

1. У всех больных с резко выраженным коронарным атеросклерозом без болевого синдрома найдены значительные атеросклеротические изменения церебральных артерий.
2. При нейрогистологическом исследовании крупных артериальных сосудов сердца, мозга и почек четкой зависимости между степенью поражения нервного аппарата этих сосудов и тяжестью заболевания не установлено. В нервных волокнах, нервных сплетениях и нервных окончаниях изменения чаще были обратимыми. В нервных клетках очень часто наблюдались разрушения.
- В артериальных сосудах сердца и особенно почек в ряде случаев обнаружены большие скопления ганглиозных клеток. Перицеллюлярные аппараты обычно сохраняли свою структуру.
3. При контрольных исследованиях тех же артериальных сосудов у практически здоровых лиц со стороны нервного аппарата особых изменений не обнаружено.
4. Как видно из литературных данных и полученных нами результатов исследования, отсутствие клинических проявлений при коронарном атеросклерозе не всегда позволяет исключить это тяжелое заболевание и должно заострить внимание врача на предупреждении тяжелых осложнений.

УДК 616.13—004.6—615.857.06

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА В₁₅ (ПАНГАМОВОЙ КИСЛОТЫ) НА ТЕЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА¹

И. Г. Салихов и И. Х. Канцеров

*Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. З. И. Малкин) и кафедра патофизиологии (зав. — проф. М. А. Ерзин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова
Руководитель работы — проф. В. Е. Анисимов*

Проблема лечения больных атеросклерозом остается одной из самых актуальных, поскольку имеющиеся в арсенале врача средства недостаточно эффективны. Изыскание соответствующих препаратов и изучение их свойств являются насущной необходимостью. Весьма ценен и перспективен в этом отношении новый отечественный препарат пангамовой кислоты — пангамат кальция. Его молекула содержит несколько метильных групп, участвующих в процессах трансметилирования и окислительного диметилирования. Это определяет липотропное действие пангамата кальция (Ю. Ф. Удалов и М. М. Соколова, 1963, и др.), стимулирование кислородного обмена в клетках тканей (Krebs, 1951; Н. В. Соловьева и И. Н. Гаркина, 1965, и др.). Пангамовая кислота усиливает синтез креатинфосфата в сердечной мышце (Beard, Wofford, 1956, и др.), улучшает венечное кровообращение (Н. Н. Кипшидзе и соавт., 1966). Она обладает нервно-мышечно-блокирующей активностью (Marschall, Adamson, Long, 1961). По данным Ito (1964) при экспериментальной коронарной недостаточности пангамовая кислота улучшает электролитный баланс. Все эти свойства витамина В₁₅ обуславливают его эффективность при атеросклерозе, особенно коронарном. Sigudda, Disrepsa (1957), В. Е. Анисимов (1964, 1965, 1966), Я. Ю. Шпирт (1965) и др., изучая влияние витамина В₁₅ на течение коронарного атеросклероза, отметили его благоприятное действие как на клиническую симптоматику, так и на некоторые биохимические показатели.

Исследования И. Г. Салихова (1964, 1965, 1966) показали, что под влиянием пангамата кальция у больных атеросклерозом венечных артерий исчезают или значительно ослабевают боли в сердце, прекращается или уменьшается одышка. У 11 из 16 больных коронарным атеросклерозом и гипертонической болезнью снизилось АД, уменьшились головные боли.

При применении пангамата кальция улучшается сократительная способность миокарда и динамика ЭКГ (в основном в отношении зубца Т). Витамин В₁₅ оказывает антиаритмический эффект при мерцательной и экстрасистолической аритмии. Благоприятное действие пангамата кальция обнаружено и при декомпенсации сердечной деятельности атеросклеротического происхождения.

По нашим наблюдениям, пангамат кальция не вызывает каких-либо побочных явлений и аллергических реакций.

В результате лечения витамином В₁₅ уровень общего холестерина снизился с 224,5 до 197,1 мг% ($p < 0,001$), уровень β -фракции липопротеидов — с 78,4 до 73,3%

¹ Работа доложена на выездной сессии Института терапии АМН СССР, КГМИ и Казанского ГИДУВа (21/IX 1966 г.).

($p < 0,001$). Увеличилось содержание альбуминов и глюкоальбуминов ($p < 0,001$), нормализовалась γ -фракция глобулинов на протеинограмме ($p < 0,001$).

Клинические и биохимические наблюдения показывают более выраженное влияние пангамата кальция на больных коронаросклерозом с явлениями стенокардии, нежели на больных атеросклеротическим кардиосклерозом.

С увеличением дозы пангамата кальция эффект от его применения усиливается, наиболее эффективные дозы витамина B_{15} — 100 и 200 мг в сутки.

Для расширения и углубления представлений о действии витамина B_{15} мы поставили опыты с экспериментальным атеросклерозом на 31 кролике породы «шиншилла» весом от 3 до 4 кг. У 17 кроликов изучалось влияние витамина B_{15} на предупреждение экспериментального атеросклероза, у 12 — на его обратное развитие. 2 здоровых кролика составили контрольную группу при проведении гистологических и гистохимических исследований. Экспериментальный атеросклероз воспроизводили кормлением животных суспензией холестерина в подсолнечном масле из расчета 0,2 г на 1 кг веса животного.

В процессе эксперимента каждые 30 дней исследовали уровень общего холестерина, лецитина, высчитывали холестерин/лецитиновый показатель. Животных забивали кровопусканием. По извлечении аорты (от полулунных клапанов до бифуркации) выраженность видимых атеросклеротических изменений на ней определяли непрямым планиметрическим методом, описанным В. С. Смоленским (1960). У всех животных гистологически и гистохимически (на содержание жиров) изучали печень, надпочечник, почку и миокард. Препараты готовили как на замораживающем микротоме, так и заливкой в парафин с последующим окрашиванием липидов суданом красным и суданом черным по методике Г. Г. Непряхина (1963).

С целью изучения влияния пангамата кальция на предупреждение развития экспериментального атеросклероза были проведены 2 серии опытов. Продолжительность эксперимента 95 дней. В каждой серии животных подразделяли на 2 группы: контрольную (кроликам давали холестерин) и опытную (кроликам давали холестерин и пангамат кальция). В 1-й серии опытов пангамат кальция вводили опытной группе животных по 30 мг через день.

При изучении динамики холестеринемии у животных опытной и контрольной групп в 1-й серии исследований не было обнаружено какого-либо влияния витамина B_{15} на уровень холестерина сыворотки крови ($p < 0,05$).

Однако при оценке выраженности атеросклеротических изменений аорты у кроликов, получавших холестерин и пангамат кальция, установлено отчетливое уменьшение степени липоидоза по сравнению с контрольной группой.

Средняя атеросклеротическая формула аорт (АФА) в контрольной группе животных составляла $\frac{47,2}{34,5+10,4+2,3}$; в опытной — $\frac{30,8}{21,2+6,4+3,2}$. В этих формулах чис-

литель суммарно отражает (в процентах) общую площадь аорты, занятую атеросклеротическими элементами, а знаменатель последовательно дает представление о пораженности толстыми, тонкими бляшками и липоидными пятнами.

Итак, в 1-й серии опытов выявлено задерживающее влияние пангамата кальция на развитие атеросклеротического процесса у кроликов, несмотря на отсутствие торможения роста холестеринемии.

Во 2-й серии пангамат кальция вводили по 30 мг ежедневно, параллельно с введением холестерина. Таким образом, доза витамина B_{15} была увеличена вдвое. При изучении динамики холестеринемии у кроликов контрольной группы, получавших только холестерин, обращает на себя внимание постепенный рост уровня холестерина в сыворотке крови и отчетливое торможение нарастания его у подопытных кроликов, получавших, помимо холестерина, и пангамат кальция.

Содержание холестерина у кроликов опытной группы к концу эксперимента составило в среднем 465,4 мг%, в то время как у контрольных животных оно достигло 693,0 мг% ($p < 0,02$).

Исследование фосфолипидов (лецитин) и соотношения холестерин/лецитин не выявило существенной разницы этих показателей у животных контрольной и опытной групп.

Степень холестериневой инфильтрации аорты и в этой серии опытов у подопытных животных гораздо ниже, чем у контрольных.

Средняя атеросклеротическая формула аорт в контрольной группе составила $\frac{41,3}{33,1+5,8+2,4}$; в опытной — $\frac{22,8}{15,7+5,8+1,3}$.

При сравнении АФА кроликов опытных групп первой и второй серии эксперимента можно отметить меньшую площадь атеросклеротического поражения всей аорты во 2-й серии, чем в 1-й.

Результаты 2-й серии опытов также свидетельствуют о торможении атеросклеротического процесса у кроликов под влиянием пангамата кальция. Экспериментальные данные подтверждают наши клинические наблюдения над действием пангамата кальция. У опытных кроликов 2-й серии, получавших большую дозу витамина B_{15} , холестериневая инфильтрация аорты выражена в меньшей степени, чем у животных 1-й

серии исследований. При этом происходило и отчетливое торможение нарастания уровня общего холестерина у кроликов опытной группы.

У всех опытных кроликов во всех изученных органах отмечается меньшая нагрузка липидами, чем в органах животных контрольных групп (гистологические и гистохимические препараты консультированы проф. Г. Г. Непряхиным, за что приносим ему глубокую благодарность).

Таким образом, пангамат кальция тормозит развитие экспериментального атеросклероза.

Торможение экспериментального липоидоза при введении пангамата кальция осуществляется гуморальным путем, а также благодаря уменьшению проницаемости артериальной стенки, ибо уменьшение степени липоидоза наблюдается и при отсутствии гипохолестеринемического эффекта. К тому же клинические наблюдения (А. В. Колосов, 1965) свидетельствуют о понижении повышенной до начала лечения витамином В₁₅ сосудисто-тканевой и мембранной проницаемости у лиц пожилого и старческого возраста.

В 3-й серии опытов изучалось влияние витамина В₁₅ на обратное развитие экспериментального атеросклероза.

Опыты проведены на 12 кроликах, получавших в течение 95 дней холестерин по 0,2 г на кг веса, после чего введение холестерина было прекращено. Из этой группы 3 кролика, забитые на 95-й день кормления, составили первую контрольную группу. Оставшиеся 9 кроликов содержались еще в течение 95 дней на обычном пищевом рационе, после чего также были забиты. Шести животным ежедневно вводили перорально по 30 мг пангамата кальция (подопытная группа). Остальные 3 кролика составили вторую контрольную группу.

Исследование аорты и подсчет атеросклеротической ее формулы показали, что пангамат кальция оказывает определенное ускоряющее действие и на процесс обратного развития экспериментального атеросклероза. Степень атеросклеротического поражения аорты у кроликов подопытной группы была отчетливо ниже, чем во второй контрольной группе. У кроликов, получавших витамин В₁₅, атеросклеротические элементы занимали 20,9% всей площади аорты, в то время как у животных второй контрольной группы, которым витамин В₁₅ не вводили, атеросклеротические поражения занимали 39,6%, т. е. почти в 2 раза больше, чем в опыте.

Средняя атеросклеротическая формула аорт в контроле — $\frac{39,6}{37,7+1,9+0,0}$; в опыте — $\frac{20,9}{13,6+5,5+1,8}$.

Интересно, что у кроликов второй контрольной группы лишь незначительный процент занимают тонкие бляшки и отсутствуют липоидные пятна. У животных подопытной группы обнаружены липоидные пятна и увеличено содержание тонких бляшек, что, на наш взгляд, свидетельствует о более интенсивном обратном развитии атеросклеротического поражения аорты.

При гистохимическом изучении препаратов вышеуказанных органов у животных опытной группы отмечена более интенсивная разгрузка органов от липидов и липопротеидов, чем контрольной.

Итак, приведенными морфологическими и гистохимическими исследованиями установлено, что пангамат кальция оказывает ускоряющее влияние на обратное развитие экспериментального атеросклероза. Наши клинические и экспериментальные данные позволяют рекомендовать его для лечения и профилактики атеросклероза у людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Е. Витамин В₁₅ (пангамовая кислота) и его клиническое применение. Изд-во Казанского университета, 1966. — 2. Анисимов В. Е., Салихов И. Г., Анисимова И. А. Казанский мед. ж., 1964, 5. — 3. Анисимов В. Е., Салихов И. Г. Сб.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. Мат. сессии ин-та терапии АМН СССР, КГМИ, Казанского ГИДУВа. Казань, 1966. — 4. Кипшидзе Н. Н., Гегенава Л. С., Чапидзе Г. Э. Мат. XVII сессии ин-та терапии АМН СССР, 1966. — 5. Колосов А. В., Яковлева И. Н., Короткова Т. И., Соловьева Н. В., Гаркина И. Н., Шпирт Я. Ю. Витамин В₁₅ (пангамовая кислота). Свойства, функции и применение. М., 1965. — 6. Непряхин Г. Г. Арх. патол., 1963, 2. — 7. Салихов И. Г. Мат. конф.: Атеросклероз и гипертоническая болезнь. Казань, 1965. — 8. Смоленский В. С. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1960, 6. — 9. Удалов Ю. Ф., Соколова М. М., Фармакол. и токсикол., 1963, 3. — 10. Beard H. H., Wofford G. Exp. Med. a. Surg., 1956, 14, № 2—3, 169—173. — 11. Cugudda F., Dispensa E. Minerva med., 1957, 48. — 12. Itichara Itiro. Vitamins, 1964, 30, № 2, 168—185. — 13. Krebs E. T. a. o. Intern. Record. Med., 1951, 164, 18. — 14. Marschall F. N., Adamson R. H., Long I. P. Proc. Soc. exp. Biol., 1961, 107, № 2, 420—422.