol. 84, N 24. P. 1887-1896.
178. *Ikegami S., Tsuchihashi F., Harada H. et al.* Effect of viscous indigestible polysaccharides on pancreatic biliary secretion and digestive organs in rats // *J. Nutr.* 1990. Vol. 120, N 4. P. 353-360.
179. *Issy A.M., Lanchote V.L., de Carvalho D., Silva H.C.* Lack of kinetic interaction between valproic acid and citrus pectin // *Ther. Drug Monit.* 1997. Vol. 19, N 5. P. 516-520.
180. *Jacobs L.R., Lupton J.R.* Relationship between colonic luminal pH, cell proliferation, and colon carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats fed high fiber diets // *Cancer Res.* 1986. Vol. 46, N 4. P. 1727-1734.
181. *Jenkins D.J.A., Newton C., Leeds A.R., Cummings J.H.* Effect of pectin, guar gum, and wheat fibre on serum-cholesterol // *Lancet.* 1975. N 7916. P. 1116-1117.
182. *Jiang Y.H., Lupton J.R., Chapkin R.S.* Dietary fat and fiber modulate the effect of carcinogen on colonic protein kinase C lambda expression in rats // *J. Nutr.* 1997. Vol. 127, N 10. P. 1938-1943.
183. *Kamath P.S., Phillips S.F., Zinsmeister A.R.* Short chain fatty-acids stimulate ileal motility in humans // *Gastroenterology.* 1988. Vol. 95, N 6. P. 1496-1502.
184. *Kay R.M., Truswell A.S.* Effect of citrus pectin on blood lipids and fecal steroid excretion in man // *Am. J. Clin. Nutr.* 1977. Vol. 30, N 2. P. 171-175.
185. *Kelley J.J., Tsai A.C.* Effect of pectin, gum arabic and agar on cholesterol absorption, synthesis, and turnover in rats // *J. Nutr.* 1978. Vol. 108, N 4. P. 630-639.
186. *Knopp R.H., Superko H.R., Davidson M. et al.* Long-term blood cholesterol-lowering effects of a dietary fiber supplement // *Am. J. Prev. Med.* 1999. Vol. 17, N 1. P. 18-23.

187. *Kishimoto Y., Wakabayashi S., Takeda H.* Hypocholesterolemic effect of dietary fiber: relation to intestinal fermentation and bile acid excretion // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1995. Vol. 41, N 1. P. 151-161.
188. *Kritchevsky D.* Fiber, lipid, and atherosclerosis // *Am. J. Clin. Nutr.* 1978. Vol. 31, N 10 (Suppl.). P. S65-S74.
189. *Kritchevsky D.* In vitro binding properties of dietary fibre // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 49, N S3. P. S113-S115.
190. *Kritchevsky D., Story J.A.* Fiber, hypocholesteremia, and atherosclerosis // *Lipids.* 1978. Vol. 13, N 5. P. 366-369.
191. *Kritchevsky D., Story J.A.* Influence of dietary fiber on cholesterol metabolism in experimental animals // In: *CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition* (Ed. G.A.Spiller). Boca Raton: CRC Press, 1993. P. 163-178.
192. *Kondo H., Osada A.* Influence of dietary fiber on the bioavailability of zinc in rats // *Biomed. Environ. Sci.* 1996. Vol. 9, N 1-2. P. 204-208.
193. *Langhout D.J., Schutte J.B., Van Leeuwen P. et al.* Effect of dietary high- and low-methylated citrus pectin on the activity of the ileal microflora and morphology of the small intestinal wall of broiler chicks // *Br. Poult. Sci.* 1999. Vol. 40, N 3. P. 340-347.
194. *Leveille G.A., Sauberlich H.E.* Mechanism of the cholesterol-depressing effect of pectin in the cholesterol-fed rat // *J. Nutr.* 1966. Vol. 88, N 2. P. 209-214.
195. *Levrat M.A., Texier O., Regeat F. et al.* Comparison of the effects of condensed tannin and pectin on cecal fermentations and lipid metabolism in the rat // *Nutr. Res.* 1993. Vol. 13, N 4. P. 427-433.
196. *Lim B.O., Yamada K., Nonaka M. et al.* Dietary fibers modulate indices of intestinal immune function in rats // *J. Nutr.* 1998. Vol. 127, N 5. P. 663-667.
197. *Liu K., Moss D., Stamler J., Trevisan M.* Dietary lipids, sugar, fiber and mortality from coronary heart-disease // *Arteriosclerosis.* 1982. Vol. 2, N 3. P.221-227.
198. *Lopes Da Silva J.A., Goncalves M.P., Rao M.A.* Rheological properties of high-methoxyl pectin and locust bean gum solutions in steady shear // *J. Food Sci.* 1992. Vol. 57, N 2. P. 443-448.
199. *MacDonald N.S., Eznurlian F., Spain P., Rounds D.E.* Agents diminishing skeletal accumulation of lead // *Arch. Indust. Hyg. Occup. Med.* 1953. Vol. 7, N 3. P. 217-220.
200. *Macleod G.S., Fell J.T., Collett J.H.* An in vitro investigation into the potential for bimodal drug release from pectin/chitosan/HPMC-coated tablets // *Int. J. Pharm.* 1999. Vol. 188, N 1. P. 11-18.
201. *Marckmann P., Sandstrom B., Jespersen J.* Low-fat, high fiber diet favorably affects several independent risk markers of ischemic heart disease: observations on blood lipids, coagulation, and fibrinolysis from a trial of middle-aged Danes // *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol. 59, N 4. P. 935-939.
202. *Matheson H.B., Story J.A.* Dietary psyllium hydrocolloid and pectin increase bile-acid pool size and change bile-acid composition in rats // *J. Nutr.* 1994. Vol. 124, N 8. P. 1161-1165.
203. *Matheson H.B., Coon I.S., Story J.A.* Cholesterol 7-alpha-hydroxylase activity is increased by dietary modification with psyllium hydrocolloid, pectin, cholesterol and cholestyramine in rats // *J. Nutr.* 1995. Vol. 125, N 3. P. 454-458.

204. *McIntyre A., Young G.P., Taranto T. et al.* Different fibers have different regional effects on luminal contents of rat colon // *Gastroenterology*. 1991. Vol. 101, N 5. P. 1274-1281.
205. *Mokady S.* Effect of dietary pectin and algin on blood cholesterol level in growing rats fed a cholesterol-free diet // *Nutr. Metabol.* 1973. Vol. 15, N 4-5. P. 290-294.
206. *Monnier L., Pham T.C., Aguirre L. et al.* Influence of indigestible fibers on glucose tolerance // *Diabetes Care*. 1978. Vol. 1, N 2. P. 83-88.
207. *Morotomi M., Guillem J.G., LoGerfo P., Weinstein I.B.* Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50, N 12. P. 3595-3599.
208. *Moundras C., Behr S.R., Demigne C. et al.* Fermentable polysaccharides that enhance fecal bile-acid excretion lower plasma-cholesterol and apolipoprotein E-rich HDL in rats // *J. Nutr.* 1994. Vol. 124, N 11. P. 2179-2188.
209. *Moundras C., Demigne C., Mazur A., Remesy C.* The cholesterol-lowering effect of steroid sequestrants is modulated by large-intestine fermentations // *J. Nutr. Biochem.* 1995. Vol. 6, N 3. P. 158-162.
210. *Nagengast F.M., Hectors M.P.C., Buys W.A.M., Van Tongeren J.H.M.* Inhibition of secondary bile-acid formation in the large-intestine by lactulose in healthy-subjects of two different age-groups // *Eur. J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 18, N 1. P. 56-61.
211. *Nelson J.L., Alexander J.W., Gianotti L. et al.* Influence of dietary fiber on microbial growth in vitro and bacterial translocation after burn injury in mice // *Nutrition*. 1994. Vol. 10, N 1. P. 32-36.
212. *Nie Y., Li Y., Wu H. et al.* Colloidal bismuth pectin: an alternative to bismuth subcitrate for the treatment of *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer // *Helicobacter*. 1999. Vol. 4, N 2. P. 128-134.
213. *Noack J., Kleessen B., Proll J. et al.* Dietary guar gum and pectin stimulate intestinal microbial polyamine synthesis in rats // *J. Nutr.* 1998. Vol. 128, N 8. P. 1385-1391.
214. *Nyman E.M.G.L., Svanberg S.J.M., Asp N.-G.L.* Molecular-weight distribution and viscosity of water-soluble dietary fiber isolated from green beans, brussels-sprouts and green peas following different types of processing // *J. Sci. Food Agric.* 1994. Vol. 66, N 1. P. 83-91.
215. *Pilnik W., Rombouts F.M.* Polysaccharides and food processing // *Carbohydr. Res.* 1985. Vol. 142, N 1. P. 93-105.
216. *Plaami S.P.* Content of dietary fiber in foods and its physiological effects // *Food Rev. Int.* 1997. Vol. 13, N 1. P. 29-76.
217. *Popov S.V., Popova G.Y., Ovodova R.G. et al.* Effects of polysaccharides from *Silene vulgaris* on phagocytes // *Int. J. Immunopharmacol.* 1999. Vol. 21, N 9. P. 617-624.
218. *Rafter J.J., Eng V.W.S., Furrer R. et al.* Effects of calcium and pH on the mucosal damage produced by deoxycholic acid in the rat colon // *Gut*. 1986. Vol. 27, N 11. P. 1320-1329.
219. *Rao C.V., Chou D., Simi B. et al.* Prevention of colonic aberrant crypt foci and modulation of large bowel microbial activity by dietary coffee fiber, inulin and pectin // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19, N 10. P. 1815-1819.
220. *Reddy B.S., Engle A., Simi B., Goldman M.* Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile-acids in relation to colon cancer // *Gastroenterology*. 1992. Vol. 102, N 5. P. 1475-1482.

221. Reddy B.S., Simi B., Engle A. Biochemical epidemiology of colon cancer. Effect of types of dietary fiber on colonic diacylglycerols in women // Gastroenterology. 1994. Vol. 106, N 4. P. 838-889.
222. Renard C.M.G.C., Voragen A.G.J., Thibault J.F., Pilnik W. Comparison between enzymatically and chemically extracted pectins from apple cell walls // Animal Food Sci. Technol. 1991. Vol. 32, N 1-3. P. 69-75.
223. Riedl J., Linseisen J., Hoffmann J., Wolfram G. Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women // J. Nutr. 1999. Vol. 129, N 12. P. 2170-2176.
224. Rolandelli R.H., Koruda M.J., Settle R.G. et al. The effect of pectin on hepatic lipogenesis in the enterally-fed rat // J. Nutr. 1989. Vol. 119, N 1. P. 89-93.
225. Sakai T., Okushima M., Yoshitaka S. Purification, crystallization and some properties of endopolygalacturonase from *Kluyveromyces fragilis* // Agricul. Biol. Chem. 1984. Vol. 48, N 8. P. 1951-1961.
226. Scheppach W. Effects of short-chain fatty-acids on gut morphology and function // Gut. 1994. Vol. 35, N 1 (Suppl.). P. S35-S38.
227. Schwartz R., Apgar B., Wien E. Apparent absorption and retention of Ca, Cu, Mg, Mn and Zn from a diet containing bran // Amer. J. Clin. Nutr. 1986. Vol. 43, N 3. P. 444-455.
228. Semde R., Amighi K., Devleeschouwer M.J., Moes A.J. Studies of pectin HM/Eudragit(R) RL/Eudragit(R) NE film-coating formulations intended for colonic drug delivery // Int. J. Pharm. 2000. Vol. 197, N 1-2. P. 181-192.
229. Shah D.G., Malcolm S., Belonje B. et al. Effect of dietary cereal brans on the metabolism of trace elements in a long-term rat study // Cereal Chem. 1991. Vol. 68, N 2. P. 190-194.
230. Smart R.C., Huang M.-T., Conney A.H. SN-1,2-diacylglycerols mimic the effects of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in vivo by inducing biochemical changes associated with tumor promotion in mouse epidermis // Carcinogenesis. 1986. Vol. 7, N 11. P. 1865-1870.
231. Soergel K.H. Colonic fermentation. Metabolic and clinical implications // Clin. Invest. 1994. Vol. 72, N 10. P. 742-748.
232. Southgate D.A.T. The relation between composition and properties of dietary fiber and physiological effects // In: Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects (Eds. G.V.Vahouny, D.Kritchevsky). New York: Plenum Press, 1986. P. 35-48.
233. Sriamornsak P. Effect of calcium concentration, hardening agent drying condition on release characteristics of oral proteins from calcium pectinate gel beads // Eur. J. Pharm. Sci. 1999. Vol. 8, N 3. P. 221-227.
234. Stark A., Nyska A., Madar Z. Metabolic and morphometric changes in small and large intestine in rats fed high-fiber diets // Toxicol. Pathol. 1996. Vol. 24, N 2. P. 166-171.
235. Stasse-Wolthuis M., Albers H.F.F., Brydon W.G. et al. Influence of dietary fiber from vegetables and fruits, bran or citrus pectin on serum lipids, fecal lipids, and colonic function // Am. J. Clin. Nutr. 1980. Vol. 33, N 8. P. 1745-1756.
236. Ta C.A., Zee J.A., Desrosiers T. et al. Binding capacity of various fibre to pesticide residues under simulated gastrointestinal conditions // Food Chem. Toxicol. 1999. Vol. 37, N 12. P. 1147-1151.

237. *Tamura M., Suzuki H.* Effects of pectin on jejunal and ileal morphology and ultrastructure in adult mice // *Ann. Nutr. Metab.* 1997. Vol. 41, N 4. P. 255-259.
238. *Taper H.S., Roberfroid M.* Influence of inulin and oligofructose on breast cancer and tumor growth // *J. Nutr.* 1999. Vol. 129, N 7 (Suppl.). P. 1488S-1491S.
239. *Terpstra A.H., Lapre J.A., de Vries H.T., Beynen A.C.* Dietary pectin with high viscosity lowers plasma and liver cholesterol concentration and plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hamsters // *J. Nutr.* 1998. Vol. 128, N 11. P. 1944-1949.
240. *Thakur B.R., Singh R.K., Handa A.K.* Chemistry and uses of pectin. A review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1997. Vol. 37, N 1. P. 47-73.
241. *Thornton F.J., Barbul A.* Healing in the gastrointestinal tract // *Gastroenterol.Clin.* 1996. Vol. 25, N 4. P. 717.
242. *Thibault J.F., De Dreu R., Geraeds C.C.J.M., Rombouts F.M.* Studies on extraction of pectin from citrus peels, apple marks and sugar beet pulps with arabinase and galactanase // *Carbohydr. Res.* 1988. Vol. 9, N 2. P. 119-131.
243. *Tietyen J.L., Nevins D.J., Shoemaker C.F., Schneeman B.O.* Hypocholesterolemic potential of oat bran treated with an endo-beta-D-gluconase from *Bacillus subtilis* // *J. Food Sci.* 1995. Vol. 60, N 3. P. 558.
244. *Tiwary C.M., Ward J.A., Jackson B.A.* Effect of pectin on satiety in healthy US Army adults // *J. Am. Coll. Nutr.* 1997. Vol. 16, N 5. P. 423-428.
245. *Topping D.* Hydroxypropylmethylcellulose, viscosity, and plasma-cholesterol control // *Nutr. Rev.* 1994. Vol. 52, N 5. P. 176-178.
246. *Trautwein E.A., Rieckhoff D., Kunath-Rau A., Erbersdobler H.F.* Psyllium, not pectin or guar gum, alters lipoprotein and bile acid composition and fecal sterol excretion in the hamster // *Lipids.* 1998a. Vol. 33, N 6. P. 573-582.
247. *Trautwein E.A., Kunath-Rau A., Erbersdobler H.F.* Effect of different varieties of pectin and guar gum on plasma, hepatic and biliary lipids and cholesterol gallstone formation in hamsters fed on high-cholesterol diets // *Br. J. Nutr.* 1998b. Vol. 79, N 5. P. 463-471.
248. *Trock B., Lanza E., Greenwald P.* Dietary fiber, vegetables, and colon cancer. Critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence // *J. Natl. Cancer Inst.* 1990. Vol. 82, N 8. P. 650-661.
249. *Trowell H.* Dietary fiber and coronary heart disease // *Rev. Eur. Etudes Clin. Nutr.* 1972a. Vol. 17, N 4. P. 345.
250. *Trowell H.* Ischemic heart disease and dietary fiber // *Am. J. Clin. Nutr.* 1972b. Vol. 25, N 9. P. 926.
251. *Trudel J.L., Brown R.A., Senterman M.K.* The fat/fiber antagonism in experimental colon carcinogenesis // *Surgery.* 1983. Vol. 94, N 4. P. 691-696.
252. *Truswell A.S.* Dietary fibre and plasma-lipids // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 49, N S3. P. S105-S109.
253. *Tsai A.C., Elias J., Kelley J.J. et al.* Influence of certain fibers on serum and tissue cholesterol levels in rats // *J. Nutr.* 1976. Vol. 106, N 1. P. 118-123.
254. *Turner P.R., Tuomilehtj J., Happonen P. et al.* Metabolic studies on the hypolipemic effect of guar gum // *Atherosclerosis.* 1990. Vol. 81, N 2. P. 145-150.

255. *Veldman F.J., Nair C.H., Vorster H.H. et al.* Possible mechanisms through which dietary pectin influences fibrin network architecture in hypercholesterolemic subjects // *Thromb. Res.* 1999. Vol. 93, N 6. P. 253-264.
256. *Venner M., Lauffs S., Deegen E.* Treatment of gastric lesions in horses with pectin-lecithin complex // *Equine Vet. J.* 1999. Vol. 29 (Suppl.). P. 91-96.
257. *Vergara-Jimenez M., Conde K., Erickson S.K., Fernandez M.L.* Hypolipidemic mechanisms of pectin and psillium in guinea pigs fed high fat-sucrose diets: alterations on hepatic cholesterol metabolism // *J. Lipid Res.* 1998. Vol. 39, N 7. P. 1455-1465.
258. *Wang J., Friedman E.A.* Short-chain fatty acids induced cell cycle inhibitors in colonocytes // *Gastroenterology.* 1998. Vol. 114, N 5. P. 940-946.
259. *Watanabe K., Reddy B.S., Wong C.Q., Weisburger J.H.* Effect of dietary undegraded carageenan on colon carcinogenesis in F344 rats treated with azoxymethane or methylnitrosourea // *Cancer Res.* 1978. Vol. 38, N 12. P. 4427-4430.
260. *Watanabe K., Reddy B.S., Weisburger J.H., Kritchevsky D.* Effect of dietary alfalfa, pectin, and wheat bran on azoxymethane- or methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats // *J. Natl. Cancer Inst.* 1979. Vol. 63, N 1. P. 141-145.
261. *Wilson R.B., Hutcheson D.P., Wideman L.* Dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats fed diets containing beef fat or corn oil with and without wheat bran // *Am. J. Clin. Nutr.* 1977. Vol. 30, N 2. P. 176-181.
262. *Yamada K., Tokunaga Y., Ikeda A. et al.* Dietary effect of guar gum and its partially hydrolysed product on the lipid metabolism and immune function of Sprague-Dawley rats // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1999. Vol. 63, N 12. P. 2163-2167.
263. *Yamaguchi F., Shimizu N., Hatanaka C.* Preparation and physiological effect of low-molecular-weight pectin // *Biosci. Biotech. Biochem.* 1994. Vol. 58, N 4. P. 679-682.
264. *Yamaguchi F., Uchida S., Watabe S. et al.* Relationship between molecular weights of pectin and hypocholesterolemic effects in rats // *Biosci. Biotech. Biochem.* 1995. Vol. 59, N 11. P. 2130-2131.
265. *Yu B., Tsai C.C., Hsu J.C., Chiou P.W.* Effect of different sources of fibre on growth performance, intestinal morphology and ceacal carbohydrases of domestic geese // *Br. Poult. Sci.* 1998. Vol. 39, N 4. P. 560-567.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. Энтеросорбенты: классификация, свойства, применение (Ю.С.Хотимченко).....	6
Глава 2. Пектины: физико-химические свойства, фармакологическая активность (Ю.С.Хотимченко)...	17
Глава 3. Технология получения низкоэтерифицированных пектинов (В.В.Ковалев, Ю.С.Хотимченко).....	48
Глава 4. Полисорбовит – биологически активная добавка на основе низкоэтерифицированных пектинов (Ю.С.Хотимченко, В.Ковалев).....	56
Глава 5. Токсиколого-гигиеническая оценка полисорбовита (М.Ю.Хотимченко).....	59
Глава 6. Экспериментальная и клиническая оценка эффективности полисорбовита (Ю.С.Хотимченко)....	77
Глава 7. Применение полисорбовита-50 у детей с гипермикрэлементозами (Л.Т.Транковская, Ю.С.Хотимченко).....	83
Глава 8. Применение полисорбовита-50 при хронических простатитах (Т.А.Иванец,Ю.С.Хотимченко).....	88
Глава 9. Применение полисорбовита-50 при острых кишечных инфекциях, сложных дисбактериозом кишечника (О.В.Ященья, Ю.С.Хотимченко).....	91
Глава 10. Применение полисорбовита-50 при хронической почечной недостаточности (О.В.Пятчина, Ю.С.Хотимченко).....	101
Глава 11. Клиническая оценка фитосорбовита – биологически активной добавки на основе полисорбовита (М.В.Одинцова).....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ЛИТЕРАТУРА.....	114

CONTENTS

INTRODUCTION.....	3
Chapter 1. Enterosorbents: classifications, properties, uses (Yu.S.Khotimchenko).....	6
Chapter 2. Pectins: physical and chemical properties, pharmacological activity (Yu.S.Khotimchenko).....	17
Chapter 3. Technology of manufacture of lowly esterified pectins (V.V.Kovalev, Yu.S.Khotimchenko).....	48
Chapter 4. Polysorbobit – the biological active food supplement on the base of lowly esterified pectins (Yu.S.Khotimchenko, V.V.Kovalev).....	56
Chapter 5. Toxicological and hygienic assessment of polysorbobit (M.Yu.Khotimchenko).....	59
Chapter 6. Experimental evaluation of the efficacy of polysorbobit (Yu.S.Khotimchenko).....	77
Chapter 7. The use of polysorbobit in children with hypermicroelementosis (L.T.Trankovskaya, Yu.S.Khotimchenko).....	83
Chapter 8. The use of polysorbobit in chronic prostatitis (T.A.Ivanets, Yu.S.Khotimchenko).....	88
Chapter 9. The use of polysorbobit in acute enteric infections accompanied by disbacteriosis (O.V.Jaschenja, Yu.S.Khotimchenko).....	91
Chapter 10. The use of polysorbobit in chronic renal failure (O.V.Piatchina, Yu.S.khotimchenko)	101
Chapter 11. Clinical assessment of phytosorbobit – the biological active food supplement on the base of polysorbobit (M.V.Odintsova).....	106
CONCLUSIONS.....	111
LITERATURE INDEX.....	114

*Юрий Степанович Хотимченко
Марина Валентиновна Одинцова
Валерий Владимирович Ковалев*

ПОЛИСОРБОВИТ

Научное издание

Редактор *Э.Д.Бербенец*
Верстка *Д.В.Фортес*

Налоговая льгота по К-ОКП ОК-005-93, код продукции 953700

Изд. лиц. ЛР №064401 от 22.01.96. Подписано к печати 15.04.2001.
Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Таймс».
Усл. п. л. 7,67. Уч.-изд. л. 8,59. Тираж 1000 экз. Заказ № 1736.

ЗАО «Издательство научно-технической литературы»
634050, Томск, пр. Ленина, 34а, тел. (382-2) 23-33-35

ОГУП «Асиновская типография», г. Асино, ул. Проектная, 22