

возрастом процента женщин, большая смертность в возрасте старше 60 лет.

Мы наблюдали инфаркт миокарда чаще на фоне атеросклероза (140 чел. — 64%) и реже на фоне гипертонической болезни (78 чел. — 36%).

УДК 616.13—004.6—615.857.06

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНΙΑ ХЛОРИДА (ВИТАМИНА U) НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ю. В. Фомин

Кафедра факультетской терапии (зав.— проф. В. Е. Анисимов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

Вопросы патогенеза и лечения атеросклероза до сих пор недостаточно изучены, во многом спорны и противоречивы. Поэтому изыскание и изучение механизма действия новых биологически активных веществ является важной задачей. Перспективны средства, которые позволяют вмешиваться в интимные процессы метаболизма тканей.

За последнее время установлено, что в жизни клетки играют большую роль метильные группы. Основными поставщиками этих групп служат холин, метионин, а в переносе их участвуют витамины B₁₂ и фолиевая кислота. Но прежде чем метионин станет метильным донором, он должен превратиться в богатое энергией сульфониевое соединение S-аденозилметионин (S—AM). Метильные группы S—AM используются для образования ряда веществ: холина, креатинина, адrenalина, стеролов, CH₃-ДНК и CH₃-РНК и многих других. Следует отметить, что сравнительно давно синтезированы соли S-метилметионинсульфония (MMS), но они не привлекали к себе внимания, пока не были обнаружены в растениях и не было доказано их противоязвенное действие. Исходя из способности MMS заживлять язву, Чиней (1942) назвал его витамином U — от слова «ulcus». Теннис (1940) синтезировал из метионина соли S-метилметионинсульфония и высказал предположение, что по своему действию это вещество аналогично соединениям типа холина, бетаина. Вслед за ним Беннет (1940) показал, что S-метилметионин может заменить для крыс в рационе метионин. В дальнейшем Мак-Рори (1954) нашел, что это вещество биохимически стоит близко к метионину. Стекол (1955) в опытах на крысах установил участие CH₃-групп MMS в синтезе холина и креатинина. Сато (1956) предполагает, что MMS благоприятно действует на тиминный и холин-вый обмен. Таким образом, метилметионинсульфоний является активированной и более стойкой формой метионина, чем S—AM, с более высоким энергетическим уровнем (12 ккал). Отсюда следует ожидать благоприятное действие MMS, как источника активных метильных групп, на липидный обмен. Накамура и Арияма (1959, 1961) констатировали сдерживающее влияние MMSCl и MMSJ на развитие алиментарной гиперхолестеринемии и липоидоза у крыс и кроликов. Метнионин таким действием не обладал.

Мы изучали влияние отечественного препарата MMSCl, синтезированного В. Н. Букиным и Г. Н. Хучуа (1968) в Институте биохимии АН СССР им. А. Н. Баха, на течение экспериментального атеросклероза у кроликов и коронарного атеросклероза в клинике.

Для суждения о выраженности атеросклероза в ходе эксперимента на кроликах и в процессе лечения больных мы исследовали уровень общего холестерина, коэффициент экстракции холестерина, лецитин, высчитывали лецитин/холестеринный показатель (Л/Х), определяли протромбин и гепариновое время. Кроме того, у кроликов после забоя производили морфологическое исследование аорт. В клинике учитывали как субъективное состояние больных (наличие болей в сердце, одышка, общее самочувствие и т. д.), так и объективные клинические данные: частоту пульса, АД, пробу Штанге, ЭКГ, звучность тонов сердца.

Наши экспериментальные исследования (1970) показали, что введение MMSCl в дозе 50 мг на каждого кролика весом от 2,5 до 3,0 кг приводит к снижению уровня холестерина в сыворотке крови, повышает Л/Х показатель у опытных животных (табл. 1).

Степень липоидоза аорт на участке от полулунных клапанов до бифуркации в опытной группе была более низкой, чем в контрольной, и составила в целом к общей площади поражения в опыте 12,0±3,8%, а в контроле 42,8±9,9% (P<0,05).

Полученные экспериментальные данные позволили перейти к клиническому изучению препарата.

Мы наблюдали 44 больных атеросклерозом, в том числе 17 с 1-й стадией (коронаросклероз с явлениями стенокардии) и 27 с 3-й стадией (атеросклеротический кардиосклероз).

Уровень липидов в сыворотке крови у кроликов в опытной (MMSCI + холестерин) и контрольной (холестерин) группах

День исследования	Холестерин в сыворотке крови, мг%		Лецитин в сыворотке крови, мг%		Л/Х показатель	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
	M ± m		M ± m		M ± m	
До опыта	77 ± 3	79 ± 4	94 ± 5	96 ± 4	1,22 ± 0,06	1,26 ± 0,05
30-й день опыта	297 ± 40	451 ± 63	311 ± 17	286 ± 37	1,24 ± 0,16	0,64 ± 0,05
	P < 0,005		P > 0,05		P < 0,001	
95-й день опыта	501 ± 48	733 ± 69	249 ± 15	274 ± 32	0,52 ± 0,03	0,40 ± 0,03
	P < 0,005		P > 0,05		P < 0,01	

20 больных получали MMSCI по 200 мг в сутки в течение 20 дней и 24 — ту же дозу на протяжении 30 дней.

В процессе лечения MMSCI у 38 больных улучшилось общее самочувствие: исчезли или значительно уменьшились боли в сердце, а также головные боли, нормализовался сон, исчезла слабость. Лишь у одного больного самочувствие ухудшилось к 20-му дню лечения, что мы объяснили подъемом АД после эмоционального и физического перенапряжения, проявившегося и на ЭКГ признаками нарастающей «перегрузки» левого желудочка. У большинства больных выровнялись и клинические показатели: проба Штанге, данные ЭКГ, частота пульса и АД. Так, проба Штанге у 27 больных значительно улучшилась, у 7 достигла нормальных цифр (свыше 40—45 сек.), у 5 не изменилась и у 3 ухудшилась. Из 39 больных, у которых до лечения была умеренная тахикардия, у 26 частота пульса нормализовалась, у 8 осталась без изменений и у 5 несколько повысилась.

Положительная динамика ЭКГ наблюдалась у 21 из 36 больных: нормализовались форма и положение сегмента RS — T, повысился вольтаж зубца T, а в ряде случаев улучшилась внутрижелудочковая проводимость, исчезла блокада ножек пучка Гиса. У 1 уже упомянутого больного, лечившегося амбулаторно, была выявлена отрицательная динамика ЭКГ в виде «перегрузки» левого желудочка, вызванная физическим и эмоциональным перенапряжением.

Биохимические исследования липидного обмена, проведенные у 44 больных, также выявили положительные результаты. У 27 из 38 больных с гиперхолестеринемией ($M \pm m = 226 \pm 4$ мг%) уровень холестерина снизился к 10-му дню наблюдения, у 25 продолжал снижаться до 20-го дня, причем более значительно (см. табл. 2). У больных,

Таблица 2

Динамика изменений некоторых показателей липидного обмена у больных, леченных метилметионинсульфонием хлорида (MMSCI)

Сроки исследования	Холестерин в сыворотке крови, мг% M ± m	Лецитин в сыворотке крови, мг% M ± m	Л/Х показатель M ± m	КЭХ, % M ± m
До лечения	226 ± 4,3	200 ± 4,2	0,95 ± 0,02	46,5 ± 1,5
10-й день	208 ± 4,3 P < 0,001	216 ± 5,2 P < 0,001	1,09 ± 0,02 P < 0,001	40,5 ± 1,5 P < 0,001
20-й день	204 ± 4,8 P < 0,001	216 ± 8,4 P = 0,05	1,10 ± 0,04 P < 0,001	38,0 ± 1,2 P < 0,001
30-й день	196 ± 6,0 P < 0,001	221 ± 8,4 P < 0,05	1,15 ± 0,04 P < 0,001	33,4 ± 1,6 P < 0,001
Через 1—1,5 месяца после лечения	194 ± 8,2 P < 0,01	206 ± 7,9 P > 0,05	1,09 ± 0,05 P < 0,05	36,0 ± 2,3 P < 0,01
Нормальные показатели	163 ± 1,9 σ = 8,9	200 ± 3,6 σ = 15,7	1,23 ± 0,02 σ = 0,10	26,4 ± 1,0 σ = 4,1

получавших препарат 30 дней, уровень холестерина еще более снижался и достиг в среднем у 20 чел. 196 ± 6 мг%, лишь у 2 больных он умеренно повысился.

Лецитин также имел положительную динамику: к 10-му дню повысился у 22 из 33 обследованных, на 20-й день продолжал повышаться у 17 чел., а к 30-му дню лечения он повысился по сравнению с исходным уровнем у 14 из 18 обследованных.

Л/Х показатель к 10-му дню был снижен лишь у 4 из 30 обследованных, на 20-й день оставался умеренно сниженным у 2, а на 30-й день у 14 из 18 обследованных достиг в среднем нормальных цифр.

Исследование устойчивости холестерин-белковых комплексов путем вычисления коэффициента экстракции холестерина (КЭХ) по методике Лемэра в модификации В. Е. Анисимова (1963) показало, что из 38 больных с гиперхолестеринемией лишь у 4 КЭХ был в пределах нормы, причем у 6 больных с низким уровнем холестерина он был повышен более значительно (в среднем до $50,5 \pm 2,2\%$ при норме $26,4 \pm 1,0\%$), что согласуется с данными В. Е. Анисимова и др. (1964). На 10-й день лечения КЭХ снизился у 27 из 38 больных, и только у 8 несколько повысился, на 20-й день он продолжал снижаться также у 27, а к 30-му дню лечения оказался сниженным у 17 из 23 обследованных.

С целью изучения эффективности и длительности действия препарата 23 больных были обследованы нами через 1—1,5 месяца после окончания лечения. Содержание холестерина в них составило 194 ± 8 мг%, т. е. сохранялось на том уровне, который был после окончания лечения. Повышение отмечалось лишь у 2 больных. КЭХ изменился в отрицательную сторону также у 2 больных. Лецитин и Л/Х показатель понизились у 4 из 21 обследованного.

Уровень протромбина и гепариновое время не претерпели каких-либо заметных изменений за время лечения.

Благоприятные сдвиги клинических симптомов и биохимических показателей мы относим за счет положительного влияния ММСЦИ, так как других препаратов больные не получали. Объяснить эти изменения влиянием большого режима мы также не могли, так как половина больных лечилась амбулаторно с такими же результатами. Исследования В. Е. Анисимова и сотр. (1964), а также ряда других авторов показали, что у больных с коронарным атеросклерозом, получавших общий стол, коронарорасширяющие средства и микстуру Бехтерева в течение 20—30 дней, не происходит существенных сдвигов в липидном обмене.

У 12 больных, составлявших контрольную группу, каких-либо заметных сдвигов в липидном обмене не выявлено. Так, в начале наблюдения холестерин составил в среднем $224 \pm 9,0$ мг%, лецитин — $197 \pm 7,0$ мг%. Л/Х показатель — $0,87 \pm 0,03$ и КЭХ — $40,1 \pm 1,7\%$, а спустя 20 дней — соответственно $229 \pm 8,4$ мг%, $183 \pm 8,3$ мг%, $0,82 \pm 0,04$ и $36,1 \pm 1,4\%$ (во всех случаях $P > 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Препарат оказывает превентивное действие в отношении развития экспериментального атеросклероза у кроликов, что проявляется в менее значительном нарастании холестерина в сыворотке крови и уменьшении степени липоидоза интимы аорты.

2. ММСЦИ улучшает клиническое течение коронарного атеросклероза: исчезают или уменьшаются боли в сердце, улучшается общее самочувствие, проба Штанге и показатели ЭКГ, уменьшается одышка, нормализуется пульс.

3. У больных коронарным атеросклерозом снижается уровень общего холестерина, повышается устойчивость белково-холестериновых комплексов, лецитина в сыворотке крови и лецитин/холестеринового показателя к 20—30-му дню лечения.

4. Действие препарата сохраняется и к 30—40-му дню после окончания лечения, о чем свидетельствуют как клинические, так и биохимические показатели.

5. ММСЦИ можно рекомендовать для включения в комплексное лечение атеросклеротического поражения венечных артерий курсами по 20—30 дней при суточной дозе 200 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Е. Лаб. дело, 1963, 11; Казанский мед ж., 1964, 5.—2. Букин В. Н. Усп. биол. хим., 1969, 10.—3. Фомин Ю. В. Материалы научн. конф. по атеросклерозу и гипертонической болезни. Казань, 1970.—4. Bennett M. A. J. Biol. Chem., 1941, 141, 573.—5. Cheney G. Arch. intern. Med., 1942, 70, 532.—6. Colombo Minerva med., 1959, 2954.—7. McRorie R. A., Sutherland G. L., Lewis M. S., Barton A. D., Glazener M. R., Shive W. J. J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 115.—8. Nakamura K., Ariyama H. Bull. Agric. Chem. Soc. Jap., 1959, 23, 348.—9. Nakamura K., Ariyama H. Tohoku J. Argic. Res., 1961, 12, 49.—10. Sato K. Jap. J. Clin. Exptl. Med., 1959, 36, 1139.—11. Stecol J. A. Symposium on amino acid metabolism. Baltimore, 1955, 509.—12. Toennis G. L. Biol. Chem., 1940, 132, 455.