

# Антациды при желчном рефлюксе. *In vitro* исследование связывания желчных кислот ионами магния и кальция

(реферат статьи Haensel W., Herzog T. Antacida bei Gallensaehrenreflux // Deutsche Apotheker Zeitung. Stuttgart. 1998. Vol. 138 (27). P. 50–53)

## РЕЗЮМЕ

В последнее время предметом дискуссии является способность антацидов к связыванию кислот вообще и желчных кислот в частности. Желчные кислоты, попадающие в желудок вследствие дуоденогастрального рефлюкса, могут играть важную роль в возникновении гастрита и язвы желудка. Предметом исследования стала способность ионов магния и кальция связывать эти токсичные желчные кислоты.

**Цель исследования:** оценить способность ионов магния и кальция, входящих в состав антацидного препарата Ренни, связывать мембранотоксичные соединения желчных кислот, способствуя нейтрализации одного из главных факторов возникновения желудочных заболеваний.

**Материал и методы:** изучены три желчные кислоты: таурохолевая, дезоксихолевая и тауролитохолевая. Исследование проводилось *in vitro* при различных показателях кислотности среды и разных концентрациях ионов кальция и магния, а также с добавлением к раствору 1% протеина и без такового. Определение свободных желчных кислот в растворе проводилось с помощью энзиматической тест-системы (Merckotest® Gallensäuren, №14352 и 14353, Merck).

**Результаты:** установлена высокая способность ионов кальция к связыванию желчных кислот, при этом связывание существенно увеличивается при повышении липофильности кислоты. Более низкие значения pH увеличивают связывающую способность ионов кальция, а при pH=6,0 связывающая способность снижается. Повышенное значение pH, однако, не является физиологической нормой и имеет, таким образом, скорее теоретическую значимость. Ионы кальция, как и ионы магния, обладают наиболее высокой, практически 100%-ной связывающей способностью, в отношении самой токсичной из желчных кислот – тауролитохолевой. Восстановление введенных желчных кислот без добавки протеиновой смеси (1%) является достаточно слабым. Возможно, это связано с тем, что они являются поверхностно-активными веществами.

**Заключение:** представленное в статье исследование показывает в новом свете роль уже привычного и широко используемого препарата Ренни, содержащего ионы кальция и магния. Способность ионов кальция и магния связывать желчные кислоты зависит от уровня pH и их концентрации.

**Ключевые слова:** антациды, Ренни, желчные кислоты, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, ионы кальция, ионы магния, дуоденогастральный рефлюкс.

**Для цитирования:** Антациды при желчном рефлюксе. *In vitro* исследование связывания желчных кислот ионами магния и кальция (реферат) // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 65–67.

## ABSTRACT

Antacids in bile reflux. *In vitro* study of bile acid binding by magnesium and calcium ions (abstract of the article by Haensel W., Herzog T. Antacida bei Gallensaehrenreflux // Deutsche Apotheker Zeitung., Stuttgart, 1998. Vol. 138 (27). P. 50–53)

Recently, the subject of discussion has been not only the general ability of antacids to bind acids, but also the ability of antacids to bind bile acids that enter the stomach due to duodenogastric reflux. Bile acids appear to play an important role in the development of gastritis and gastric ulcers. The subject of this study is the ability of magnesium and calcium ions to bind toxic bile acids.

**Aim:** the aim of this study was to assess the ability of magnesium and calcium ions, which are part of the antiacide drug Renny, to bind membranotoxic compounds of bile acids, which may contribute to elimination of one of the major causes of stomach diseases.

**Material and Methods:** three bile acids – taurocholic, desoxycholic and tauroolithocholic – were included into the study. The *in vitro* study was conducted at different pH and different magnesium and calcium ion concentrations, also with the addition to the solution 1% protein and without. Evaluation of free bile acids in the solution was carried out using the enzymatic test system (Merckotest® Gallensäuren, №14352 u 14353, Merck).

**Results:** the study determined the high binding ability of calcium ions, the binding rate growing significantly with higher lipophilicity of bile acids. Lower pH values increase the binding ability of calcium ions, at pH=6,0 the binding ability decreases. The increased pH, however, is not a physiological norm and thus has a rather theoretical value. Calcium ions, like magnesium ions, have the highest, almost 100% binding ability, for the most toxic of bile acids – tauroolithocholic acid. Reduction of injected bile acids without the addition of a protein mixture (1%) is rather weak. Perhaps this is due to the fact that they are surface-active substances.

**Conclusion:** the study presented in the article shows in a new light the role of the already familiar and widely used Renny drug containing calcium and magnesium ions. The ability of calcium and magnesium ions to bind bile acids depends on their concentration and pH level.

**Key words:** antacids, Renny, bile acids, gastric ulcer, duodenum ulcer, calcium ions, magnesium ions, duodenogastric reflux.

**For citation:** Antacids in the bile reflux. *In vitro* study of bile acid binding by magnesium and calcium ions (summary) // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 65–67.

## Введение

Антациды – популярные препараты: их часто самостоятельно «назначают» себе пациенты и не менее часто выписывают врачи. Наиболее распространенным показанием является диспепсия, для которой характерны жалобы на изжогу, чувство тяжести или распирания в желудке и даже боли в эпигастральной области.

В последнее время предметом дискуссии стали не только способность антацидов к связыванию кислот, но и другие, не менее важные критерии действенности препаратов. К ним относится, например, способность антацидов связывать желчные кислоты, попадающие в желудок вследствие дуоденогастрального рефлюкса, – именно эти кислоты играют решающую роль в образовании пептических язв.

## Требования к современным антацидным препаратам

Антациды, как правило, являются неорганическими простыми соединениями с высокой способностью к связыванию кислот. Согласно классическим представлениям, их действие основывается на нейтрализации избыточной соляной кислоты в желудочном соке. И даже сегодня общепринятым фактом считается, что повышенная концентрация соляной кислоты способствует появлению у пациентов жалоб на диспепсию, например, изжогу.

Лишь недавно к антацидам стали предъявлять и другие требования: способность к связыванию желчных кислот и лизолецитина, а также защита слизистой оболочки желудка.

## Желчные кислоты

Желчные кислоты играют важную роль в возникновении гастрита и язвы желудка (рис. 1). Заброс желчных кислот в желудок связан с обратным оттоком содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что в известной степени является физиологической нормой. У некоторых пациентов, однако, отмечено повышение оттока из двенадцатиперстной кишки, что связано с нарушением моторики кишечника.

Желчные кислоты различаются между собой степенью липофильности и, как следствие, способностью оказывать вредное воздействие на ткани организма. Растворимость некоторых желчных кислот резко падает при понижении pH, они связываются с белками и, возможно, с другими веществами, при этом образовавшиеся соединения способны повреждать клеточные мембраны – уже доказано, что они являются поверхностно-активными веществами и оказывают гемолитическое действие. Выявлено, что наиболее токсичными являются наименее поляризованные желчные кислоты.

## Цель исследования

Целью данного исследования было найти ответ на вопрос, способны ли (и в какой степени) ионы магния и кальция связывать мембранотоксичные соединения желчных кислот, способствуя нейтрализации одного из факторов поражения слизистой желудка. В исследование были включены три желчные кислоты: таурохолевая, дезоксихолевая и тауролитохолевая. Все исследования проводились при четырех различных значениях pH.

Также в ходе исследования необходимо было установить, как изменяется связывание желчных кислот с ионами кальция и магния при попадании в желудок пищевой кашицы. Роль пищевой кашицы выполняло обычное, доступное в продаже, протеиновое питание.

## Материал и методы

Исследовалось связывание таурохолевой, дезоксихолевой и тауролитохолевой кислот (рис. 2), каждой в виде натриевой соли в концентрациях 930, 482, 396 ммоль/л, при четырех различных значениях pH (1,5; 2,5; 4,0; 6,0), с ионами кальция в концентрациях 2,29, 5,73 и 11,5 г/л и магния в концентрациях 486 и 971 мг/л. Данные концентрации соответствуют количеству ионов кальция, содержащемуся в 1, 2½ и 5 таблетках готового лекарственного препарата (Ренни), растворенного в 120 мл содержимого желудка. Эти исследования проводились как с добавлением 1% протеина, так и без него. Уровень pH замерялся с помощью микроэлектродов. Смешивание субстанций не регулировалось, однако время от времени проверялось методом случайных проб. Во избежание побочных эффектов буферные вещества не применялись.

Свободные (несвязанные) желчные кислоты были определены с помощью ферментативной тест-системы (Merckotest® Gallensäuren, №14352 и 14353, Merck) согласно прилагаемой рабочей инструкции по фотометрическому определению (спектрофотометр Hitachi U-1100). Методики высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) и капиллярного электрофореза (CE) оказались в данном случае неподходящими.

## Результаты и обсуждение

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что ионы кальция способны связывать желчные кислоты (табл. 1).

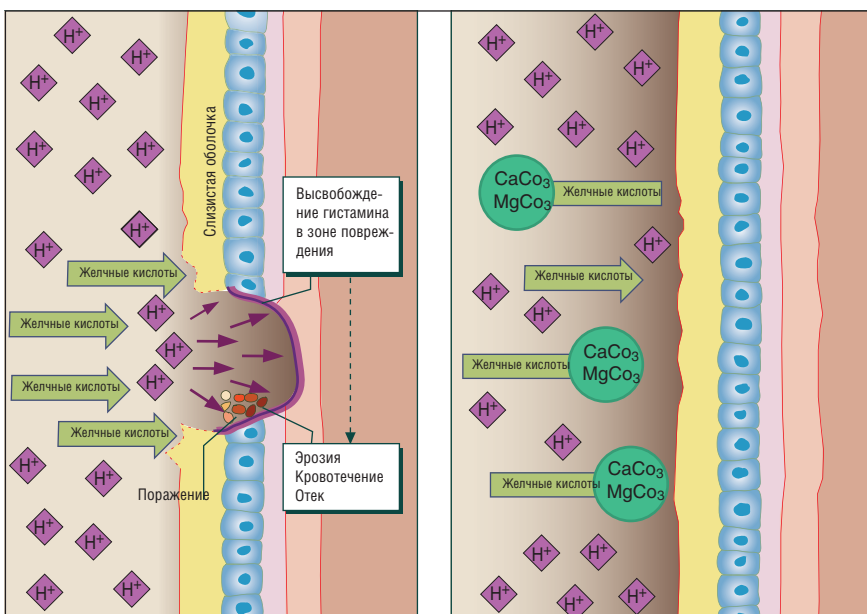


Рис. 1. Патогенез гастрита и язвы желудка при желчном рефлюксе.

Агрессивные желчные кислоты могут вызвать повреждение слизистой желудка. Карбонат кальция и карбонат магния даже в условиях повышенной кислотности способны связывать большие количества липофильных кислот, которые в свободном состоянии токсичны для клеток организма

Было показано, что более низкие значения pH увеличивают связывающую способность (процессы восстановления замедлены), а при pH=6,0 связывающая способность снижается. Повышенное значение pH, однако, не является физиологической нормой и имеет, таким образом, скорее теоретическую значимость.

Оказалось, что связывание желчных кислот с ионами магния крайне незначительно, за одним исключением: после введения в раствор ионов магния (pH=4,0) тауролитохолаты более не обнаруживаются. Поразительно, что то же самое действительно и для практически любых концентраций ионов кальция. Этот обнаруженный в ходе исследования факт пока не имеет непосредственного объяснения. Возможной причиной могут являться поверхностно-активные свойства желчных кислот.

Без добавления протеиновой смеси восстановление введенных желчных кислот является достаточно слабым. Возможно, это зависит от поверхностно-активного характера этого класса веществ. Например, желчные кислоты могут адсорбироваться стеклянными или пластиковыми поверхностями стенок сосуда. Для тестирования этой гипотезы мы прибегли к проверенной фотометрической методике, в основе которой лежит катализируемая энзимами реакция дегидратации 3- $\alpha$ -гидрокси-желчных кислот. Было показано, что добавление 1% протеина стабилизирует процессы восстановления в системе.

Связывание желчных кислот с ионами кальция и магния существенно увеличивается при повышении липофильности кислоты (таурохолаты < дезоксихолаты < тауроли-

уролитохолаты) и, соответственно, при повышении ее токсичности. Тауролитохолат показывает в целом наибольшую способность к связыванию, но как дезоксихолат, так и таурохолат хорошо связываются при низких показателях pH и высоких концентрациях ионов кальция.

Трудно сделать какие-либо выводы относительно причин такого разнообразия результатов, поскольку, в общем, мало что известно относительно механизма связывания желчных кислот с чужеродными веществами.

В данном исследовании также установлен тот факт, что ионы кальция обладают исключительно высокой способностью связывать такие липофильные и токсичные для слизистой желудка желчные кислоты, как тауролитохолевая кислота, причем делают они это и в сильноокислой среде. Свободные желчные кислоты обнаруживаются затем лишь в незначительных количествах.

**Заключение**

Несколько введенные в виде карбоната кальция ионы кальция способны оказывать дальнейшее воздействие на кислотность желудочного сока или на слизистую оболочку, может быть установлено лишь в ходе исследований *in vivo*. В настоящий момент можно утверждать, что статус карбоната кальция как надежного антацидного средства, применяемого в современной терапии при диспептических расстройствах, только укрепился.

Результаты данного исследования представляют антацидный препарат Ренни, содержащий карбонат кальция и магния, в совершенно новом свете.



Рис. 2. Химические формулы исследуемых желчных кислот

Таблица 1. Степени восстановления трех желчных кислот в среде с различным уровнем кислотности после добавления ионов кальция (1 = 2,29 г/л; 2 = 5,73 г/л; 3 = 11,5 г/л) или ионов магния (1 = 486 мг/л; 2 = 971 мг/л) при отсутствии или наличии протеина (1%)

Ион	Протеин	Таурохолат (%)				Дезоксисхолат (%)				Тауролитохолат (%)			
		pH=1,5	pH=2,5	pH=4,0	pH=6,0	pH=1,5	pH=2,5	pH=4,0	pH=6,0	pH=1,5	pH=2,5	pH=4,0	pH=6,0
-	-	33	55	44	48	14	26	48	37	98	104	101	102
Ca(1)	-	21	50	44	48	9	8	32	32	0	11	0	0
Ca(2)	-	9	27	43	49	10	2	23	19	0	3	0	2
Ca(3)	-	0	5	37	35	0	5	3	18	0	0	0	1
Mg(1)	-	46	53	48	44	20	15	37	32	0	1	6	2
Mg(2)	-	40	53	46	44	17	11	32	24	0	1	0	1
-	+	21	67	95	95	60	55	34	90	106	115	8	151
Ca(1)	+	22	57	47	59	34	39	34	23	115	60	1	44
Ca(2)	+	5	22	17	57	5	4	10	8	0	5	0	25
Ca(3)	+	0	5	26	41	0	0	6	19	0	4	0	5
Mg(1)	+	22	64	87	87	67	49	38	85	124	110	0	142
Mg(2)	+	29	62	84	74	62	49	36	76	137	104	0	129