

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ЯНВАРЬ
ФЕВРАЛЬ
1972
1

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР
И СОВЕТА НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

УДК 615.857.06

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СТИГМАСТЕРИНА (витамина М)¹

Проф. В. Е. Анисимов

(Казань)

В 1936 г. американские зоологи Вульзен и Барс в экспериментах на животных пришли к выводу о существовании нового антиригидного фактора, или фактора эластичности. У морских свинок, содержащихся в течение нескольких месяцев на цинготном режиме (очищенное просо или ячмень, теплое снятое молоко, поваренная соль, углекислая известь), но с добавлением томатного или апельсинового сока, развивалась характерная картина поражения. Вначале происходила задержка роста животных, которая сопровождалась общей мышечной гипотонией. Затем возникал синдром постепенной ригидности всего тела с фиброзной ретракцией мышц и сухожилий без поражения суставов. В то же время наступала глухота и нарушался рост зубов — верхние резцы укорачивались, а нижние прогрессивно увеличивались, коренные зубы гипертрофировались. Поднималось АД (в среднем на 14 мм), что было связано, по-видимому, с поражением почек или сосудов. Наблюдался значительный нейтрофильный и эозинофильный лейкоцитоз (20 000 — 30 000) и обычно нормохромная анемия (применяемый рацион содержал достаточное количество железа). Повышалась концентрация Са и неорганических фосфатов крови, снижалась активность щелочной фосфатазы, уменьшалось содержание альбуминов. Частым признаком развивающегося поражения были понос и сильная жажда. Волосистой покров становился грубым, нередко волосы полностью выпадали. На поздних сроках наблюдалось отложение фосфорно-кальциевых солей в подкожной клетчатке и периартикулярных тканях с образованием обызвествлений, осложнявших ригидность и напоминавших симптомокомплекс Тибьержа — Вейссенбаха у человека (сочетание болезни Рейно, склеродактилии, отложения извести в подкожной клетчатке и катаракты). Откладывались соли извести в мышечном слое желудка (на большой кривизне и на дне), ободочной кишки, реже тонкого

¹ Доложено на заседании Общества терапевтов Татарской АССР 13 мая 1971 г.

кишечника. Обызвествлялся и мышечный слой артерий, главным образом аорты и бедренных артерий, иногда легочной артерии. В печени и почках также обнаруживались точечные следы отложения солей кальция.

Описанные поражения развивались медленно, но прогрессивно. Обызвествление начиналось на поздних сроках и являлось как бы вторичным, поскольку наблюдались случаи ригидности без явлений отложения солей извести. Смерть животных наступала в результате истощения из-за систематического недоедания, так как удлиненные резцы и ригидность жевательных мышц создавали препятствия для проглатывания корма.

В мышцах животных выявлено понижение содержания макроэргических фосфорных соединений (креатинфосфата, АТФ), но не было креатинурии, характерной для Е-авитаминоза.

Патогистологические изменения органов напоминали в некоторой степени гипervитаминоз D, но в целом характерное поражение мышц, желудочно-кишечного тракта, печени и почек с возникновением очагов первичного некроза и явлениями вторичной кальцификации составляло специфическую картину для данного поражения [27, 28, 29, 30].

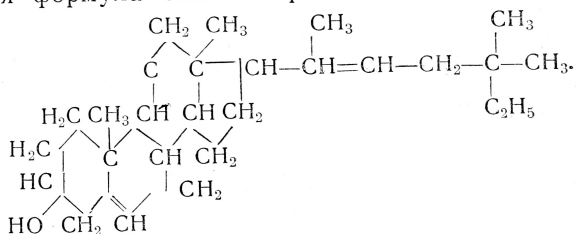
В 1951 г. Кейзер и Вульзен и одновременно с ними Понграц и сотр. установили, что антиригидный фактор, фактор эластичности идентичен уже известному стигмастерину, который до этого времени биохимики расценивали лишь как провитамин D₆. Идентичность этих факторов доказывалась, в частности, тем, что при даче морским свинкам, содержащимся на упомянутой выше диете, стигмастерина (по 25 мкг в течение 9 дней) происходило обратное развитие характерного синдрома ригидности и других нарушений [19].

Типичность возникающих при дефиците стигмастерина поражений мышц и сухожилий и исчезновение их от прибавления к рациону малых доз препарата дали основание Вагтендонк и Вульзен (1950), а также Лекоку (1959) считать его витамином. По предложению этих авторов новый витамин стали обозначать буквой М (мышечный). Конечно, его не следует путать с фолиевой кислотой, которую раньше обозначали этой буквой.

Вместе с тем Анон (1943), Гомбургер и Рид (1945), Кон и соавт. (1946), воспроизводя опыты Вульзен, Барс и Вагтендонк, не смогли получить характерного синдрома ригидности и обменных нарушений. У самой Вульзен и соавт. также наблюдались неудачи, когда подопытным животным в пищевой рацион включали молоко от коров и мелассу из сахарного тростника, богатого стигмастерином. По мнению Вульзен и Тьера, эти неудачи объясняются трудностью подбора для морских свинок диеты, почти полностью лишенной стигмастерина. Однако Олсон (1947), Калдвилл (1948) и Петеринг (1948) подтвердили существование синдрома стигмастериновой недостаточности и излечивающее действие питательных веществ, содержащих стигмастерин.

Стигмастерин (C₂₉H₄₈O) является компонентом многих растительных стеридов (фитостеридов). По своей химической структуре он близок к провитамину D₂ — эргостерину: у стигмастерина две двойные связи, у эргостерина — три.

Структурная формула стигмастерина:



Стигмастерин — белый кристаллический порошок без запаха, плохо растворимый в воде (0,2 части на 100 мл). Лучше растворяется в этиловом спирте (1 часть в 100 мл), особенно хорошо — в теплом спирте (10 частей в 100 мл), в растительных маслах (2 части в 100 мл) и в органических растворителях. В связи с этим стигмастерин относят к жирорастворимым витаминам и используют в практике в виде спиртовых или масляных растворов или в виде дисперсии. Температура плавления его в пределах $165\text{--}170^\circ$ [15, 20]; он обладает левовращающей способностью. Чистому стигмастерину на спектрограмме присуща полоса при 970 и 960 см^{-1} , причем наибольшее поглощение характерно в зоне волн 970 см^{-1} [1, 25].

Основными источниками стигмастерина являются патока, сливки, растительные масла (соевое, хлопковое, кукурузное), зародыши пшеницы, одуванчик, листья свеклы, белокочанная капуста, репа, сельдерей, петрушка, свекла, ботва моркови. Особенно высоким содержанием стигмастерина отличается патока из тростникового сахара, где его в 100 раз больше, чем в сливках из коровьего молока.

Стигмастерин является также фактором роста, как и большинство витаминов. Лишение стигмастерина ведет к остановке размножения планарий [29], инфузорий [11] и морских свинок. Джонс и Миллер (1956) показали, что для непрерывного роста парameций наряду с витаминами группы В необходим и стигмастерин. Он обладает активизирующим воздействием на половые органы [4]. Введение этого препарата самкам кроликов и крыс вызывало увеличение веса матки и яичников, разрастание эндометрия, созревание фолликулов. При гистохимическом исследовании отмечено увеличение гликогена и щелочной фосфатазы в тканях матки и яичников.

Стигмастерин играет важную роль в метаболизме фосфора, поддерживая на необходимом уровне содержание щелочной фосфатазы в крови. Вагтендонк и Вульзен в эксперименте показали, что стигмастерин входит в ферментную систему, обеспечивающую фосфорилирование адениловой кислоты. При дефиците стигмастерина адениловая кислота тканей организма лишается возможности участвовать в синтезе богатых энергией фосфорных соединений. В связи с этим тормозится главным образом анаэробный гликолиз.

Отложение фосфорно-кальциевых солей в тканях морских свинок, у которых имеется недостаток стигмастерина, зависит от двух причин: от более низкой концентрации альбуминов в сыворотке крови и от повышенной концентрации неорганических фосфатов в тканях и крови. При малом содержании альбуминов в сыворотке крови значительно увеличивается количество не связанных с альбумином ионов Ca , а высокая концентрация неорганического фосфора способствует образованию коллоидального фосфата Ca , который и откладывается во многих тканях. Нарастание же концентрации неорганических фосфатов, как мы уже упоминали, зависит от частичного блокирования (в результате дефицита стигмастерина) ферментной системы, обеспечивающей путем фосфорилирования энергетику метаболических процессов. Имеет свое значение и повышенное содержание фосфора в экспериментальных рациянах.

Судя по изменениям хронаксии двигательных нервов у крысы, малые дозы стигмастерина возбуждают нервную систему. Более значительные дозы вначале возбуждают, а затем угнетают [15]. Этот эффект исчезает при наркозе и, видимо, является результатом воздействия стигмастерина на головной мозг.

Стигмастерин, в противоположность кальциферолу (витамину D_2), оказывает ощелачивающее действие как на кровь, так и на ткани [14]. У кроликов введение стигмастерина вызывало увеличение щелоч-

ного резерва плазмы крови в среднем с 39,2 до 36,7 через 6—8 часов и до 37,9 через сутки после его назначения.

В настоящее время еще не известны структурные аналоги стигмастерина, которые могли бы блокировать его метаболическую активность. Витамин D ни в коей мере не нарушает его действие и не понижает токсический эффект больших его доз.

Однако некоторые гормоны, прегормоны и их метаболиты, в частности дегидроандростерон и прегеналон, являются антагонистами стигмастерина [14].

Явлений гипервитаминоза M при длительно повторяющихся дозах с нормальными промежутками не наблюдается [24], но при повышенных дозах и слишком малых промежутках между приемами может возникнуть токсический эффект. Токсичность дисперсного стигмастерола не более высока, чем эргокальциферола [14].

При лабораторной диагностике стигмастериновой недостаточности необходимо обращать внимание на нарушения фосфорно-кальциевого обмена (уменьшение количества щелочной фосфатазы, увеличение концентрации неорганического фосфора и Са, одновременное снижение альбумино-глобулинового коэффициента) [2]. При D-авитаминозе (рахите) отмеченный биохимический синдром совершенно противоположен.

Предполагают, что ежедневная суточная потребность взрослого человека в стигмастерине составляет 20—30 мг [14].

У человека синдром стигмастериновой недостаточности в той классической форме, в которой он наблюдается у экспериментальных животных, никем не описан, поскольку в полном объеме, по-видимому, и не встречается. Это можно объяснить тем, что пища людей, содержащая разнообразные виды продуктов, в достаточной степени богата стигмастерином. Однако можно предположить, что при крайне однообразном питании, максимально обедненном антиригидным фактором, или при нарушении соответствующих энзиматических систем под влиянием различных факторов у человека могут появляться признаки дефицита стигмастерина. Так, Тьер (1956) считает, что у человека целая группа патологических процессов с «загадочным» генезом (оссифицирующий миозит, различные отложения солей кальция, периартерииты с кальцификацией околоартикулярных тканей, отосклероз в пожилом возрасте, склеродермия, склеродактилия) может быть обусловлена дефицитом стигмастерина, выраженным в той или иной степени. Этот автор полагает, что в генезе болезни Бехтерева — Мари — Штрюмпеля (спондилез позвоночника с явлениями прогрессирующей одеревенелости) значительную роль играет недостаток в организме стигмастерина. Это предположение Тьер базирует на том, что при упомянутом варианте неспецифического инфекционного полиартрита в крови часто наблюдается повышенное содержание неорганических фосфатов, являющееся одним из характерных лабораторных признаков недостаточности стигмастерина.

Нам кажется правомерным отнести к этой группе заболеваний и артериосклероз Менкеберга, как один из случаев отложения солей кальция в средней оболочке артерий, преимущественно конечностей. Как мы упоминали выше, при стигмастериновой недостаточности у морских свинок отмечается отложение солей Са именно в средней оболочке аорты и бедренных артерий. Несомненно, предположения Тьера заслуживают внимания и дальнейшего всестороннего изучения. Полученные им удовлетворительные результаты при лечении некоторых перечисленных выше заболеваний красноречиво подтверждают это.

В своих клинических наблюдениях Тьер пользовался спиртовым раствором стигмастерина (50 мг препарата в 20 мл 70° спирта). Разовая доза стигмастерина — 2 мл (5 мг) внутрь или сублингвально на

сахаре. Тьер считает, что лучший эффект наблюдается при комбинированном назначении стигмастерина и аскорбиновой кислоты или кальциферола, поскольку два последних препарата являются синергистами витамина М. Он предлагает три варианта: 1) ежедневно аскорбиновая кислота по 500 мг и через каждые 3 дня стигмастерин; 2) ежедневно аскорбиновая кислота по 500 мг и 1 или 2 раза в день стигмастерин; 3) ежедневно аскорбиновая кислота по 500 мг, через каждые 3 дня стигмастерин и 2 раза в неделю кальциферол. Курс лечения должен продолжаться 5—6 месяцев. Наиболее эффективным Тьер считает 2-й вариант, так как при нем клиническое улучшение наблюдается уже через 10 дней.

Тьер, Пелау, Файолле и Брюна (1960) лечили стигмастерином ребенка 9 лет, который до этого 4 года болел дерматомиозитом и безуспешно получал кортизон и пиридоксин. У ребенка наблюдалось прогрессирующее отложение солей Са в мышцах и сухожилиях всего тела. Ригидность и атрофия мышц затрудняли передвижение. После лечения стигмастерином значительно улучшилось функциональное состояние мышц и облегчилось передвижение. Уже через 5 дней лечения препаратами увеличилось выделение с мочой Са (в 2 раза) и фосфора (в 3 раза).

Применяя стигмастерин для лечения склеродермии, Тьер и Файолле (1955) пришли к выводу, что он может менять прогноз при этом заболевании в лучшую сторону. Авторы подчеркивают, что пока у больного со склеродермией не устранена инфекция стигмастерин не дает эффекта. После подавления инфекции и применения стигмастерина у больных склеродермией прямо на глазах регрессировали отеки, плотные инфильтрации шеи, груди и брюшной полости и патологическая пигментация. Поражения конечностей поддавались лечению хуже, но в конце концов и они проходили, хотя и не полностью. В некоторых случаях стигмастерин давал такой результат, как кортизон. Тьер считает, что использование стигмастерина для лечения склеродермии имеет хорошую перспективу. Эффективность стигмастерина при коллагенозах можно объяснить, по-видимому, способностью его наряду с холестерином и эргостерином ингибировать стрептомицин-О [7]. По мнению Тьера, наиболее благоприятное действие стигмастерин оказывает при анкилозирующем спондилезе, при уплотнениях кожи и подкожной клетчатки, остающихся после перенесенного тромбоза. Особенно эффективны в этих случаях большие дозы стигмастерина в комбинации с токоферолом. При болезни Бехтерева — Мари — Штрюмпеля с наличием тугоподвижности позвоночника и сильными болями в нем лечение стигмастерином приводило к значительному ослаблению болевых ощущений и некоторому уменьшению напряженности.

Стигмастерин дает хорошие результаты при коксартрозах, особенно при начальных формах и после оперативного вмешательства. Хотя стигмастерин и не относится к группе анальгетиков, он может быстро уменьшать болевые ощущения при различных невралгиях (ишиас, шейно-плечевая невралгия) и артралгиях. У пожилых больных с явлениями атеросклероза лечение стигмастерином приводило к улучшению слуха. И. А. Топорков считает перспективным использование стигмастерина в гериатрии. Однако при склеродактилии, плече-лопаточном периартрите, острой и хронической системной красной волчанке, запущенных коксартрозах и деформирующих полиартритах эффекта от применения стигмастерина не отмечено.

Стигмастерин в упомянутых дозах хорошо переносится, правда, в некоторых случаях может возникнуть диарея, которая легко устраняется танином или углекислым висмутом. Несмотря на длительное применение стигмастерина, признаков гипervитаминоза не обнаружено.

В заключение можно сказать, что антиригидный фактор, фактор

эластичности стигмастерин является активным биологическим веществом, перспективным для применения не только в терапевтической клинике, но и в хирургической, неврологической, оториноларингологической, дерматологической практике.

Весьма целесообразно, чтобы отечественная фармацевтическая промышленность в содружестве с биохимиками и фармакологами освоила в ближайшее время выпуск этого ценного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козин Н. И., Касторных М. С., Пешкова Л. Ф. Известия высш. учебн. завед. Пищевая технология, 1965, 1, 89.—2. Топорков И. А. Клин. мед., 1963, 3.—3. Anon. Nutrition Rews., 1943 1, 292.—4. Багга А. Annal. Biochem., 1961, 21, 141.—5. Caldwell A. L. Colby Res. Conf., 1948.—6. Homburger E., Reed C. Feder. Proc., 1945, 4, 34.—7. Howard J. G., Wallace K. R., Wright G. P. Brit. J. Exper. path., 1953, 34, 2, 174.—8. Johnson W. H., Miller Ch. A. J. Protozool., 1956, 34, 221.—9. Kaiser E., Wulzen R. Arch. Biochem., 1951, 31, 326.—10. Kon S. K. Ibid., 1946, 11, 371.—11. Lilly D. M., Cevallos W. H. Frans. N. Y. Acad. Sci., 1956, 18, 6, 531.—12. Lecoq R. C. r. Acad. Sci., 1958, 246, 23, 3287.—13. Lecoq R. Ann. pharmac. franc., 1958, 16, 11, 638.—14. Lecoq R. Les vitamines. Paris, 1959.—15. Lecoq R., Chauchard P., Mazone H. Ann. pharm. franc., 1958, 16, 11, 646.—16. Oleson J. J. Biol. Chem., 1947, 171, 1.—17. Petering H. G. Arch. Biochem., 1948, 18, 487.—18. Pongratz A. Vitamine u. Antivitamine, Wien, 1960.—19. Rapport D. A., Bahrs A. M., Hassid V. L. Arch. Bioch. a. Bioph., 1951, 31, 2, 224.—20. Robinson B. L. Phytochem., 1968, 7, 6, 1035.—21. Thiers H. Presse med., 1955, 63, 39, 820.—22. Thiers H. Les vitamines. Paris, 1956.—23. Thiers H., Pelloux H. e. a. Lion med., 1960, 37, 454.—24. Thiers H., Fayolle J. Bull. soc. franc. dermatol. et syphilid., 1955, 62, 1, 79.—25. Uzzon A. Ann. nitr. et aliment., 1959, 13, 2, 389.—26. Van Wagten-donk W. J. Biol. Chem., 1944, 155, 337.—27. Van Wagten-donk W., Wulzen R. В кн.: Vitamins a. Hormons, N. Y., 1950.—28. Wulzen R., Bahrs A. Physiol. Zoöl., 1936, 9, 508.—29. Wulzen R., Bahrs A. Am. J. Physiol., 1941, 133, 500.—30. Wulzen R., Plympton A. Proc. Soc. exp. Biol., 1949, 72, 172.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12—008.313—616—073.7

ИЗМЕНЕНИЯ ФОНОКАРДИОГРАММ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Проф. О. С. Радбиль, Л. В. Дановский, Э. И. Колчина,
Ю. М. Красновский

Кафедра терапии № 2 (зав.—проф. О. С. Радбиль) Казанского ГИДУВа
им. В. И. Ленина на базе железнодорожной больницы (главрач — В. Г. Колчин)

Известно, что мерцательная аритмия наиболее часто возникает при митральных пороках сердца, кардиосклерозе и тиреотоксикозе. Мерцание предсердий не только осложняет клиническое течение указанных заболеваний, но и значительно затрудняет дифференциальную диагностику. В некоторых случаях клинико-лабораторные и ЭКГ-данные не могут разрешить полностью диагностических сомнений о происхождении изменений в миокарде, вызвавших мерцательную аритмию.

Мы провели ретроспективный анализ ФКГ у 75 больных с мерцательной аритмией различного происхождения. Больных митральными пороками с преобладанием стеноза было 48 (большинство в возрасте до 40 лет); атеросклеротическим кардиосклерозом — 18 (старше 40 лет) и тиреотоксикозом — 9 (в возрасте от 30 до 50 лет).

ФКГ регистрировались на отечественном фонокардиографе ФЭКП-2 по общепринятым правилам, с 5 точек: верхушки сердца, точки Бот-