

РОЛЬ ХОЛИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ¹

Канд. мед. наук В. Е. Анисимов

Из кафедры факультетской терапии (зав.— проф. З. И. Малкин)
Казанского медицинского института

В настоящее время достоверно установлено участие холина в различных звеньях патогенеза атеросклероза. Холин, открытый Штрекером (1849) в желчи, а синтетически впервые полученный Вюртцем (1867), является аминокислотой и представляет производное гидроокиси аммония, в которой три атома водорода замещены метильными группами CH_3 и с которой путем отщепления воды соединен гликоль.

Холин представляет собой бесцветную сиропообразную жидкость щелочной реакции, гигроскопичен, легко растворим в воде и в алкоголе. Высокая температура, доходящая до 180° , не разрушает холина.

Холин содержится в тканях организма в свободном состоянии и входит в состав сфингомиелина и лецитина.

Холин входит в состав лецитина в качестве неотъемлемого его компонента. Этот факт впервые установлен казанским ученым К. С. Дьяконовым в 1867 г. и имел исключительное значение для выявления физиологической роли холина в организме.

Первые указания на особое значение лецитина как пищевого фактора были сделаны Н. И. Луниным в 1880 г. Впоследствии это было подтверждено А. Я. Данилевским (1891), который писал, что „лецитин есть такое необходимое вещество пищи, как и белковые тела“. В 1932 г. Бест показал, что активность лецитина зависит от наличия холина в его молекуле. Известно, что холин стимулирует образование фосфолипидов (Стеттен), к которым принадлежит, в частности, лецитин. Достаточным уровнем свободного холина в крови определяется нормальный липоидный метаболизм в печени.

По вопросу о содержании свободного холина в крови имеются различные данные. Так, уровень свободного холина в крови, по Кальсону, составляет 0,22—0,85 мг %, по С. Т. Жислину и Н. А. Смажковой — 0,80—1,75 мг %, по Ф. Л. Салимон — 0,77—1,85 мг %, по Иглу — 1,03—1,71 мг %, по Фольгарду — 1,5 мг %, по Н. Ф. Толкачевской и Максиму и Василиу — 1,5—2 мг %.

При нашем определении свободного холина в крови у 33 здоровых лиц комбинированным методом Шоу—Маренци и Кардини (комбинация сотрудников института терапии АМН СССР С. Т. Жислина и Н. А. Смажковой), уровень его колебался от 1,5 до 2,5 мг %.

Еще в 30—40-х годах было выявлено, что холин, подобно лецитину, способен предупреждать ожирение печени, вызванное не только удалением поджелудочной железы, но и другими путями. Далее, было установлено, что исключение из пищи холина ведет к накоплению жиров в печени и что добавление его к пище приводит к устранению и предупреждению жировой ее инфильтрации. Это дало право отнести холин к липотропным субстанциям, а также к категории незаменимых „добавочных факторов“ пищи.

Взаимосвязь холина с обменом липоидов и, в частности, с фосфолипидами, естественно, поставила перед исследователями вопрос о роли холина в этиологии и патогенезе атеросклероза. Всем хорошо известно, что в патогенезе атеросклероза главную роль играет нарушение обмена липоидов и, в первую очередь, холестерина.

Ряд авторов, например, Штейнер (1938 и 1948), Моррисон и Росси (1948), Ю. Т. Пушкар (1953), Т. А. Синицина (1956) и др. считают, что холин тормозит развитие экспериментального склероза, а также способствует рассасыванию уже образовавшихся атероматозных бляшек. По данным Моррисона и Гонзалеса (1950), летальность лиц, перенесших инфаркт миокарда, длительно получавших холин, была меньше, чем в группе, не получавшей холина.

В последнее время большое значение придается содержанию в крови больных атеросклерозом лецитина и его взаимоотношению с холестерином. По мнению многих ученых, лецитин, структурным компонентом которого является холин, удерживает в крови холестерин в коллоидном состоянии, предотвращая тем самым выпадение его в осадок и отложение в стенке артерий. Чем выше уровень лецитина в крови, тем меньше шансов развития инфильтрации холестерином сосудистой стенки. Б. В. Ильинский у половины обследованных им больных атеросклерозом отметил

явную тенденцию к снижению соотношения $\frac{\text{лецитин}}{\text{холестерин}}$. Это обстоятельство, по его мнению, свидетельствует о нарушении физико-химического состояния холестерина в сторону снижения его устойчивости и склонности к выпадению в осадок. Этого взгляда придерживается и А. Л. Мясников, который с сотрудниками в экспе-

¹ Доложено 20/XI-57 г. в Казанском терапевтическом обществе.

рименте на кроликах обнаружил, что чем резче падение показателя $\frac{\text{лецитин}}{\text{холестерин}}$, тем интенсивнее липоидоз аорты. Б. В. Ильинский не нашел большой разницы в содержании лецитина у здоровых и больных атеросклерозом. Он не мог установить и полного обратного параллелизма между содержанием в крови общего холестерина и величиной коэффициента $\frac{\text{лецитин}}{\text{холестерин}}$. Колебания лецитина у исследованных им больных были незначительными.

Г. И. Коропова (1956) наблюдала благоприятные изменения содержания липидов у 20 больных атеросклерозом под влиянием холина. П. М. Савенков из клиники проф. П. Е. Лукомского под влиянием холина у больных атеросклерозом наблюдал снижение общего холестерина и повышение уровня лецитина в крови, увеличение показателя $\frac{\text{лецитин}}{\text{холестерин}}$. Сообщенные данные показывают, что холин оказывает

благоприятное влияние на обмен липидов и течение атеросклеротического процесса. Следовательно, холин может применяться для лечения и профилактики атеросклероза. Но этот вопрос еще нельзя считать решенным окончательно.

Применение холина при атеросклерозе имеет и противников. Так, значение холина в предупреждении развития экспериментального атеросклероза отрицают Давидсон с сотрудниками (1949), Стенлер с сотрудниками (1949), Фирстбрук (1950), Мерлен с сотрудниками (1954) и др. Кац (1952) считает, что эффективность холина в профилактике и лечении атеросклероза как у животных, так и у человека не доказана, а потому назначение его больным атеросклерозом не оправдано.

Учитывая отсутствие в доступной нам литературе данных о содержании свободного холина у больных атеросклерозом и его взаимоотношении с холестерином, мы провели исследования 75 больных, которые находились на лечении в клинике по поводу различных осложнений атеросклероза: стенокардии, инфаркта миокарда, декомпенсации сердечной деятельности I и II степени (преимущественно I степени). Свободный холин определялся при поступлении до начала лечения. У большинства отмечено снижение уровня свободного холина, а именно — у 52 из 75, у остальных холин был в пределах нормы. В отдельных случаях снижение свободного холина было выраженным и доходило до 0,6—0,7 мг %.

Очень интересными оказались взаимоотношения между холином и холестерином. Так, у 23 здоровых лиц соотношение $\frac{\text{холин}}{\text{холестерин}}$ оказалось в среднем равным 0,013.

У больных же с атеросклерозом при поступлении до лечения оно оказалось равным в среднем 0,008, то есть сниженным. Снижение этого показателя мы наблюдали у 26 из 30 исследованных больных.

При исследовании содержания холина в динамике у больных атеросклерозом, по сравнению со здоровыми, отмечались значительные колебания холина, более выраженные у лиц, получавших стол № 15, и менее выраженные у получавших гипохлоридную, с ограничением жира, диету. Эти колебания свободного холина в крови больных атеросклерозом, очевидно, являются отображением расстройства нервной регуляции его обмена.

В дальнейшем, параллельно клиническому улучшению больных, наблюдалось повышение содержания холина у лиц, получавших как стол № 15, так и гипохлоридную, с ограничением жира, диету, разработанную Г. З. Ишмухаметовой.

В литературе много данных о благоприятном действии аскорбиновой кислоты при атеросклерозе. Аскорбиновая кислота снижает гиперхолестеринемия, тормозит развитие атероматозных бляшек. Но механизм ее действия полностью не раскрыт.

Вводя однократно больным атеросклерозом внутривенно 500 мг аскорбиновой кислоты, мы через два часа у 16 из 20 отмечали повышение уровня свободного холина и соотношения $\frac{\text{холин}}{\text{холестерин}}$, что является благоприятным моментом. Возможно,

что способностью аскорбиновой кислоты увеличивать содержание холина обусловлено, отчасти, ее липотропное действие.

Имеется тесная взаимосвязь между холином и витамином В₁₂. Так, известно, что витамин В₁₂ и фолиевая кислота участвуют в синтезе холина. В связи с этим у 7 больных атеросклерозом мы наблюдали за уровнем свободного холина после однократного внутримышечного введения 90 микрограмм витамина В₁₂. У 5 больных через 2 часа после введения витамина получено повышение свободного холина, у одного изменения не было, и у одного наблюдалось понижение. У 5 больных одновременно наблюдалось снижение уровня общего холестерина. В. И. Бобкова так же отмечает (1957) снижение уровня общего холестерина при систематическом назначении витамина В₁₂. Ею же отмечено одновременное нарастание у больных атеросклерозом уровня лецитина и увеличение соотношения $\frac{\text{лецитин}}{\text{холестерин}}$.

Указанные данные, как нам кажется, открывают перспективы применения витамина В₁₂ при атеросклерозе.

Приведенные данные указывают, что при атеросклерозе, наряду с изучением динамики холестерина и лецитина, важное значение приобретают наблюдения за холином и его взаимоотношением с холестерином, что дополняет данные о нарушении биохимических процессов при этом заболевании и раскрывает механизм действия некоторых витаминов и диет.

Человек нуждается в том, чтобы его пища содержала холин. При недостатке в диете холина наступают жировая инфильтрация печени, нарушение обмена липидов и прочие нарушения. Поэтому для правильной организации лечения и профилактики атеросклероза необходимо правильно, в первую очередь, составить диету в отношении содержания в ней холина. Точных данных о потребности человека в холине нет. Л. А. Черкес считает, что содержание холина в суточном рационе человека должно составлять 0,1—0,2% всего рациона и может колебаться от 1,5 до 3 г в день. Обычный пищевой режим обеспечивает человеку это количество холина. Потребность в холине повышается с увеличением калорийности пищи. Потребность в холине может меняться, в зависимости от качественного состава пищи и окружающей температуры. Достаточное обеспечение пищи, например, казеином, витамином В₁₂, фолиевой кислотой значительно снижает потребность организма в холине. Высокая внешняя температура резко увеличивает потребность в холине (Миллс).

Самым лучшим источником холина среди продуктов животного происхождения является яичный желток, из растительных продуктов — зеленые листья, бобовые, хлебные злаки.

Холин синтезируется в организме из веществ, богатых метильными группами. Источником метильных групп в пище является не только лецитин, но и метионин. Поэтому при составлении диеты больных атеросклерозом в пищу должны быть включены продукты, богатые метионином, такие, как мясо, творог, яичный белок, мясо трески и др. Диета должна содержать в значительном количестве аскорбиновую кислоту и витамин В₁₂, который участвует в синтезе холина.

Для лечения и профилактики атеросклероза, наряду с диетой, применяют и препараты холина в виде холин-хлорида. Лечение холином должно быть длительным в виде курсов по 2—3 недели с перерывами. Суточная доза холин-хлорида — 3—5 г в день. Применение холина в некоторых случаях невозможно из-за плохой его переносимости.

Применяется при атеросклерозе липокаин — второй гормон поджелудочной железы, действующим началом которого, по мнению некоторых авторов, является холин.

О благоприятном действии липокаина на фосфолипиды, холестерин, липопротеины, соотношение $\frac{\text{холин}}{\text{холестерин}}$ у больных атеросклерозом свидетельствуют данные

В. Ф. Богоявленского и П. М. Савенкова, хотя Хюбер с сотрудниками и Вермейлен с сотрудниками в эксперименте на животных не обнаружили влияния липокаина на развитие атеросклероза. Применять липокаин рекомендуется длительно курсами по 20 дней с перерывами. Суточная доза — 0,6.

Витамин В₁₂ так же назначают циклами. Так, при коронаросклерозе П. Е. Лукомский с сотрудниками применяет витамин В₁₂ по 20 микрограмм в сутки 10-дневными циклами. Другие авторы рекомендуют вводить витамин В₁₂ по 50—100 микрограмм через день. Назначение больших доз вряд ли целесообразно, так как витамин В₁₂ при увеличении дозировки выводится из организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Е. и Зайцев В. М. Сов. мед. 1957, 11.— 2. Данилевский А. Я. Физиол. сб., Харьков, 1891, т. II.— 3. Дьяконов К. С. Medizinische chemische Untersuchungen, 1867, 2, 221.— 4. Жислин С. Т. и Смажнова Н. А. Вопр. мед. химии, 1952, т. 4.— 5. Они же. Тр. АМН СССР, 1952, т. XX, вып. 2.— 6. Ильинский Б. В. Клин. мед. 1956, 4.— 7. Ишмухаметова Г. З. Тез. докл. конф. по лечеб. пит. М., 1957.— 8. Коропова В. Г. В кн.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956.— 9. Лукомский П. Е. Клин. мед., 1957, 8.— 10. Лунин Н. И. О значении минеральных составных частей пищи. 1880, дисс.— 11. Савенков П. М. Сов. мед., 1957, 8.— 12. Салимон Ф. Л. Тер. арх., 1957, 5.— 13. Синицина Т. А. В кн.: Атеросклероз и коронарная недостаточность М., 1956.— 14. Черкес Л. А. Холин как пищевой фактор и патология холинового обмена. М., 1953.— 15. Best A. G. XV Международный физиол. конгресс, М.—Л, Тез. сообщений, 1935.— 16. Davidson J. D., Meyer W., Kendall F. Circulation, 1951, 3.— 17. Eagle E. Journ. labor. a. clin. med., 1941, v. 27.— 18. Firstbrook J. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1950, 74.— 19. Kahlson G. Arch. exper. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 175.— 20. Katz L. Circulation, 1952, v. 5, 1.— 21. Lintzel W., Fomin S. Biochem. Zeitschr., 1931, 238.— 22. Merlen J. F., Balatre P., Houck E. Journée medicale de France, 1954, avril.— 23. Mills C. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1943, 54.— 24. Morrison L., Rossi A. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1948, 69.— 25. Morrison L., Gonzales W. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1950, 73.— 26. Maxim M., Vasiliu M. C. Bull. Soc. Chem. biol., 1929, 11, 70.— 27. Marenzi A. D., Cardini C. E. Journ. Biolog. Chem., 1943, v. 147.— 28. Show F. H. Bioch. Journ. 1938,

32.— 29. Stamler J., Pich R., Katz L. *Circulation*, 1953, v. 8.— 30. Steiner A. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1938, 39. *Arch. pathol.*, 1948, 45.— 31. Streker A. *Annales d. chimie et pharmacie*, 1849, 70 et 1862, 123.— 32. Stetten W. *Journ. biol. chem.*, 1944, 156.— 33. Sharpe J. S. *Biochem. Journ.*, 1923, 17.— 34. Vermeulen. *Arch. Surg.*, 1942, v. 44.— 35. Volhard. *Цит. по Bohn — Klinische Wochenschr.*, 1930, 46.

Поступила 6 ноября 1958 г.

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ПО ВОПРОСАМ ОХРАНЫ ТРУДА В ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Сессия была созвана АМН СССР, МЗ РСФСР и Всероссийским гигиеническим обществом и проходила 14—18/IX-59 г. в г. Горьком. Было заслушано и обсуждено 17 докладов на пленарных заседаниях и 62— на секционных.

Действительный член АМН СССР, проф. А. А. Летавет выступил с докладом "Задачи гигиены труда в свете решений XXI съезда КПСС". Широкое развитие механизации и автоматизации производственных процессов, внедрение новой передовой технологии создают благоприятные условия для дальнейшего оздоровления условий труда. Основными разделами научных исследований в области гигиены труда и профессиональных заболеваний в 1959—65 гг. должны быть: 1) гигиена труда в химической промышленности, промышленная токсикология, профессиональные заболевания в химической промышленности; 2) физические факторы производственной среды, их влияние на организм, профилактика (применение атомной энергии в мирных целях, высоких и ультравысоких частот, ультразвука, внедрение вибрационных и многих других физических процессов делают особо актуальным изучение биологического действия физических факторов и разработку мер профилактики).

Очень важно, что многие проблемы и задачи, стоящие перед гигиеной труда, могут решаться лишь в виде комплексных исследований с участием гигиенистов, клиницистов, санитарных химиков, инженеров по вентиляции и технике безопасности, инженеров-технологов и прочих. К совместной работе с Институтом гигиены труда и профзаболеваний и кафедрами гигиены труда, клиническими кафедрами медицинских институтов должны быть широко привлечены отраслевые технические научно-исследовательские институты, проектные организации, а также заводские лаборатории.

Зам. министра здравоохранения РСФСР А. Ф. Серенко выступил с докладом "Состояние и задачи промышленно-санитарного надзора в химической промышленности". Он отметил ряд недостатков в работе институтов, санитарно-эпидемиологических станций, изложил состояние промышленно-санитарного надзора в химической промышленности и поставил ряд задач перед практическими и научными работниками на семилетие.

Доктор мед. наук А. С. Архипов (Москва) в докладе "Актуальные вопросы гигиены труда в химической промышленности" отметил, что данные многолетних наблюдений за динамикой концентрации токсических веществ в воздухе цехов химических предприятий свидетельствуют о несомненных успехах в оздоровлении условий труда в целом ряде химических производств.

Наряду с этим, в целом ряде химических производств не решены еще многие вопросы оздоровления условий труда, и концентрации токсических веществ в воздухе рабочих помещений находятся выше установленных гигиенических норм (производство серной, азотной кислот и др.).

При разработке вопросов оздоровления условий труда в химической промышленности необходимо обратить внимание на широкое внедрение автоматизации и дистанционного управления, замену устаревших аппаратов и установок, создающих неблагоприятные условия труда, новыми современными агрегатами, обеспечивающими более безопасные условия труда.

Среди профессиональных заболеваний поражения кожи занимают около 50%, из них около 20% дают полимеры, но, к сожалению, специалисты по кожным заболеваниям очень мало занимаются вопросами их профилактики. В ТАССР так же не разрабатываются и вопросы эффективных моющих средств кожи и защитных масел и паст.

Третье пленарное заседание было посвящено вопросам клиники профинтоксикаций и профзаболеваний химической этиологии.

Проф. Э. А. Дрогичина (Москва) в докладе "Общие и частные закономерности в клинике токсических веществ" отметила, что клиническая картина на более ранних стадиях интоксикации характеризуется обычно неспецифическими функциональными нарушениями корково-подкорковых процессов, которые протекают фазно в определенной последовательности.