

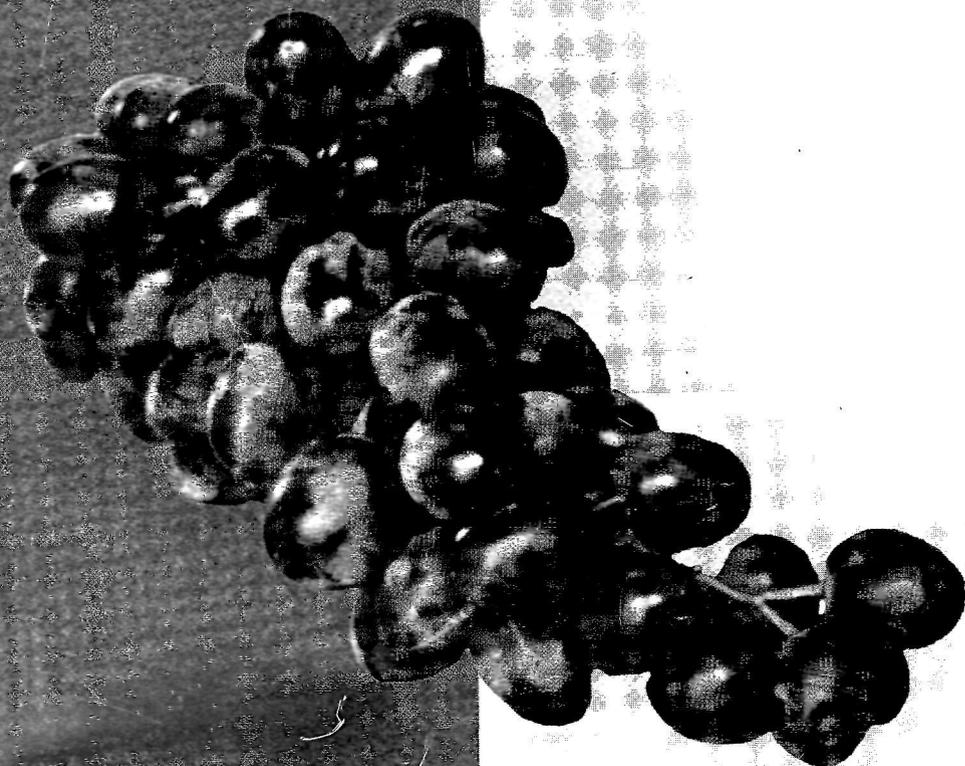
Министерство охраны здоровья
Украины
Крымский государственный медицинский
университет им. С. И. Георгиевского

Совет министров
Автономной Республики Крым
● Комитет по науке и региональному
развитию ●

Украинская академия
аграрных наук
● Институт винограда и вина
"Магарач" ●

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ВИНОГРАДА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ПИТАНИИ

Материалы международной
научно-практической конференции




SONAT

●
Симферополь
2001

УКРАИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ АГРАРНЫХ
НАУК

СОВЕТ МИНИСТРОВ
АВТОНОМНОЙ
РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

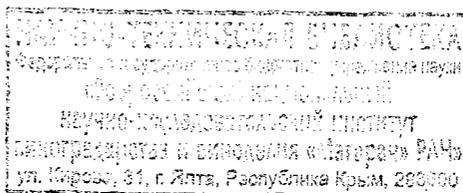
ИНСТИТУТ
ВИНОГРАДА И ВИНА
“МАГАРАЧ”

КОМИТЕТ
ПО НАУКЕ
И РЕГИОНАЛЬНОМУ
РАЗВИТИЮ

КРЫМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ
ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ВИНОГРАДА:
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА И
ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ПИТАНИИ**

*Материалы международной
научно-практической конференции*



СИМФЕРОПОЛЬ
СОНАТ
2001

ББК 53.51

Б633

Б633 Биологически активные природные соединения винограда: перспективы производства и применения в медицине и питании (Приложение к научно-практическому дискуссионно-аналитическому сборнику «Вопросы развития Крыма». Симферополь: СОНАТ, 2001. — 64 с; ил.)

ISBN 966-7347-67-2

В книге публикуются материалы международной научно-практической конференции «Биологически активные природные соединения винограда: перспективы производства и применения в медицине и питании», проходившей в Ялте в декабре 2000 г.

*Рекомендовано к печати Ученым советом Крымского государственного
медицинского университета им. С. И. Георгиевского (пр. №2 от 06.03.2001 г.)
и Ученым советом Института винограда и вина «Магарач» (пр. №2 от 27.02.2001 г.)*

Рецензенты:

Н. П. Буглак, доктор медицинских наук, профессор;

В. Т. Косюра, доктор технических наук;

Н. Н. Кулик, доктор медицинских наук, профессор;

А. С. Луканин, доктор технических наук, член-корреспондент Украинской академии аграрных наук;

Б. В. Троценко, доктор медицинских наук, профессор.

Научно-практический дискуссионно-аналитический сборник «Вопросы развития Крыма» является продолжающимся изданием, осуществляемым Комитетом по науке и региональному развитию при Совете министров Автономной Республики Крым совместно с Крымской академией наук и Крымским научным центром Национальной академии наук Украины.

*Редакционный совет сборника «Вопросы развития Крыма»: П. П. Толочко (председатель),
В. А. Боков (зам. председателя), С. А. Ефимов (зам. председателя), А. М. Авидзба, Н. В. Багров,
Я. И. Барков, В. А. Брянцев, М. П. Булгаков, А. В. Гаевская, В. Н. Ежов, В. Г. Ена, В. Г. Железняк,
В. Е. Заика, Н. Н. Каладзе, В. Ф. Кубышкин, Ф. В. Лазарев, А. И. Лицук, В. К. Мамутов, В. А. Маньковский,
К. В. Мукук, Е. В. Николаев, Ю. Н. Новиков, А. Н. Олиферов, И. Х. Османов, Э. Ф. Панюков,
В. А. Подсолонко, В. Ф. Русяев, А. А. Ручка, В. Г. Сидякин, Н. В. Стешенко, Н. П. Сысоев,
В. С. Тарасенко, Э. И. Терез, Н. А. Шульга, Ф. Я. Якубов, А. М. Ярош.*

*Редакционная коллегия сборника: В. А. Боков (председатель), С. А. Ефимов (зам. председателя),
Ан. В. Ена, В. А. Загоруйко, А. В. Мальгин, В. Л. Мыц, А. Р. Никифоров, А. Т. Потеев, Ю. Ф. Прайд,
А. С. Слепокуров, В. А. Темненко, П. А. Хриенко.*

**Ответственность за достоверность фактов, цитат, собственных имен,
географических названий и иных сведений несут авторы.**

ISBN 966-7347-67-2

© Комитет по науке и региональному развитию
при Совете Министров Автономной Республики Крым, 2001.

© Издательство Сонат, оформление, 2001.

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННАЯ СТРУКТУРА ПИТАНИЯ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ВЕКА <i>А. А. Бананин</i>	4
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ НА ОСНОВЕ ВИНОГРАДА <i>А. М. Авидзба, В. И. Иванченко, В. А. Загоруйко, Ю. А. Огай</i>	6
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНЫХ И ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ КУРОРТНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА ОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА «ЭНОАНТ» <i>В. М. Монченко, Н. Н. Богданов, В. И. Мизин, В. В. Мешков</i>	7
«ЭНОАНТ» В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ <i>О. И. Тимченко, Н. В. Брезицкая, М. Понхальская, В. И. Мизин, В. А. Загоруйко, Ю. А. Огай</i>	15
ЭФФЕРЕНТНЫЙ И ЭНТЕРОПРОТЕКТИВНЫЙ АСПЕКТ ДЕЙСТВИЯ ЭНОАНТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ) <i>В. М. Монченко, Н. Н. Богданов, А. Н. Богданов</i>	19
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРЕФОРМИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ФАКТОРОВ РИСКА <i>В. В. Мешков</i>	23
СИНЭРГЕТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ СТРЕССЛИМИТИРУЮЩИХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА КАК НОВАЯ КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ОСНОВА ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ВКЛЮЧАЯ «ЭНОАНТ» И ДАЛАРГИН) <i>В. И. Мизин</i>	28
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНОАНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ <i>В. М. Монченко, Н. Н. Богданов, В. И. Мизин, А. С. Плахотный, В. Д. Тимошенко, М. А. Бобров, А. А. Хмара, Т. М. Скрипник, А. М. Литвяк, Н. В. Бойко, К. И. Душина</i>	35
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАТА «ЭНОАНТ» НА МИКРООРГАНИЗМЫ <i>Е. Г. Мельниченко, М. А. Кирсанова, Ю. Л. Криворутченко</i>	39
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНОАНТА В КОМПЛЕКСНОМ САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ <i>В. М. Монченко, В. И. Мизин, Н. Н. Богданов, В. В. Мешков, А. И. Шалагин, Р. Д. Михайлова, М. Б. Карпушева, И. А. Соколовская, В. С. Стоянов, В. В. Данилов</i>	41
ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА «ЭНОАНТ» НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБНОГО БИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ <i>И. В. Богадельников, Р. Е. Веремьева, В. А. Загоруйко, Ю. А. Огай</i>	45
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ, СТРЕССЛИМИТИРУЮЩЕЙ И ДРУГОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА «ЭНОАНТ» <i>Н. Н. Богданов, В. В. Мешков, А. Н. Богданов, В. И. Мизин</i>	47
ПИЩЕВОЙ КОНЦЕНТРАТ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА «ЭНОАНТ»; ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ В ПИТАНИИ <i>Ю. А. Огай, Г. Г. Валуйко, В. А. Загоруйко, А. М. Костогрыз</i>	60
<i>Сведения об авторах</i>	63

СОВРЕМЕННАЯ СТРУКТУРА ПИТАНИЯ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ВЕКА

Началу настоящей конференции позвольте предпослать несколько, на наш взгляд, значимых моментов. Не касаясь причин и сущности происшедших в последние 10 лет в странах СНГ социально-экономических сдвигов, укажу прежде всего на такой интегральный показатель, как средняя ожидаемая продолжительность здоровой жизни (СПЖ). В США она составляет 65 лет. В целом, по сравнению с каменным веком, на нашей планете СПЖ возросла с 19 до 65 лет. В России за 100 лет (1886–1996) СПЖ увеличилась с 31 до 65 лет у мужчин и с 33 до 74 — у женщин. В последующие годы этот показатель в Российской Федерации стал неуклонно снижаться и опустился ниже критической черты — ниже 60 лет у мужчин. Что же касается Украины, то СПЖ начала снижаться, и в 1991 г. она заняла 35 место в Европе. К 1994 г. разрыв величины СПЖ в Украине и в странах Европейского Союза достиг 10 лет.

К сожалению, отсутствуют основания считать, что в последующие годы этот показатель на Украине стал существенно меняться в лучшую сторону.

Почему я вынужден обратиться к этим данным? Очевидно, для того, чтобы показать, что нынешняя динамика параметров национального здоровья нуждается в системно-комплексном долговременном программном подходе к решению указанной проблемы и требует применения таких средств, методов и технологий лечения, реабилитации и профилактики, эффективность которых доказана, в том числе и прошедших фармакологическую аттестацию фармацевтических средств и пищевых добавок с лечебными свойствами. Вместе с тем в рамках отечественной популяции, имеющей свои специфические, украинские тип и структуру питания, четко декларированные и потому столь желаемые эффекты таких средств подвергаются неожиданной коррекции под влиянием нашего собственного саногенетического (как популяционного, так и индивидуального) потенциала. Или, иначе говоря, уровень резервов нашего отечественного потребителя значимо отличается от той когорты, которая использовалась для фармакологической оценки зарубежных препаратов, включая и определение их эффективности. Не этим ли, в частности, т. е. стремлением повысить собственный саногенетический ресурс нашего отечественного пациента, и, при условии и на этой основе достичь оптимума эффективности современных базовых терапевтических технологий, и предопределяется та роль, на которую рассчитывают организаторы настоящей конференции и ее активные участники, надеясь доказать нам высокую оздоровительную значимость созданного в институте “Магарач” концентрата полифенолов винограда “эноант”?

Полагаю, что такое предположение имеет право на свое существование не только с методологической,

но и с чисто практической точки зрения, особенно в его приложении к задачам и назначению санаторно-курортной службы. Последняя все шире начинает использовать различные медицинские и парамедицинские технологии, среди которых все большее место начинают занимать так называемые пищевые добавки. В этом направлении на нашем рынке услуг работают, и не безуспешно, различные иностранные фирмы, некоторые из продуктов которых включают если не аналогичные, то очень близкие к ингредиентам эноанта факторы. К примеру — антиокс. По утверждению его производителей, последний обеспечивает повышение защитных свойств клеток, укрепляет иммунную систему и предохраняет от преждевременного старения (что нашло подтверждение в клинике Института питания РФ). Конечно, не для рекламы я привожу этот пример. Смысловая, сущностная сторона его в другом.

Нам чрезвычайно важно, и, более того, престижно иметь у нас в Крыму и на Украине свой композит, подобный вышеупомянутому, а еще лучше — бесподобный, чему уже есть, по ряду объективных признаков, немало оснований.

В их числе — утверждение, что эноант представляет собой не пищевую добавку, а пищевой концентрат, что дает пока лишь повод, а может быть, и уже реальный субстрат для проявления совокупности многообразных эффектов. Но каковы они, при каких условиях возникают и как взаимодействуют с базовыми лечебными технологиями, и какое имеют самостоятельное и прежде всего саногенетическое или другое значение?

На многие из этих, как и на ряд других вопросов, мы, очевидно, получим сегодня ответы, исходя из тех результатов совместных исследований, выполнение которых было начато и продолжается под руководством профессора, д. м. н. Н. Н. Богданова и старшего научного сотрудника, к. м. н. В. И. Мизина в Крымском государственном медицинском университете им. С. И. Георгиевского по заказу и в тесном творческом сотрудничестве с дочерним предприятием “Ялтакурорт” (генеральный директор В. М. Монченко) и входящими в его состав санаториями “Мисхор”, “Ливадия”, “Украина” и “Ай-Петри” (главные врачи к. м. н. В. В. Мешков, А. С. Плахотный, В. Д. Тимошенко и к. м. н. А. И. Шалагин).

Не могу не отметить, что еще задолго до этих исследований первое слово относительно целительных возможностей эноанта было сказано клиникой педиатрии нашего университета, возглавляемой профессором, д. м. н. И. В. Богдельниковым, и сотрудницей кафедры к. м. н. Р. Е. Веремьевой, которыми впервые была доказана возможность коррекции проявлений дисбактериоза у детей, страдающих хроническим бронхитом, с помощью эноанта. А еще раньше, смею заметить, был

курортно-рекреационном процессе, путь решения этих проблем не может не быть связанным с уникальной и многоликой крымской природой, с крымским виноградом и продуктами его переработки.

Понятно, что материалы, которые будут сегодня доложены и обсуждены, отражают лишь начало большой, ответственной и высокоприоритетной (и не только для Крыма) научно-практической работы, плодотворность которой будет теперь определяться растущим творческим сотрудничеством не только сотрудников института "Магарач" (хотя и перед ними со временем неизбежно

встанут многие вопросы и задачи по совершенствованию технологии производства, идентификации основных действующих компонентов эноанта и созданию новых композиций), но и ученых-медиков, и практических врачей. Только с помощью таких совместных и междисциплинарных усилий станет возможно эффективно решить рассматриваемую проблему, социальное значение которой ни у кого не вызывает сомнений. В эти совместные усилия уже вносит и будет и дальше вносить свой вклад коллектив Крымского медицинского университета им. С. И. Георгиевского.

А. М. Авидзба, В. И. Иванченко, В. А. Загоруйко, Ю. А. Огай

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ НА ОСНОВЕ ВИНОГРАДА

Если обратиться к химическому составу виноградной ягоды, то можно обнаружить представителей самых разных групп химических соединений: углеводы, органические кислоты, азотистые и минеральные вещества, пектины, витамины и ферменты. Все они вносят свою лепту в энергетическую, биологическую, пищевую ценность винограда, являющегося на протяжении многих веков одним из любимых продуктов питания человека.

Но, пожалуй, ни одна из этих групп химических веществ виноградной ягоды не вызывает такого пристального внимания и интереса научной общественности в последнее десятилетие, как полифенолы винограда, в связи с их выдающейся биологической активностью. Основная часть полифенолов винограда сосредоточена в кожице ягод, семечках и гребнях и представлена флавоноидами, среди которых преобладают антоцианы, лейкоантоцианы, катехины.

Меньшая часть полифенолов винограда представлена полифенолами нефлавоноидной природы — производными оксикоричной кислоты (транскофейная кислота; транскумаровая кислота), а также производным бензойной кислоты (галловая кислота) и производным стилибена ресвератролом. Полифенолы нефлавоноидной природы хорошо растворимы в виноградном соке, поэтому они сосредоточены в мякоти виноградной ягоды.

Одним из фундаментальных свойств, характеризующих биологическую активность полифенолов винограда, является их способность ингибировать свободные радикалы, генерирующие различные патологические состояния человеческого организма. Таких патологических состояний более 20, среди них различного рода воспаления, радиационное поражение, алкоголизм, ишемические болезни, рак, процессы старения и т. д.

По данным Маскулье, суточная доза 100–500 мг проантоцианидинов способна ингибировать свободные радикалы и резко снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Эта доза соответствует потреблению 0,5 литра красного столового вина, что позволяет французам быть наименее подверженной этому заболеванию нацией в Европе [2]. Красные вина обладают более выраженной антиоксидантной активностью, чем белые виноградные вина, поскольку в процессе их приготовления применяются различные способы, позволяющие экстрагировать полифенолы в виноматериал из кожицы, семян и гребней.

В связи с очевидностью высокой полезности красных виноградных вин в рационе питания человека можно прогнозировать в ближайшее время появление на винном рынке новых марок белых вин, изготовленных с применением технологии виноделия "по-красному" и имеющих содержание полифенолов винограда, близкое к их содержанию в красных винах (1–2 г/дм³). В обычных белых столовых виноградных винах содержание суммарных полифенолов винограда на порядок ниже.

Результаты доклинических исследований, проведенных в различных странах, свидетельствуют о том, что полифенолы винограда способны ингибировать развитие злокачественных опухолей у животных (кверцетин, кемпферол, ресвератрол) [3], обладают антимутагенной активностью (проантоцианидины) [4], бактерицидным действием (мальвидол, р-кумаровая кислота) [1], антивирусным эффектом (танин) [1]. Таким образом, можно констатировать, что суммарные полифенолы винограда обладают в некотором роде универсальной биологической активностью.

Этот факт лишь подтверждает замечательное высказывание Луи Пастера о том, что вино — это наиболее здоровый и гигиеничный из напитков для человека. В то же время известно, что потребление виноградного вина полезно для практически здорового человека, если суточная норма не превышает двух грамм алкоголя на килограмм веса. Потребление алкоголя обычно противопоказано для больного человека и не может быть рекомендовано для ребенка. В связи с этим на рынок пищевых добавок и пищевых продуктов с лечебно-профилактическими свойствами сейчас предлагается целый ряд нутрисевтиков, приготовленных на основе полифенолов винограда и не содержащих алкоголь.

Одним из таких нутрисевтиков является пищевой концентрат суммарных полифенолов винограда "эноант", технология производства которого разработана в институте винограда и вина "Магарач" [5]. Он обладает комплексной биологической активностью, подтвержденной на уровне доклинических и клинических испытаний. Серия таких испытаний осуществляется в настоящее время и будет проводиться в ближайшее время.

Сегодня для концентрата "эноант" известно, что он обладает антиоксидантной активностью более чем в 3000 раз превышающей антиоксидантную активность плазмы крови; при минимальном действующем содер-

курортно-рекреационном процессе, путь решения этих проблем не может не быть связанным с уникальной и многоликой крымской природой, с крымским виноградом и продуктами его переработки.

Понятно, что материалы, которые будут сегодня доложены и обсуждены, отражают лишь начало большой, ответственной и высокоприоритетной (и не только для Крыма) научно-практической работы, плодотворность которой будет теперь определяться растущим творческим сотрудничеством не только сотрудников института "Магарач" (хотя и перед ними со временем неизбежно

встанут многие вопросы и задачи по совершенствованию технологии производства, идентификации основных действующих компонентов эноанта и созданию новых композиций), но и ученых-медиков, и практических врачей. Только с помощью таких совместных и междисциплинарных усилий станет возможно эффективно решить рассматриваемую проблему, социальное значение которой ни у кого не вызывает сомнений. В эти совместные усилия уже вносит и будет и дальше вносить свой вклад коллектив Крымского медицинского университета им. С. И. Георгиевского.

А. М. Авидзба, В. И. Иванченко, В. А. Загоруйко, Ю. А. Огай

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ НА ОСНОВЕ ВИНОГРАДА

Если обратиться к химическому составу виноградной ягоды, то можно обнаружить представителей самых разных групп химических соединений: углеводы, органические кислоты, азотистые и минеральные вещества, пектины, витамины и ферменты. Все они вносят свою лепту в энергетическую, биологическую, пищевую ценность винограда, являющегося на протяжении многих веков одним из любимых продуктов питания человека.

Но, пожалуй, ни одна из этих групп химических веществ виноградной ягоды не вызывает такого пристального внимания и интереса научной общественности в последнее десятилетие, как полифенолы винограда, в связи с их выдающейся биологической активностью. Основная часть полифенолов винограда сосредоточена в кожце ягод, семечках и гребнях и представлена флавоноидами, среди которых преобладают антоцианы, лейкоантоцианы, катехины.

Меньшая часть полифенолов винограда представлена полифенолами нефлавоноидной природы — производными оксикоричной кислоты (транскофейная кислота; транскумаровая кислота), а также производным бензойной кислоты (галловая кислота) и производным стильбена ресвератролом. Полифенолы нефлавоноидной природы хорошо растворимы в виноградном соке, поэтому они сосредоточены в мякоти виноградной ягоды.

Одним из фундаментальных свойств, характеризующих биологическую активность полифенолов винограда, является их способность ингибировать свободные радикалы, генерирующие различные патологические состояния человеческого организма. Таких патологических состояний более 20, среди них различного рода воспаления, радиационное поражение, алкоголизм, ишемические болезни, рак, процессы старения и т. д.

По данным Маскулье, суточная доза 100–500 мг проантоцианидинов способна ингибировать свободные радикалы и резко снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Эта доза соответствует потреблению 0,5 литра красного столового вина, что позволяет французам быть наименее подверженной этому заболеванию нацией в Европе [2]. Красные вина обладают более выраженной антиоксидантной активностью, чем белые виноградные вина, поскольку в процессе их приготовления применяются различные способы, позволяющие экстрагировать полифенолы в виноматериал из кожицы, семян и гребней.

В связи с очевидностью высокой полезности красных виноградных вин в рационе питания человека можно прогнозировать в ближайшее время появление на винном рынке новых марок белых вин, изготовленных с применением технологии виноделия "по-красному" и имеющих содержание полифенолов винограда, близкое к их содержанию в красных винах (1–2 г/дм³). В обычных белых столовых виноградных винах содержание суммарных полифенолов винограда на порядок ниже.

Результаты доклинических исследований, проведенных в различных странах, свидетельствуют о том, что полифенолы винограда способны ингибировать развитие злокачественных опухолей у животных (кверцетин, кемпферол, ресвератрол) [3], обладают антимуtagenной активностью (проантоцианидины) [4], бактерицидным действием (мальвидол, р-кумаровая кислота) [1], антивирусным эффектом (танин) [1]. Таким образом, можно констатировать, что суммарные полифенолы винограда обладают в некотором роде универсальной биологической активностью.

Этот факт лишь подтверждает замечательное высказывание Луи Пастера о том, что вино — это наиболее здоровый и гигиеничный из напитков для человека. В то же время известно, что потребление виноградного вина полезно для практически здорового человека, если точная норма не превышает двух грамм алкоголя на килограмм веса. Потребление алкоголя обычно противопоказано для больного человека и не может быть рекомендовано для ребенка. В связи с этим на рынок пищевых добавок и пищевых продуктов с лечебно-профилактическими свойствами сейчас предлагается целый ряд нутрисевтиков, приготовленных на основе полифенолов винограда и не содержащих алкоголь.

Одним из таких нутрисевтиков является пищевой концентрат суммарных полифенолов винограда "эноант", технология производства которого разработана в институте винограда и вина "Магарач" [5]. Он обладает комплексной биологической активностью, подтвержденной на уровне доклинических и клинических испытаний. Серия таких испытаний осуществляется в настоящее время и будет проводиться в ближайшее время.

Сегодня для концентрата "эноант" известно, что он обладает антиоксидантной активностью более чем в 3000 раз превышающей антиоксидантную активность плазмы крови; при минимальном действующем содер-

жании 1,25 г/дм³ обладает антимикробным действием относительно золотистого стафилококка; эффективен при лечении дисбактериоза; обладает антимуtagenным действием в дозе 0,52 мг/кг веса животного. Поставлена задача получить более полные, клинически подтвержденные данные по

- цитогенетической активности;
- иммунитету;
- радиопротекторному действию;
- кардиопротекторному действию.

Нам представляется, что технически эта задача может быть решена в ближайшие два года.

Концентрат “эноант” является первым из серии биологически активных продуктов, разрабатываемых в институте “Магарач”. Не раскрывая существа этих разработок, можно лишь сказать, что концентрат “эноант” составляет едва ли десятую часть биологически активных продуктов, какие можно получить из винограда.

В тематическом плане института “Магарач” такие разработки включены на период 2001–2005 годов, это дает уверенность реализовать существующие наработки в тех-

нологиях производства новых биологически активных пищевых продуктов из винограда.

Список литературы

1. Y. Masquelier. Bull. O.i.v., 1988, 61, 554–578, 689–690. Effets physiologiques du vin. Sa part dans l'alcoolisme.
2. В. П. Нужный. Виноград и вино России, 1996, №4, 34–40. Умеренное потребление алкоголя, вино и французский парадокс.
3. P. L. Teissedre, R. L. Walzem, A. L. Waterhouse, Y. B. German, E. N. Frankel, S. E. Ebeler, A. Y. Clifford. Revue des oenologues, №79, 1996, 7–14. Composes phenoliques du rasin, du vin et sante.
4. L. Liviero, P. P. Puqlisi, P. Mprazzoni, E. Bonbaradelli. Fitoterapia, lxx, №3, 1994, 203–209. Antimutagenic activity of procyanidins from vetes vinifera.
5. Ю. А. Огай, В. А. Загоруйко, И. В., Богдельников, Н. Н. Богданов, Р. Е. Веремьева, В. И. Мизин. Магарач, виноградарство и виноделие, 2000 г., №4, 5. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина.

В. М. Монченко, Н. Н. Богданов, В. И. Мизин, В. В. Мешков

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНЫХ И ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ КУРОРТНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА “ЭНОАНТ”

Прежде чем приступить к изучению эффектов включения пищевого концентрата полифенолов винограда “эноант” в состав комплексных санаторно-курортных технологий, мы посчитали важным детально проработать сами методологические основы оптимизации этих технологий. Наше обращение к методологическим основам оптимизации курортных технологий представляет собой попытку раскрыть содержание (смысл) той методологической функции, которую несет почти игнорируемая многими, но жизнеутверждающая и не стареющая научная дисциплина — курортология, по отношению к изучаемым ею социальным и медико-биологическим явлениям. Курортология, по мере расширения и углубления наших знаний, обогащается сама и постоянно обогащает санаторно-курортную практику новыми курортными технологиями.

О чем же идет речь, о каких явлениях, законах и технологиях? Если объединить и представить их в “завершено-итоговом” или “конечно-результативном” виде, то основным продуктом санаторно-курортного дела (СКД) является вклад в сохранение, укрепление и развитие общественного (популяционного) и индивидуального здоровья жителей Украины, да и других стран. Современная политика в области укрепления здоровья населения в значительной степени основывается на балансе между клинической, профилактической, реабилитационной и оздоровительной медициной. В тематическом плане института “Магарач” такие разработки включены на период 2001–2005 годов, что дает уверенность реализовать существующие наработки в технологиях производства новых биологически активных пищевых продуктов из винограда.

Последние же три ее раздела, наряду с базовым значением санаторно-курортного этапа лечения, активно реализуются курортной медициной. Речь идет о тех естественных, природообусловленных технологиях, той пока еще не утраченной методической базе, кадровой и других составляющих, которые сделали органически единым процесс лечения, реабилитации, профилактики и оздоровления, причем преимущественно на естественно-биологической, если хотите, историко-географической и ландшафно-фитологической природной основе.

Уже поэтому во все периоды своего развития, и тем более теперь, именно отечественная курортология и СКД были объективно ориентированы на выполнение главных своих функций, выступающих одновременно и в качестве основных технологий, которые по степени текущей (на сегодняшний день) значимости можно определить (в порядковом отношении) следующим образом:

1. Технологии курортной реабилитации;
2. Технологии собственно санаторно-курортного лечения;
3. Технологии профилактики (превенции) — многофакторной, вторичной и первичной;
4. Технологии оздоровления и рекреации.

При этом чрезвычайно важным следует считать то обстоятельство, что каждая из этих технологий реализуется не в отрыве друг от друга, но в тесном единстве и взаимодействии, имея в своей основе адекватное использование преимущественно природных, физиотерапевтических и других немедикаментозных факторов.

Несмотря на несомненно плодотворную дискуссию, проводимую редакционными коллегами журна-

лов “Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия” и “Вестник физиотерапии и курортологии”, а также на наличие ряда основополагающих публикаций по вопросу о методологических основах физиотерапии и курортологии (Обросов А. Н., 1979–1989; В. М. Боголюбов, В. С. Улащик, 1984, 1985; В. В. Кенц и др., 1991; В. С. Улащик, 1991, 1992, 1994; Н. Н. Богданов, В. В. Ежов, В. В. Мешков, 1996; В. М. Боголюбов, Г. Н. Пономаренко, 1996, 1997, 1998; Н. Н. Богданов, В. Г. Бокша, В. В. Мешков, В. И. Мизин, 1998; и др.). Проблема эта и по сей день остается чрезвычайно актуальной, поскольку от полноты ее решения зависит эффективность современных технологий санаторно-курортного лечения.

Методические основы физиотерапии и курортологии еще не достигли такого уровня универсализма, чтобы в должной мере и в нужный момент могли послужить исходной базой для поиска и принятия оперативных и стратегических решений по удовлетворению непрерывно растущих запросов клинической, превентивной, оздоровительной и, в целом, интегральной (холистической) медицины, провозглашаемой медициной будущего.

Причины такого положения дел, как нам представляется, уже изначально и перманентно детерминированы все ускоряющимся и расширяющимся процессом развития науки, дифференцированными и, подчас, слишком специализированными ростки которой ежесекундно преподносят нам фейерверки научных открытий и практически ежегодно формируют новые научные направления, которые становятся предтечей рождения новых интегративно-синтетических наук. Среди них в первую очередь необходимо отметить синергетику, общую и медицинскую экологию, медицинскую кибернетику, биосимметрию, биоритмологию и трофологию.

Эти науки весьма близки к биологии и к общей физиологии человека и фактически уже становятся их составными частями, хотя и находятся пока на немалой дистанции от ядра современной физиотерапии и курортологии. Эти интегративно-синтетические науки, в силу своей природной обусловленности, объединяющей их с физиотерапией и курортологией, более чем родственны последним и являются источником далеко еще не исчерпанных возможностей для их развития.

Не случайным следует считать инцидент, случившийся на одном из последних заседаний Академии Наук СССР, когда ее первый вице-президент академик Овчинников был вынужден признать, что “...трагедия советской медицины состоит в том, что она оторвалась от биологии”. Это утверждение будет еще более правильным, если прибавить к нему “и от физиологии”, поскольку она представляет собой науку о естественных технологиях живых систем, и поэтому должна быть фундаментом медицины и предтечей всех медицинских технологий — лечебно-реабилитационных и превентивно-оздоровительных, тем более с использованием природных лечебных факторов.

Именно поэтому нам представляется, что на физиологической, т. е. системно-интегративной, основе (предполагающей систематизацию целей медицинских воздействий и определение детерминированных ими системомодулирующих лечебных факторов) может и должна строиться иерархия общих принципов медицины в целом и ее составляющих, в том числе физиотерапии и курортологии.

Еще накануне двадцатого века И. П. Павлов и И. М. Сеченов, подводя итоги своим исследованиям физиологии кровообращения и пищеварения, пришли к выводам, непреходящее и универсальное значение которых для понимания жизни и характеризующих ее процессов и состояний мы начинаем постигать во всем их значении лишь сейчас — в преддверии двадцать первого века.

И. М. Сеченов определял жизнь на всех ступенях ее развития как приспособление организмов к условиям существования. И. П. Павлов утверждал, что функционирование — это непрерывное уравнивание организма со средой, а также многочисленных функционирующих элементов внутри организма друг с другом.

Возьмем для анализа последнее положение. Рассматривая в 1985 г. этот основополагающий тезис, А. М. Уголев заметил, что уравнивание в том смысле, в каком его понимал И. П. Павлов, шире гомеостаза и включает в себя, наряду с последним, также изменения и адаптивную перестройку свойств и характеристик биологических систем. Это дало основание А. М. Уголеву выделить и подчеркнуть роль и значение не только гомеостаза, но и других принципов. Он утверждает, в частности, что функционирование биологических систем на основе весьма сложных взаимодействий может быть суммировано под названием принципа компромисса, о существовании которого ранее упоминал видный физиолог П. К. Анохин (1970).

Данный принцип, указывающий на невозможность одновременного поддержания всех функций и структур организма на оптимальном уровне, является физиологическим осмыслением одного из важных постулатов прикладной общей теории сложных систем (Гиг Дж., Ван, 1981), в котором утверждается возможность либо оптимизации лишь одной из подсистем, либо субоптимизации всех подсистем сложной системы (в данном случае — организма). Данный принцип позволяет лучше и полнее представить цели и возможности регуляции отдельных органов и систем организма с помощью физиотерапевтических воздействий, особенно там и тогда, где и когда есть необходимость в ее коррекции. Формулировку нового физиологического принципа, выдвинутого в качестве антипода гомеостазу, представил профессор В. В. Дильман (1981). Как и все выдающиеся медики, он понимал, что в природе действуют некие общие законы, диалектическая сущность которых не лежит на поверхности. В числе таковых, применительно к живым механизмам, он обозначил в первую очередь законы развития, с одной стороны, и законы термодинамики, с другой.

В соответствии с трактовкой физиологических приложений термодинамики (данной В. В. Дильманом в развитие фундаментального открытия нобелевского лауреата И. Пригожина о возможности снижения энтропии открытой системы вследствие привлечения из внешней среды негэнтропийных потоков энергии) функционирование открытой системы, каковой является живой организм, может искусственно поддерживаться, если каким-то образом прилагается усилие, направленное на поддержание упорядоченности в живой системе, противодействующее возрастанию в ней энтропии.

Более известная, классическая формулировка гомеостаза была еще в начале двадцатого века представ-

лена Клодом Бернаром, согласно которой “свободная жизнь организма возможна только при сохранении постоянства состава его внутренней среды”. Позднее физиологи пришли к пониманию, что классическое понятие гомеостаза вступает в противоречие с требованиями, предъявляемыми к развитию организма, ибо постоянство внутренней среды в своем строгом понимании запрещает развитие. Обращаем внимание, что постоянство внутренней среды в своем строгом понимании запрещает даже саму жизнь, так как невозможно при наличии обмена внутри организма и с внешней средой. Таким образом, в настоящее время классическое понятие гомеостаза трансформировалось в понятие диапазона допустимых изменений параметров внутренней среды, а не стабильности типа инвариантных во времени структур, концентраций, потоков и т. п. Поэтому, как справедливо отмечает В. В. Дильман, “наряду с законом постоянства внутренней среды организма, существует и закон отклонения гомеостаза, или, точнее, оба эти закона отражают единство противоположностей, которое обеспечивается и развитием, и самым существованием развивающейся системы” (1981, с. 201).

Иначе говоря, процесс развития организма осуществляется в соответствии с важным физиологическим законом (принципом) пространственно-временной координации физиологических функций, действие которого нацелено на поддержание и укрепление целостности живой системы и ее способности к выживанию и, следовательно, не только на формирование, накопление и сохранение, но и на целесообразное использование, в том числе и перераспределение, адаптационно-компенсаторно-защитных резервов, составляющих ядро индивидуального здоровья и обеспечивающих его необходимый уровень.

База для реализации этого закона наиболее полно представлена сложнейшей и строго иерархичной, многоуровневой и многоконтурной системой управления физиологическими системами организма.

Известны этажи и элементы этой системы управления, начиная с ЦНС и заканчивая лигандрецепторными молекулярными и субмолекулярными образованиями. Включают они как реликтовые, так и новейшие, в том числе и только формирующиеся, регуляторные подсистемы и управляющие процессы, плацдармом для которых служат как известные (резонанс, интерференция, сверхпроводимость, когерентность, синэргетичность и др.), так и не известные еще свойства, присущие различным формам существования материи.

Но именно они, эти управляющие процессы, могут успешно корректироваться факторами, методами и технологиями физиотерапии и курортологии, при создании которых знание, понимание и развитие физиологических законов имеет, как нам представляется, принципиальное теоретическое и практическое значение.

Исходя из упомянутых выше и других физиологических законов (в т. ч. законов циклизации, рециркуляции, мультифункциональности, полипотентности, интеграции и резервирования функций и др.), а также принимая во внимание концепцию малых регуляторных пептидов и теорию ресурсного поведения живых диссипативных систем, которые разрабатываются нами в течение последних 15 лет, мы по-новому подошли к осмыслению действия физиотерапевтических и других курорт-

тных факторов и к методологии эффективных курортных технологий. Все это подводило и подводит, в сущности, к необходимости интеграции в курортной медицине как этиопатоклинических, так и саногенетических подходов, которые в последнее время, в лице различных авторов и групп ученых, получили свое концептуальное отображение.

В качестве примера остановимся лишь на одном их современных представлений этого плана, складывавшихся не без нашего участия. Анализ проблемы повышения качества и количества здоровья показал, что для увеличения количества здоровья недостаточно устранить причины чрезмерного его расходования. Требуется специальные усилия, направленные на активизацию внутренних механизмов адаптации и компенсации.

Для более глубокого понимания причин неоднородности здоровья в ГНИЦ ПМ в течение многих лет проводились исследования (И. А. Гундаров), которые позволили обосновать гипотезу о физиологическом гемодинамическом синдроме. Прежде всего были обнаружены новые гемодинамические факторы риска, имеющие интегральное значение для широкого круга заболеваний и общей смертности. Значения одних из них (общего периферического сопротивления, тонуса сосудов головного мозга) при своем увеличении сопровождались ростом заболеваемости и смертности. Другие факторы (ударный индекс сердца, приток крови в церебральные артерии) снижали риск, поскольку при увеличении их значений отмечается уменьшение заболеваемости и смертности.

Дальнейший анализ показал, что обнаруженные гемодинамические факторы риска имеют теснейшую связь с множеством анатомических, физиологических, биохимических и др. параметров организма. Оказалось, что по мере увеличения интенсивности кровообращения (роста ударного индекса) и снижения периферического сопротивления (тонуса сосудов) в популяции наблюдается комплекс взаимосвязанных процессов, который проявляется:

1. На энергетическом уровне — увеличением энергообмена, интенсивности кислород-транспортной функции крови, уровня тканевого метаболизма и потребления кислорода, окислительного фосфорилирования в митохондриях.

2. На биохимическом уровне — снижением концентрации холестерина, триглицеридов плазмы, коагулирующей активности крови и ее вязкости, концентрации фибриногена, агрегации тромбоцитов, активности трансаминаз на нагрузку (креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы); снижением концентрации адреналина, норадреналина, дофамина, снижением содержания натрия в эритроцитах и моче, увеличением его клубочковой фильтрации; повышением вкусовой чувствительности к поваренной соли и уменьшением ее потребления.

3. На уровне микроциркуляции — увеличением интенсивности микроциркуляции, повышением скорости потока крови.

4. В системе внешнего дыхания — увеличением жизненной емкости легких и их минутной вентиляции.

5. В системе кинетики сосудов — увеличением амплитуды колебаний сосудистой стенки, активизацией механизмов устранения липидов с поверхности интимы сосудов, повышением эластичности стенки сосудов,

уменьшением интенсивности изнашивания сосудистых структур.

б. В системе двигательной активности — повышением толерантности к физической нагрузке.

В этом комплексе несомненно участвует большое количество других процессов, создавая физиологическую основу для разных типов нормы и неоднородности резерва здоровья. Вполне вероятно, что различия в энергетической, биохимической и в других видах активности коррелируют с интенсивностью иммунной защиты, с активностью репаративных механизмов в отношении атеро- и канцерогенеза. В результате формируются общие прогностические закономерности в отношении основных неинфекционных заболеваний и смертности от них.

Более того, значение описанного гемодинамического синдрома как основы неспецифической резистентности проявляется даже в отношении смертности от несчастных случаев. Ее уровень при 10-летнем наблюдении за мужчинами 40–50 лет был в 6–8 раз ниже у лиц с большим ударным объемом сердца и с большей массой тела.

Приводя эти чрезвычайно важные (обобщенные и в основном накопленные И. А. Гундаровым и С. В. Матвеевой, 1994 г.) данные, мы хотели обратить внимание на тот факт, что совокупность описанных выше эффектов является закономерным итогом санаторно-курортного лечения большинства хронических неинфекционных заболеваний, объективно свидетельствуя о том, на какие механизмы влияет и что в итоге обуславливает (прежде всего увеличение количества здоровья) адекватно построенный и реализованный санаторно-курортный комплекс.

Вновь возвращаясь к работам И. А. Гундарова и его сотрудников, мы обратили внимание на то, что аналогичные результаты были получены авторами и в экспериментальных условиях. Было установлено, что длительность жизни животных после электротравмы имела прямую корреляцию с величинами исходного ударного объема и массы тела. Если мы теперь обратимся к докладам о результатах экспериментальных исследований эффектов энтоанта, в которых приводятся убедительные данные не только о коррекции стрессорных (метаболических, иммобилизационных) реакций у животных, но и о повышении способности к выживанию благодаря влияниям физиотерапевтических и зуботических факторов, комбинированных с энтоантом, то более чем очевидным становится вывод о значении санологической составляющей в формировании устойчивых результатов, достигаемых с помощью курортных технологий. Таким образом, одной из гипотез, раскрывающей механизм формирования неспецифического положительного эффекта санаторно-курортного лечения, может быть с полным основанием принято изложенное выше представление о гемодинамическом физиологическом синдроме.

Последний, существуя на уровне популяции (у каждого ее представителя с различной степенью выраженности) в виде фенотипических разновидностей (что имеет прогностическое значение и указывает на целесообразность диагностики исходного уровня), является физиологическим фоном, на котором развиваются стресс или дистресс в ответ на разнообразные стрес-

сорные воздействия. Иначе говоря, рассматриваемый гемодинамический физиологический синдром создает своеобразный фон или исходную базу, на которых с большей или меньшей готовностью развиваются процессы болезни, старения и умирания.

Отсюда с очевидностью следует, что, наряду с мерами лечебно-реабилитационного характера (важным компонентом которых является санаторно-курортное лечение), пусть вспомогательную, но весьма значимую (а при хронических заболеваниях в период вне обострений — существенную) роль должны играть факторы, направленные на повышение резервов здоровья через расширение и углубление его физиологического субстрата.

Для нас, курортологов и практиков санаторно-курортного дела, способность курортных и других немедикаментозных факторов, помимо свойственных им специфических лечебно-восстановительных эффектов, влиять еще и на субстрат здоровья (через неспецифические лечебно-восстановительные эффекты), уже давно является аксиомой, которую мы не всегда эффективно используем. В последнее время это начинает учитывать и клиническая (на примере развития реабилитационного и профилактического направлений), и поликлиническая медицина.

Какие же методы предлагаются для увеличения количества здоровья? Как справедливо утверждает И. А. Гундаров, в сфере профилактической медициной уже накоплен определенный опыт в деле укрепления здоровья. Многочисленные программы лечения артериальной гипертонии, коррекции избыточного веса и повышенного холестерина крови, борьбы с курением продемонстрировали возможность снижения заболеваемости и смертности от инсульта мозга и ряда форм ИБС. Что касается снижения общей смертности, то здесь профилактическая медицина располагает значительно меньшим опытом. Известные подходы, ориентированные на устранение традиционных факторов риска, не продемонстрировали достаточной эффективности в увеличении длительности жизни и повышения ее качества.

Среди возможных причин низкой эффективности — полиэтиологичность общей смертности, когда уменьшение риска одних заболеваний сопровождается увеличением смертности от других. Имеет значение и тот факт, что здоровье определяется не 1–2 факторами, а целым комплексом, включающим и выше описанный гемодинамический физиологический синдром. Поэтому нормализация даже нескольких параметров может существенно не повлиять на изменение синдрома в целом и окажется неэффективной для увеличения резерва здоровья.

Все это определяет актуальность поиска новых методов укрепления жизнеспособности населения. О некоторых из них уже накоплено такое количество научной информации, которого вполне достаточно для того, чтобы предложить эти методы для практической апробации.

В качестве рекомендаций для использования в поликлинических условиях И. А. Гундаров предлагает хорошо известные нам:

- * Оптимизацию двигательной активности.
- * Социальную поддержку.
- * Дробное гипоксическое дыхание.

* Термотерапию (сауна, русская баня).

* Лекарственную фармакосанацию (жень-шень, элеутерококк и др.).

* Алиментарную фармакосанацию, использующую разные механизмы действия пищи, ее химические, объемные и структурно-информационные влияния.

На этом, как нам представляется, можно завершить общее рассмотрение методологических аспектов оптимизации курортных технологий и перейти к конкретному рассмотрению методологии использования эноанта в составе комплексных курортных технологий.

Уже отмечалось (Н. Н. Богданов, В. Г. Бокша, В. В. Мешков, В. И. Мизин; 1998 г.), что многие авторы, занимающиеся практическим решением задачи оптимизации медицинского обслуживания в санатории, рассматривают ее преимущественно как часть проблемы оптимизации собственно лечебного процесса. Между тем решение этой проблемы выходит далеко за рамки только клинической медицины. Задачи оптимизации СКД и эффективного санаторно-курортного лечебно-реабилитационного процесса в сочетании с обязательными (как теперь стало очевидным) превентивными и оздоровительными воздействиями могут и должны решаться только на основе использования междисциплинарного и системно-комплексного, в том числе и экспериментально-клинического, подходов, коль скоро речь идет уже не только о коррекции функциональных расстройств и повышении эффективности этапной терапии хронических заболеваний, но и об укреплении и устойчивом развитии здоровья.

Как уже подчеркивалось в программном докладе ректора Крымского государственного медицинского университета профессора А. А. Бабанина, ныне пищевой статус населения характеризуется, к сожалению, существенными отклонениями от формулы сбалансированного питания и зачастую требует оперативной коррекции. Поэтому на данном этапе развития цивилизации принято считать, что "наиболее быстрым, экономически приемлемым и научно обоснованным путем решения проблемы (в том числе и для экономически развитых стран) является широкое применение в повседневной практике питания биологически активных добавок к пище (М. А. Самсонов, Г. Р. Покровская, А. Р. Погожева, 1999 г.).

Наши коллеги по работе, сотрудники Института винограда и вина "Магарач", предложили нам для клинической апробации нечто новое и, быть может, гораздо более ценное — пищевой концентрат полифенолов винограда "эноант".

Все сказанное выше позволяет нам сделать вывод о целесообразности оптимизации комплексных курортных технологий путем включения в них, наряду с климатическими и преформированными физическими факторами, и биологически активных веществ винограда в форме пищевого концентрата "эноант". Генеральная цель наших уже проведенных и еще предстоящих исследований и состоит в установлении возможной роли и места эноанта в составе курортных технологий, который, как пищевой концентрат, потенциально обладает такими свойствами, которые окажут разнообразное, комплексные положительные эффекты и потенциально лишь в небольшой степени обладает отдельными свойствами, способными вызвать негативные последствия.

Что же позволяет нам так оценивать возможные эффекты эноанта?

Издревле известны и широко используются лечебно-профилактические эффекты, присущие винограду и продуктам его переработки. Достаточно упомянуть об их использовании в комплексном лечении и профилактике дистрофий, анемий, переохлаждений и хронических, в т. ч. инфекционных, болезней, а также сниженной сопротивляемости к острым респираторным заболеваниям.

В наше время, на фоне широкой гаммы современных фармакотерапевтических средств и разнообразных методов немедикаментозного лечения, виноград и продукты его переработки не только сохраняют свою ценность, но и позволяют получить важные и уникальные эффекты.

Одним из таких наиболее ярких и убедительных проявлений может служить всемирно известный "французский парадокс" — значительно меньшая заболеваемость стенокардией среди жителей некоторых областей Франции по сравнению с населением других развитых стран. Установлена также достоверная обратная корреляционная зависимость между смертностью от инфаркта миокарда и потреблением красного сухого вина. Эти факты непреложно свидетельствуют о мощных лечебно-профилактических эффектах антоцианов винограда, входящих в состав традиционных для Франции сухих красных вин.

Известно, что полифенолы винограда, обладая антиоксидантными свойствами, эффективно связывают свободные радикалы (в том числе образующиеся при воздействии ионизирующего излучения), активируют процессы взаимодействия белков пищи с пищеварительными ферментами, улучшают всасывание пептидов и аминокислот, активируют процессы этерификации жирных кислот и холестерина, препятствуя тем самым развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Проантоцианидины красного вина фиксируются прочным коллагеном и эластином в стенках артерий, увеличивая их сопротивление давлению крови. Эти же факторы влияют на содержание холестерина в крови и ингибируют фермент гистидиндекарбоксилазу, благодаря чему снижается содержание в крови гистамина, ответственного за излишнюю проницаемость стенок кровеносных сосудов.

Другим важным эффектом является радиопротекторное действие, особенно присущее черному винограду и продуктам его переработки. В клинических исследованиях в группе больных с радиационным поражением было показано, что потребление 200 мл. красного сухого вина три раза в день перед едой в течение 21 дня позволило снизить уровень инкорпорированных радионуклидов более чем в 2 раза, улучшая при этом функцию центральной нервной системы.

Еще одним уникальным свойством винограда и продуктов его переработки является способность к нормализации бактериального состава кишечника. Этот эффект обусловлен антибактериальными и противовирусными свойствами красного вина. Через полчаса контакта с красным вином теряют свою жизнеспособность как грамм-отрицательные, так и грамм-положительные бактерии. Антивирусный эффект красного вина сохраняется при его 1000-кратном разбавлении.

Нормализация бактериального состава кишечника приобретает важное значение в условиях использования современных продуктов питания и лекарственных средств, способствующих развитию дисбактериоза. Необходимость проведения такой коррекции становится тем более необходимой у больных хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, бронхо-легочной и пищеварительной систем.

Особенно важен факт сопряженности бактериологических параметров кишечника и параметров иммунитета организма. В начале 90-х годов наметилась и к 1995 г. утвердилась в качестве нового научного направления "экологическая пульмонология", которая стала накапливать данные, свидетельствующие о важности "эндоекологических" проблем в развитии процессов пато- и саногенеза при заболеваниях дыхательной системы. Причем в приложении не только к бронхо-легочной, но и к пищеварительной системе. Связь между этими системами как в эволюционном, так и в пато- и саногенетическом аспектах становится все более ясной. В настоящее время состояние микробиоценоза кишечника рассматривается в качестве интегрального показателя иммунологической реактивности организма, который учитывается и при постановке диагноза, и при построении лечебно-профилактических программ и формировании прогноза отдаленных результатов лечения (В. А. Знаменский, 1992; В. М. Коршунов, 1995; В. А. Белоглазов, 1999; и др.).

Как оказалось, дело не только в том, что причиной возникновения дисбактериоза кишечника у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой является изменение условий существования микрофлоры (под воздействием патологического процесса и применяемых лекарственных препаратов), и не в том, что у пульмонологических больных имеется весьма частое сочетанное поражение органов пищеварительного тракта, и возможно не только в нарушении иммунной реактивности организма (В. А. Белоглазов, 1999), сколько в возникновении, вследствие дисбактериоза кишечника, повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника для микробных аллергенов. Последнее способствует сенсибилизации организма к микробным эндотоксинам, развитию инфекционно-аллергического и аутоиммунного компонента воспаления (И. Т. Абасов, А. М. Ногаллер, 1984; А. Р. Златкина, 1994; В. А. Белоглазов, 1999). Сенсибилизация к аллергенам кишечной палочки обнаруживается в ходе аллергологического тестирования у 83% больных бронхиальной астмой и у 86,1% больных хроническим бронхитом (В. А. Белоглазов, С. М. Ясинецкая, 1997).

Действие эндотоксина (ЭТ) грамм-отрицательной флоры кишечника, в норме поступающего в портальный кровоток при самообновлении пула кишечной палочки, может быть как физиологическим, так и патологическим (В. А. Белоглазов, 1999). Физиологический стимул ЭТ необходим организму для формирования местного иммунитета пищеварительного тракта, а также иммунитета всего организма (К. А. Лебедев и др., 1972; О. В. Чахава, 1973; В. А. Белоглазов, 1997, 1999; и др.). Нарушение механизмов нейтрализации ЭТ закономерно приводит к нарушению функций печени и системной интоксикации кишечника происхождения. Широко распространенным воспалительным агентом, спо-

собным сформировать отек слизистой бронхов, бронхоспазм и гиперсекрецию слизи, является именно ЭТ (В. А. Белоглазов, 1999).

Важную роль в коррекции дисбактериоза посредством применения винограда и продуктов его переработки, в том числе пищевого концентрата "эноант", играют биологически активные вещества — в первую очередь флавоноиды и полифенолы. Активностью против грамм-отрицательных бактерий обладают антоцианы, а против грамм-положительных — транскумаровая кислота. Инфицирующая способность вирусов ингибируется за счет фиксации на них танина, связывающегося с пролином.

Важно и то, что виноград и продукты его переработки, в том числе концентраты, соки и вина, содержат разнообразные ценные вещества, участвующие в углеводном, азотном, витаминном и минеральном обмене организма. К ним относятся ценные сахара (глюкоза, фруктоза) и органические кислоты (прежде всего винная, молочная и яблочная, являющаяся второй по роли в углеводном обмене организма). Минеральные вещества представлены 24 микроэлементами, в том числе марганцем, цинком, рубидием, фтором, ванадием, йодом, титаном, кобальтом, калием, фосфором и др.

Дубильные и красящие вещества красного винограда обладают Р-витаминной активностью, повышают резистентность стенок кровеносных сосудов и вызывают накопление аскорбиновой кислоты в селезенке, печени, надпочечниках и почках. Важным является комплексное воздействие многочисленных ферментов, микроэлементов и витаминов (в частности, витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, пантотеновой кислоты). Дубильные вещества винограда обладают также антирадиационным действием, а пектин способствует выведению из организма радиоактивного стронция. В экспериментах *in vitro* установлено, что разбавленное в 1000 раз красное вино ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности сильнее, чем альфа-токоферол.

Летучие вещества, входящие в состав продуктов переработки винограда (включая эфирные масла, сложные эфиры, альдегиды и ацетали), обладают разнообразными физиологическими эффектами, в том числе по коррекции иммунной системы, нормализации артериального давления крови и тонуса нервной системы (Г. Г. Валуйко, 1990).

В состав винограда и продуктов его переработки входят также полифенолы. В фундаментальном руководстве "Растительные лекарственные средства" (Н. П. Максютин и др., 1985) эти соединения подробно рассматриваются в восьмом и девятом разделах (соответственно). Эти вещества входят в одну из самых многочисленных групп естественных фенольных соединений, объединенных общей структурой С₆ — С₃ — С₆. В нее входят собственно флавоноиды (эуфлавоноиды, в том числе содержащиеся в эноанте катехины, антоцианидины, изофлавоноиды, бифлавоноиды, фуранофлавоноиды и флавоноидные глюкозиды) и нефлавоноиды.

Среди флавоноидов наиболее показательны антоцианы, создающие основу окраски продуктов винограда, а также лейкоантоцианы и катехины разной степени полимеризации. При этом их олигомерные формы определяют как проантоцианидины, а полимерные — как танины. В меньших количествах присутствуют дру-

гие флавоноиды — кверцетин, кемпферол, миритетин и апигенин.

Из фенольных веществ нефлавоноидной группы идентифицированы производные оксикоричной кислоты (транскофейная и транскумаровая кислоты), производное бензойной кислоты — галловая кислота и производное стилибена — ресвератрол.

Известно, что флавоноидные соединения в большем или меньшем количестве содержатся почти во всех растениях. Причем, по мнению ряда исследователей, количество флавоноидов в растениях зависит от освещенности места их произрастания. Флавоноидные красители играют роль фильтров-поглотителей ультрафиолетовых лучей, участвуя в процессе дыхания растений за счет трансформации энергии фотонов и, тем самым, защищая ткани растений от повреждения. В растительных и животных тканях флавоноиды, совместно с аскорбиновой кислотой, участвуют в энзиматических процессах окисления и восстановления (Н. П. Максютин, 1985). Получены многочисленные свидетельства противовоспалительного, спазмолитического, антиоксидантного, противоракового, противоязвенного, ранозаживляющего и других видов действия флавоноидов. Сравнительно низкая токсичность флавоноидных соединений, наряду с их избирательным фармакологическим действием на организм человека, позволяет все шире привлекать эту группу соединений как для создания новых лекарственных препаратов, так и для проявления их влияния в естественных биологически ценных продуктах питания.

Группа высокомолекулярных полифенолов представлена соединениями с исторически сложившимся названием танинов, или дубильные вещества, что обусловлено их свойством превращать сырую шкуру животных в прочную кожу, устойчивую к воздействию влаги и микроорганизмов. Дубильные вещества разделяются на две большие группы — гидролизуемые и концентрированные танины. В первую группу входит галотанин, вторая же образуется при полимеризации катехинов и лейкоантоцианов (то есть флавоноидов), обладающих противоопухолевым действием. Помимо вяжущего и бактерицидного действия танинов, они (в форме своих предшественников — антоцианов) обладают и ингибирующим действием в отношении атеросклероза.

Показано также, что дубильные вещества, как и другие полифенолы, выступают в роли активных антиоксидантов, которые способны гасить цепные свободнорадикальные реакции, снижать активность оксидативных ферментов и уменьшать концентрацию пероксидных липидов в плазме крови.

Последнее свойство, по сути, является одним из главных механизмов лечебно-профилактического действия высокомолекулярных соединений винограда и продуктов его переработки.

Высокая биологическая активность антоцианов винограда нашла подтверждение во Франции и Болгарии, где очищенные антоциановые пигменты винограда в суточной дозе 600 мг успешно применяли при лечении и профилактике атеросклероза сосудов, ретинопатии, сахарного диабета, коронаропатий и кровоизлияний. При терапии кровеносных сосудов суточная доза красного вина составляет 500 мл, что соответствует

примерно 200 мг проантоцианидинов. В 1996 г. в Калифорнийском университете в исследованиях на животных и людях были получены данные о высокой биологической доступности и антиоксидантной активности флавоноидов красного вина, причем было доказано, что антиоксидантная активность никак не зависит от присутствия в вине этилового спирта.

О биологически активном танин-катехиновом продукте из виноградных семян стало известно в 1970 г., когда Бокучава, Валуйко и другие сообщили о разработке способа получения эноанина, содержащего 47,9% свободных катехинов. Аналогичный препарат суммарных проантоцианидинов был создан во Франции Бурзексом, Вейландом и Хередиа, а в 1987 г. профессор Маскулье получил патент США на экстракт, содержащий проантоцианидины с терапевтически эффектом связывания свободных радикалов. На основе патента Маскулье во Франции, США и Италии из виноградных семян производят проантоцианидинсодержащие препараты, поступающие на рынок в качестве пищевых добавок. Среди них следует назвать такие, как “Шестой элемент” (производитель “Цептер Манхеттен групп”, США), “Мега-про” (производитель “Нью-спирит нейчерел”, США), “Антиокс” (производитель “Фармсуитик”, Франция) и процианидин марки CAS 89594-37-2 (производитель фирма “Индена”, Италия).

Препараты на основе проантоцианидинов виноградных семян, обладающие антиоксидантной активностью, в несколько раз превышающую активность витамина Е, находят применение в рационах лечебно-профилактического питания при нарушениях антиоксидантного баланса организма. Перечень патологических состояний и болезней, вызываемых увеличенным содержанием свободных радикалов, достаточно обширен. К ним относятся: атеросклероз, ишемия органов, бронхит, бронхиальная астма, эмфизема, болезнь Паркинсона, ревматизм, сахарный диабет, нарушения обмена катехоламинов, стресс, аллергия, гипоксия, лучевая болезнь, отравления, нарушения обмена веществ, онкологические заболевания, иммунная недостаточность, процесс старения организма, мутации генома и другие.

Институтом винограда и вина “Магарач” (г. Ялта) разработан и производится из кожицы и семян винограда сорта “Каберне-Совиньон” отечественный препарат проантоцианидинов — пищевой концентрат полифенолов винограда “эноант” (ТУУ 00334830.018-99). По токсико-химическим и микробиологическим показателям эноант соответствует требованиям безопасности, установленным ГОСТ 12.1.004, ГОСТ 12.3.002 и ГОСТ 5964. Эноант допущен к применению гигиеническим заключением Республиканской СЭС Автономной Республики Крым № 994 от 23.11.1999 г. В эноанте содержание общих фенольных веществ винограда составляет 18±Q20 г/дм³, а красящих веществ — 3±Q5 г/дм³. Фенольные соединения представлены веществами группы C₆ — C₃ — C₆, включающими катехины, лейкоантоцианы, антоцианы и другие флавоноиды. В составе общих фенольных соединений эноанта большая часть представлена лейкоантоцианами. Среди лейкоантоцианов можно выделить лейкопеларгонидин, лейкоцианидин и лейкодельфинидин разной степени полимеризации. Антоцианы представлены в основном моногликозидами мальвидина, пеоцидина, дельфинидина, цианидина, петунидина и их ацили-

рованными производными. Среди других флавоноидов присутствуют кверцетин и рутин. Из полифенолов винограда, не относящихся к флавоноидам, но также обладающих биологически активными свойствами, можно указать на стильбены (ресвератрол), галловую и синаповую кислоты. Наряду с полифенолами винограда в эноанте содержатся фосфолипиды (лецитин), витамины и разнообразные микроэлементы (до 24 наименований).

Первые клинические исследования влияния эноанта на пациентов были проведены Р. Е. Веремьевой (1994) на кафедре педиатрии ФУВ Крымского медицинского университета им. С. И. Георгиевского. Эноант был использован в составе лечебной диеты при комплексной терапии детей, страдающих рецидивирующим бронхитом, для коррекции микробиологических нарушений (дисбактериоза) в кишечнике пациентов. При исследовании было учтено, что в соответствии с потребностями (Л. С. Припутина и др., 1990; Н. Швед, О. Яценко, 1996; В. П. Нужный, 1996) суточная профилактическая доза полифенолов винограда составляет 50 мг для детей и 150 мг для взрослых; суточная лечебная доза для детей составляет 250–300 мг и для взрослых — 400–450 мг. Таким образом, применявшаяся лечебная доза составляла 20 мл эноанта в сутки, в три приема по 7 мл, за 30 минут перед едой. Курс лечения длился 15 дней. Исследование было проведено в группе 20 детей, страдающих рецидивирующим хроническим бронхитом (в периоде ремиссии), ассоциированным с дисбактериозом кишечника. Было установлено отсутствие каких-либо побочных реакций эноанта. Самочувствие и состояние детей неуклонно улучшались по мере проведения курса лечения. Уже к 7–10 дням лечения у 60% детей имела место положительная динамика со стороны диспептических и болевых проявлений дисбактериального синдрома. Одновременно с этим наблюдалось статистически достоверное увеличение общего количества кишечной палочки на 18,9% ($P < 0,001$). Нормализующее действие на микрофлору проявилось также в ингибировании кокковой флоры и грибов при одновременном увеличении *B. bifidum*. В целом же полная нормализация микробиоценоза произошла у 80% больных.

Таким образом, эноант представляет собой не только препарат с высоким содержанием многих биологически ценных, лечебных соединений, но и является комплексом этих соединений, состав которого (наличие тех или иных соединений и их концентрация) подобен естественному составу виноградной ягоды, что обеспечивает наличие мощных положительных эффектов при ничтожном минимуме нежелательных побочных эффектов. Благодаря тому, что эноант является пищевым концентратом винограда, он не имеет противопоказаний к применению, за исключением индивидуальной аллергии к винограду или непереносимости винограда и продуктов его переработки. Последнее выгодно отличает эноант от указанных выше пищевых добавок. Главным же является то, что эноант потенциально обладает способностью осуществлять многопараметрическую оптимизацию основных обменных, функциональных и структурных компонентов организма, т. е. осуществлять именно то действие, которое будет наиболее успешным с точки зрения положений вышеупомянутой теории общих систем (Гиг Дж., Ван; 1981).

Все сказанное выше подтверждает обоснованность представленного выше нашего вывода о целесообразности оптимизации комплексных курортных технологий путем включения в них, наряду с климатическими и преформированными физическими факторами, и биологически активных веществ винограда в форме пищевого концентрата “эноант”.

При этом имеется в виду не только усиление лечебных эффектов в отношении основного заболевания, но и коррекция факторов риска развития других заболеваний и повышение резервов адаптационных и защитно-компенсаторных механизмов, включая стресс-лимитирующие, цитопротекторные, антитоксические, антиоксидантные и, в целом, антирадикальные влияния, а также и повышение эффективности функций нейроэндокринно-пептидных регуляторных систем.

Учитывая комплексность потенциального оптимизирующего действия полифенолов винограда, показанными для применения эноанта нами были определены следующие заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, профильные для здравниц Ялты (вне стадии обострения или нестабильного течения и без выраженных дыхательной и сердечной недостаточности):

- Заболевания верхних дыхательных путей (ринит, синусит, фарингит, аденоиды),
- Заболевания нижних дыхательных путей и легких (бронхит, эмфизема, астма, бронхоэктаз, пневмокониоз),
- Хронические ревматические болезни сердца,
- Заболевания с повышением давления артериальной крови (гипертензия, гипертоническая болезнь),
- Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая ишемическая болезнь сердца),
- Болезни артерий, артериол и капилляров (атеросклероз, другие заболевания периферических сосудов).

Завершая наше сообщение, мы с удовлетворением адресуем читателя к результатам уже проведенных экспериментальных и клинических наблюдений фактического действия эноанта, представленным в других сообщениях данной конференции и подтверждающих правомерность сформулированных нами методологических основ оптимизации лечебных и оздоровительных курортных технологий с использованием пищевого концентрата полифенолов винограда эноант.

Литература

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.; 1978.
2. Боголюбов В. М., Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия. — М. — С.-Петербург; 1996, 1997, 1998.
3. Богданов Н. Н., Безрученко С. В., Богданов А. Н. Молекулярные и субмолекулярные звенья механизма действия климато-бальнео-физиотерапевтических факторов. // Вестн. Физиотер. Курортологии. — 1996. — № 4. — С. 3–6.
4. Богданов А. Н., Богданов Н. Н., Мешков В. В. Новые аспекты и методы лечения и профилактики пептических язв. — Ялта — Симферополь; 1997.
5. Богданов Н. Н., Бокша В. Г., Мешков В. В.,

Мизин В. И. Фундаментальные и прикладные аспекты современной курортологии и физиотерапии. — Ялта — Симферополь; 1998.

6. Гиг Дж, Ван. Прикладная общая теория систем. В 2-х книгах Т. 2. Пер. С англ. — М.: Мир, 1981. — 733 с.

7. Дильман В. В. Большие биологические часы. — Л.; 1981.

8. Кенц В. В., Горячая В. М. Патогенетические принципы лечебной физкультуры. // Курортология и физиотерапия. Республ. Межвед. Сборник. — Киев: Здоров'я, 1991. — № 24. — С. 7-10.

9. Курортология и физиотерапия. Руководство. Под ред. Боголюбова В. М. — М.; 1985.

10. Мизин В. И., Троценко Б. В., Богданов Н. Н. Синергетические аспекты некоторых медицинских проблем. — Симферополь; деп. В УКРИНТЭИ, № 1762 — Ук — 92,

29.10.92. — 1992. — 205 с.

11. Непарентеральные и комбинированные методы лечения даларгином. Под ред. Богданова Н. Н. Учебно-методическое пособие. — Ялта — Симферополь; 1997.

12. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. Пер. С англ. Ред. Ю. А. Чизмаджев — М.: Мир, 1979. — 512 с.

13. Павлов И. П. Лекции о работе главных пищеварительных желез.: Полное собр. Соч. — М. — Л.: Изд-во АН СССР; 1951. — Т 2, - кн. 2. — 1952. — Т 6.

14. Сеченов И. М. Избранные произведения. — М.; 1952. — 457 с.

15. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции. — Л.; 1985.

16. Улащик В. С. Очерки общей физиотерапии. — Минск; 1994.

*О. И. Тимченко, Н. В. Брезницкая,
М. Понхальская, В. И. Мизин, В. А. Загоруйко, Ю. А. Огай*

“ЭНОАНТ” В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Среда обитания человека в последнее время подвергается все большему загрязнению мутагенами физического, химического и биологического происхождения. Достаточно сказать, что мутагенами являются свыше 16% выбросов в атмосферу из стационарных источников, примерно такое же количество поступает из передвижных, т. е. автотранспорта. Около 70% населения Украины используют питьевую воду из реки Днепр, качество которой ухудшается. Жилища насыщены полимерными материалами. Большая часть населения в силу различных причин испытывает хронический стресс, а гормональный дисбаланс, им вызываемый, в свою очередь, служит источником мутагенной опасности (16).

Одним из последствий давления мутагенов среды являются раннее прерывание беременности (спонтанные аборт). По разным оценкам, до 70% спонтанных абортов первого триместра происходит в результате возникновения геномных мутаций *de novo* (10, 11). Необходимо также указать, что по данным Министёрства здравоохранения ежегодно в Украине рождается свыше 12 тыс. детей с врожденными пороками развития, при этом половина из них может быть следствием тератогенеза (19).

Имеются также данные об отрицательном влиянии на здоровье человека мутаций, возникающих в соматических клетках. Они являются причиной преждевременного старения организма (33). Существуют многочисленные доказательства причинной связи между хромосомными абберациями и канцерогенезом (27). Известны заболевания (анемия Фанкони, синдромы Блума, Луи-Бар и др.), при которых наблюдаются значительное увеличение уровней спонтанного мутирования в соматических клетках (по сравнению со среднепопуляционными значениями) и повышенная чувствительность к действию мутагенов.

Столь значительные моральные и экономические потери, возникающие вследствие мутагенеза, требуют использования всех возможных путей профилактики спонтанного и индуцированного мутагенеза. Самым эффек-

тивным путем является предотвращение поступления мутагенов в среду. К сожалению, пока не приходится ожидать замены промышленных технологий более совершенными. Кроме того, существуют факторы, мутагенное влияние которых нельзя устранить.

К числу таких относится неионизирующая радиация, психологический стресс, вызываемый различными, в т. ч. и социальными, причинами, некоторые лекарственные препараты. В этих случаях необходим другой путь профилактики, заключающийся в повышении устойчивости организма к мутагенному воздействию, в т. ч. применение антимуtagenных препаратов. В этой связи возникает задача — изыскание антимуtagenных и способов их профилактического применения (6).

Антимутагенез имеет общебиологическую природу. Это явление впервые обнаружено в 50-х годах, когда была показана способность пуриновых нуклеотидов снижать спонтанное и индуцированное мутирование в экспериментах с *E. coli* (4, 28). На сегодня снижение индукции мутаций различного вида при использовании антимуtagenных обнаружено практически во всех таксонометрических группах, в половых и соматических клетках высших организмов (6).

Было предпринято несколько достаточно удачных попыток систематизировать антимуtagenны в зависимости от пути реализации антимуtagenного действия (6,9). Во всех имеющихся классификациях особое место уделяют веществам, способным нейтрализовать кислородные радикалы, т. е. антиоксидантам.

В последнее время все чаще используют в качестве препаратов антимуtagenного действия соединения природного происхождения, к которым относятся полифенолы. В эту группу соединений входят флавоноиды, танины, катехины и другие циклические спирты, в молекуле которых имеется бензольное кольцо с одной или несколькими гидроксильными группами (6). Многие полифенолы обладают антиоксидантной активностью. В то же время они характеризуются и прооксидантной активнос-

тью (22), поэтому при исследованиях, в зависимости от дозы, могут проявлять как антимуtagenные, так мутагенные и комутагенные свойства.

Полифенолы содержатся в винограде. Лечебно-профилактические свойства, присущие винограду и продуктам его переработки, которые используются в комплексном лечении и профилактике дистрофий, анемий, хронических, в т. ч. инфекционных, заболеваний давно известны.

Учитывая вышеизложенное, первая задача нашей работы заключалась в исследовании цитогенетического действия препарата "эноант", приготовленного из кожицы и семян винограда сорта "Каберне-Совиньон".

В качестве тест-объекта была избрана печень грызунов. Митотический индекс в печени составляет 0,01–0,02% (13). Это означает, что деление клетки печени взрослого животного происходит приблизительно в 100 раз реже, чем клетки костного мозга. В то же время, будучи стимулирована к размножению частичной гепатэктомией, печень активно регенерирует. Это позволяет наблюдать деление клеток и оценивать состояние их хромосомного аппарата. Клетки паренхимы печени синхронизированы и находятся, в основном, в фазе G_0 клеточного цикла (14). Печень — удобный тест-объект для изучения процесса антимутагенеза, так как в отличие, например, от костного мозга имеет более высокий спонтанный уровень клеток с абберациями хромосом, к тому же накапливающийся по мере старения животных (12, 8, 21).

Эксперимент проведен на нелинейных крысах-самцах 3 месячного возраста, находящихся на обычном рационе вивария. Условия содержания (световой режим, микроклимат), сроки пребывания в виварии опытных и контрольных животных были одинаковы.

Препарат растворяли в кипяченой воде и вводили при помощи канюли *per os* дважды, из расчета суточной дозы 0,12; 0,25 мг/кг веса животного ежедневно в течение 30 суток два раза в день, из расчета суточной дозы 0,52 мг/кг веса животного ежедневно в течение 15 и 30 суток. Выбор доз и схемы введения были обусловлены предыдущими клиническими исследованиями "Эноанта" в профилактике и лечении больных с бронхо-легочной патологией (2). Выбор продолжительности введения обусловлен особенностями накопления абберантных клеток в печени крыс (8, 12). Контрольным животным вводили кипяченую воду в объеме, равном объему препарата, в течение сроков, соответствующих введению препарата.

После прекращения введения препарата у крыс под эфирным наркозом удаляли $2/3$ печени, что стимулировало клетки оставшейся части органа к размножению (25). Животных забивали растяжением через 30 часов после операции в период максимума первых митозов гепатоцитов (20). Каудальную долю печени фиксировали в формалине. На гистологических срезах толщиной 7–8 мк (каждый 5-й срез), окрашенных по Фельгену (24), проводили цитогенетический анализ гепатоцитов в первом делении. В зашифрованных препаратах учитывали число клеток с абберациями хромосом (фрагменты, мосты) среди 100 гепатоцитов крыс в стадии поздней анафазы и ранней телофазы.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что уровень цитогенетических повреждений в клетках печени крыс в начале эксперимента соответствовал их календарному возрасту. На 15-е сутки отмечалась лишь

тенденция к увеличению частоты абберантных клеток у контрольных животных, тогда как к 30-м суткам частота абберантных клеток достоверно увеличилась в 1,4 раза.

После введения препарата животным в дозах 0,12; 0,25 мг/кг веса на 30-е сутки эксперимента частота абберантных клеток не отличалась от контроля (табл. 1). В то же время препарат, в дозе 0,52 мг/кг веса при той же продолжительности введения уменьшает частоту клеток с абберациями хромосом в 1,8 раза. При этом следует обратить внимание на то, что препарат снижает частоту абберантных гепатоцитов ниже контрольного значения, полученного в начале эксперимента. Отмеченное снижение числа клеток с абберациями хромосом ниже уровня контроля в начале эксперимента находится в согласии с открытием Гаркави Л. Х., Квакиной Е. Б., Уколовой М. А. о механизмах адаптационного процесса (3). Проведенные исследования показали, что выраженность антимутагенного эффекта зависит не только от величины дозы препарата, но и от продолжительности введения.

Наблюдаемое снижение частоты абберантных клеток может наступить вследствие усиления репарации ДНК (26) и/или элиминации клеток с поврежденными хромосомами. Выяснение количественного вклада этих процессов в обнаруженное снижение требует специальных исследований.

Вторая задача нашей работы заключалась в применении "эноанта" для коррекции клинического состояния больных с генетической патологией (синдромом MELAS).

Одной из форм патологии, вызванных генетическими изменениями в митохондриях, является синдром MELAS (сокращенное название от английских слов Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes, т.е. митохондриальная энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды). Указанный синдром был признан отдельной нозологической формой в 1984 г., когда его идентифицировали Pavlakis S. G. и др. (31), установив причину болезни — изменение митохондриальной ДНК, которое может передаваться по наследству от матери. Его эпидемиология трудна для изучения. Среди генетиков преобладает мнение, что число пациентов с нарушенными митохондриями может быть большим, хотя в случаях, при которых соотношение измененных и нормальных митондрий невелико, клинические проявления болезни не возникают (23, 33). Поэтому в свете вероятного распространения мутаций в популяции и значительных трудностей в их диагностике представляется статистически правдоподобным, что число больных больше, чем число пациентов с установленным диагнозом. Например, представленный ниже клинический случай пациентки К. С. есть первый (1996 г.), но не последний случай установления в Польше диагноза синдрома MELAS (29, 30). В настоящее время диагностировано уже более 30 больных.

Главной причиной трудностей в диагностике синдрома MELAS является то, что клинический образ болезни у каждого больного достаточно индивидуален и не постоянен, то есть одна и та же патогенетическая ситуация может вызвать у разных пациентов совершенно разные симптомы, тогда как одинаковые клинические проявления могут быть следствием разных мутаций (31, 32).

Трудности диагностики обусловлены также тем, что отсутствуют патогномичные симптомы. Патогно-

Таблица 1

Частота aberrантных гепатоцитов при введении препарата "Эноант" в разной дозе в течение 30 суток крысам-самцам 3-месячного возраста

№	Группа	Продолжительность эксперимента, сутки	Доза, мг/кг веса	Число крыс	Число анателлофаз	Абберантные клетки, %	P
1.	Контроль вивария	—	—	10	100	7,0±0,6	—
2.	Контроль	15	—	9	900	8,0±0,6	>0,1 1-3
3.	Контроль	30	—	10	1000	9,6±0,4	>0,01 1-3
4.	Опыт	15	0,52	9	900	8,0±0,4	>0,1 2-4
5.	Опыт	30	0,12	9	900	8,6±0,5	>0,1 3-5
6.	Опыт	30	0,25	10	1000	8,4±0,6	>0,1 3-6
7.	Опыт	30	0,52	10	1000	5,3±0,2	<0,001 3-7

моничным являются скорее двухфазный характер развития нарушений и специфика комбинации разнородных симптомов. Pavlakis и др. (31) рекомендуют проведение диагностики синдрома MELAS в каждом случае инсульта неустановленной этиологии у пациента моложе 40 лет или даже у более старших тогда, когда неврологические проявления самопроизвольно и относительно быстро уменьшаются, а эпизоды повторяются неоднократно.

Клинический диагноз синдрома MELAS обосновывается молочнокислым ацидозом и/или наличием так называемых рваных волокон в биопсии мышечной ткани, наличием повторных инсультоподобных приступов (с проявлением острых неврологических симптомов, исчезающих в течение относительно короткого отрезка времени), заторможенностью и/или эпилептическими припадками. Помимо этих "постоянных" клинических симптомов, выявляются повторяющиеся головные боли, рвота, афазия, снижение (отсутствие) толерантности к физической нагрузке, нарушения мотивационно-эмоциональные и достаточно специфические нарушения зрения и слуха типа центральных. Главной причиной этих нарушений является поражение тканей вследствие дефицита АТФ в клетках, вызванного ослабленной функцией митохондрий, при этом наиболее чувствительными к этим нарушениям являются нервная и мышечная ткани. В мозгу возникает губчатое вырождение нервной ткани подкорковых структур, тогда как дегенерация и даже гибель отдельных нейронов возникает спорадически в любом месте нервной системы — как в периферической, так и в центральной части. Оптические нервы особенно чувствительны к негативному влиянию митохондриальных кризисов, хотя причины этого явления пока неизвестны.

Полученные ранее данные экспериментальных исследований послужили основанием для применения "Эноанта" в клинике генетических болезней. Представляем описание первого клинического случая лечения синдрома MELAS с использованием "Эноанта", проведенного в Краковском Реабилитационном Центре под руководством профессора М. Понхальской (M. Pachalska).

Больная К. С., проживающая в г. Кельце (Польша), 22 лет, развивалась нормально до 15 года жизни, в школе была отличницей. В 1994 г. была направлена в специализированный неврологический центр по поводу острой головной боли невыясненной этиологии, слабости, тошноты и рвоты, регулярных эпилептиформных припадков и периодического подъема температуры до 39°C неясного происхождения. В 1996 г. появились и инсультоподобные эпизоды с сопутствующими эпилептическими припадками, гемипарез и слабо выраженный левосторонний гемипарез. Постепенно нарастали нарушения эмоционального статуса и интеллекта, появились центральные нарушения слуха и зрения. Пациентка была неоднократно госпитализирована, в т. ч. в отделе медицинской реабилитации Краковского Реабилитационного Центра, где в сентябре 1998 г., при сотрудничестве с доктором Salvatore Di Mauro из Колумбийской университета (США), одного из первооткрывателей синдрома MELAS, был лабораторно подтвержден клинический диагноз данного синдрома, поставленный пациентке профессором М. Понхальской в 1996 г.

Представляем клинические и параклинические параметры заболевания пациентки К.С., характерные для синдрома MELAS (23, 29–32). В радиологических исследованиях мозга пациентки выявлен кальциноз ствольных ядер, который начался в области бледного ядра еще в 1995 г. Магниторезонансные исследования, проводившиеся в течение последующих лет, выявляли рассеянные мелкие очаги, особенно в тыльной части теменных долей и в затылочных долях, при этом установлено минимальное повреждение белого вещества. Следует подчеркнуть, что области выявленных нарушений не совпадают с областями кровоснабжения отдельных мозговых артерий, что указывает на не сосудистый характер патологических изменений. В магниторезонансных исследованиях в декабре 1999 г., по сравнению с аналогичным исследованием в декабре 1998 г., установлено увеличение объемов мозга с явлениями кальциноза и прогрессирование процессов демиелинизации и уменьшения объемов корково-подкор-

ковых мозговых структур. В настоящее время проявляются все новые небольшие очаги нарушений структуры (видимые пока только в режиме FLAIR).

В лабораторных исследованиях спинномозговой жидкости обнаруживался выраженный молочнокислый ацидоз (64,7 мг/л при норме < 9 мг/л). Биопсия ткани мозга, выполненная в мае 1998 г. в другом медицинском центре, где был выставлен неподтвержденный диагноз опухоли мозга, выявила в правой теменной доле губчатую дегенерацию белого и серого вещества.

Главной жалобой пациентки и ее семьи являются многочисленные инсультоподобные эпизоды (более 20 эпизодов до осени 2000 г.). Пациентка тяжело переносит также epileptические припадки миоклонического характера, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и менструального цикла, прогрессирующее ухудшение слуха и зрения. Нейропсихологические и нейролингвистические исследования выявляют у пациентки многочисленные нарушения — заторможенность, афазию, агнозию и apraxию, негативные изменения личности (повышенную чувствительность, дизадаптацию, страх, депрессивные состояния, прогрессирующие параноидальные проявления и деперсонализацию), а также различные нарушения поведения. В последнее время выявлены признаки кардиомиопатии, прогрессирующей центральной глухоты и центральной слепоты. Длительность инсультоподобных эпизодов, т. е. период от появления продромальных симптомов и до обратного развития наиболее тяжелых симптомов, ранее достигала 10–15 дней, а в последнее время сократилась до 6–12 часов.

С начала 2000 г., несмотря на продолжающееся развитие болезни, по данным магнито-резонансных исследований, у пациентки наблюдается определенное улучшение, в том числе не было ни одного полномасштабного митохондриального кризиса. Факт этот объясняется, вероятно, применением адекватного фармакотерапевтического лечения (Супер коэнзим Q 10, L-карнитин, нейротоп, дополнительное лечение антиоксидантами и биофлавоноидами — согласно рекомендаций (23, 32) - и АТФ в глазных каплях в период митохондриального кризиса), а также специально разработанной для пациентки программы нейрореабилитации и диеты.

Проведенные летом 2000 г. эксперименты, выявившие антимуtagenный эффект “эноанта”, позволили нам начать в октябре 2000 г. пробный курс терапии пациентки К. С. путем включения “эноанта” в состав ее диеты. “Эноант” применяется в суточной дозе 0,25 мл/кг, разделенной равномерно на три приема, за полчаса до еды.

С момента начала приема “эноанта” и до настоящего времени (сообщение подготовлено 15 декабря 2000 г.) пациентка чувствует себя значительно лучше: изменения слуха и зрения не прогрессируют, исчезли заторможенность и страх, полностью прекратились инсультоподобные эпизоды (которые ранее случались до 2 раз в месяц).

Морфофункциональные механизмы такого улучшения состояния пациентки будут исследованы и прояснены в ходе последующих плановых комплексных обследований, однако биохимические аспекты такого эффекта “эноанта” вполне ясны и обусловлены известными свойствами веществ, входящих в его состав (9, 17). Более мощный лечебный эффект “эноанта” по сравнению с применявшимися ранее в составе диеты анти-

оксидантами и биофлавоноидами обусловлен, по-видимому, более высокой активностью и широким разнообразием состава нативных полифенолов, а также широким присутствием в “эноанте” и других биологически ценных веществ винограда.

Существует мнение, что нельзя ставить вопрос о широком использовании антимуtagenных средств до выяснения последствий такого применения для эволюции человека (15). Однако антимутагены, полностью подавляющие процесс спонтанного мутирования, неизвестны. Вместе с тем, есть достаточные основания рассматривать антимутагенез как генетический процесс, предназначенный для обеспечения целостности и стабильности генетического материала, который имеется у всех живых организмов и эволюционно закреплен в определенных структурах (5). Поэтому применение антимуtagenных препаратов в определенных группах лиц, контактирующих с мутагенами, можно считать оправданным (1, 18, 34). Это может касаться и населения, проживающего в зонах экологического бедствия.

Результаты, полученные при выполнении экспериментов по изучению цитогенетического действия “эноанта” (снижение частоты aberrантных гепатоцитов) и первого клинического опыта применения “эноанта” для коррекции состояния пациентки с генетически обусловленным нарушением митохондриального энергообмена и внутриклеточного обмена веществ (синдромом MELAS), заслуживают дальнейшего изучения. Величина цитогенетического эффекта, природное происхождение препарата и отсутствие токсических свойств позволяют предложить его для применения в условиях естественного старения и повышения общей резистентности организма.

Список литературы

1. Бобылева Л. А., Чопикашвили Л. В., Алехина Н. И., Засухина Г. Д. Модификация аскорбиновой кислотой спонтанного и индуцированного уровнем ХА и СХО в лимфоцитах рабочих, контактирующих с солями молибдена // Генетика. — 1993. — Т. 29, №3. С. 430–434.
2. Веремьева Р. Е. Методика применения пищевого концентрата полифенолов винограда “эноант”. ТУУ 00334830.002–96. — Симферополь, 1998. — 3 с.
3. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского ун-та. — 1990. 223 с.
4. Гончарова Р. И., Левина А. Б. Антимуtagenное действие некоторых лекарственных препаратов фенотиазинового ряда // Всес. конф. “Актуальные пробл. оценки фарм. актив. хим. соед.” Ч.1, 1981. — Ногинск, 1981. — С. 96–97.
5. Гончарова Р. И. Антимутагенез как генетический процесс // Вестник РАМН. — 1993. — №1. — С. 26–34.
6. Дурнев А. Д., Середеня С. Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). — М.: Медицина, 1998. — 328 с.
7. Засухина Г. Д., Васильева И. М., Колонина И. В. и др. Рекомбинантный интерферон эффективно защищает ДНК клетки от действия мутагенов // Докл АН СССР. — 1987. — №2. — С. 485–487.
8. Кертис Г. Дж. Восстановление хромосом млекопитающих от радиационных повреждений // Восстанов-

ление и репаративные механизмы в радиобиологии. — М.: Атомиздат. — 1972. — С.131–150.

9. Крулякова К. Е., Шишкина Л. Н. Общие представления о механизме действия антиоксидантов. В сб.: “Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*”. — Москва: Наука, 1992. — С. 5–8.

10. Кобринский Б. А. Принцип формирования интегральной оценки генетической опасности// Мутагены и канцерогены окружающей среды и наследственности человека. — 1994. — Ч.1. — С. 124–146.

11. Кулешов Н. П. Частота возникновения и судьба хромосомных аномалий у человека: Автореф. дис... д. м. н. — М., 1979. — 42 с.

12. Кузнецова С. М., Зарицкая М. Ю. Хромосомы. Старение. Долголетие // Цитология и генетика. — 1986. — Т.20, N 4. — С. 304–312.

13. Лиознер Л. Д., Сидорова В. Ф. К вопросу о физиологической регенерации печени млекопитающих // Бюлл. Эксп. биологии и медицины. — 1959. — Т.61, №2. — С. 93–96.

14. Митрофанов Ю. А., Олимпиев Г. С. Индуцированный мутационный процесс у эукариот (механизмы мутагенеза). — М.: Наука. — 1980. — 263 с.

15. Мутагенез при действии физических факторов. — М.: Наука. — 1980. — 223 с.

16. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 1998 році. / Міністерство охорони навколишнього природного середовища та ядерної безпеки України. — Київ, 1999. — 161 с.

17. Огай Ю. А., Загоруйко В. А., Богдельников И. В., Богданов Н. Н., Веремьева Р. Е., Мизин В. И. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина.// “Магарач” Виноградарство и виноделие. — 2000. — № 4. — С. 25–26.

18. Пересадин Н. А., Фролов В. М., Пинский Л. Л. Коррекция антиоксидантами цитогенетических нарушений при вирусном гепатите // Вр. дело. 1995, — №1—2. — С. 76–79.

19. Руководство по изучению генетических эффектов в популяциях. — Женева: ВОЗ, 1989. — 121 с.

20. Сидорова В. Ф., Рябинина З. А., Лейкина Е. М. Регенерация печени у млекопитающих. — Л.: Медицина. — 1966. — 204с.

21. Экспериментальное обнаружение границы между периодами G₀ и G₁ у клеток регенерирующей печени крыс/ О. В. Малиновский, Н. Я. Михайлова, Н.

Я. Сигалева, Т. А. Мейкина //Цитология. — 1973. — Т.15, №8. — С. 1048–1061.

22. Cao G., Sofic E., Prior K. L. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships//Free Rad. Biol. Med. — 1997. — Vol. 22. — p. 749–760.

23. DiMauro S., Bonilla E., Davidson M. et al. Mitochondria in neuromuskular disorders.// Biochemica et Biophysica Acta. — 1998. — 1366. — pp. 199–210.

24. Feulgen K., Rossenbeck H. Mikroskopisch-chemische nachwies tiner nucleinsare vom Typus Thymusnucleinsare und die darauf behende elective Farbung von Zell - Kerner in mikroskopischen Preparaten // Z.Phys. Chem. — 1924. — №135. — S. 203–248.

25. Higgins G. N., Andersen K. M. Experimental pathology of the liver.1.Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal //Arch. Pathology. — 1931. — №12. p. 186–202.

26. Johnston J. D., Jamieson G. G., Wright S. Reproductive and developmental hazards and employment policies //Brit. J/Ind. Med. —1992. — Vol.49. — P. 85–94.

27. Mitelman F., Kaneko Y., Trent J. Report of the committee on chromosome changes in neoplasia// Cytogenet. and Cell Genet. — 1991. — Vol. 58 — P. 1053–1079.

28. Novick A. Mutagens and antimutagens// Brookhaven symp. Biol. — 1957. — №8. — P. 201–215.

29. Pachalska M. Afaziologia. — Krakow-Warszawa: PWN, 1999.

30. Pachalska M., MacQueen B.D., Tlokinski W. Charakterystyka afazji w przebiegu choroby mitochondrialnej (zespol MELAS).//Neurologia i Neurochirurgia Polska. — 1999. — Supl. 3. — p. 212.

31. Pavlakis S. G., Phillips P. C., DiMauro S. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome.// Ann. Neurol. — 1984. — 16. — pp. 481–488.

32. Vilarhino L., Santorelli F. M., Coelho I., Rodrigues L. Et al. The mitochondrial DNA A3243G mutation in Portugal: clinical and molecular studies in 5 families.// J. Neurol. Sci. — 1999. — 163. — pp. 168—174.

33. Rattan S.I.S. DNA damage and repair during cellular aging // Int. Rev. Cytol. — 1989. — Vol. 116. — P. 47—88.

34. Sram R. Y., Dobias L., Pastorkova A., et al. Effect of ascorbinic acid prophylaxis on the frequency of chromosome aberrations in the peripheral lymphocytes of coal tar workers //Mut. Res. — 1983. — Vol.120, №2. — P. 181–186.

В. М. Монченко, Н. Н. Богданов, А. Н. Богданов

ЭФФЕРЕНТНЫЙ И ЭНТЕРОПРОТЕКТИВНЫЙ АСПЕКТ ДЕЙСТВИЯ ЭНОАНТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ)

Прежде чем приступить к изложению результатов данного раздела исследований, предусмотренного специально запланированными экспериментами, считаем необходимым хотя бы вкратце коснуться предисстории проблемы в целом.

В сентябре прошлого года к нам в ДП “Ялтакурорт” поступило предложение от инициативной группы в составе работников Института винограда и вина

“Магарач” профессора В. А. Загоруйко и к. т. н. О. А. Огая (создателей пищевого концентрата полифенолов винограда “эноант”) и к. м. н. В. И. Мизина о выполнении совместных работ по “Изучению эффективности применения эноанта в лечении хронических заболеваний кардиореспираторной системы в условиях санатория”.

Оно, это предложение, нас крайне заинтересова-

ло, поскольку с немалой долей уверенности позволяло рассчитывать на создание нового, оригинального, адекватного и условиям и задачам курорта и возможно уникального способа коррекции различных и весьма распространенных у больных, показанных для лечения на Южном берегу Крыма, патологических синдромов, а также имеющихся у них многочисленных факторов риска. Принципиальная договоренность сторон, как и необходимость включения в работу Крымского медуниверситета в качестве соисполнителя по части клинической апробации, состоялись, после чего было поручено научным руководителям работы проф. Н. Н. Богданову и к. м. н. В. И. Мизину подготовить необходимый пакет документов (программу научной работы, развернутые тематические карты с системой критериальных оценок и "Учебно-методическое пособие по применению пищевого концентрата полифенолов винограда "эноант" при лечении и профилактике заболеваний органов дыхательной и сердечно-сосудистой системы", т. е. по дозировке, технологии практического применения и т. д.), что и было сделано, а затем подвергнуто тщательному обсуждению и анализу совместно с главными врачами здравниц, избранных с их согласия в качестве баз апробации.

В ходе неоднократных дискуссий, несмотря на убедительность и безусловность высокопозитивных пионерских данных о первом клиническом применении эноанта для коррекции дисбактериоза у детей, проведенных И. В. Богадельниковым и Р. Е. Веремьевой, прозвучала почти единодушно мысль о некорректности простого переноса первого позитивного опыта применения в новые санаторно-курортные условия и на другие, к тому же взрослые, контингенты. Нельзя, однако, не заметить, что эноант производится как пищевой концентрат по утвержденной технологии из выжимки красных сортов винограда "Каберне-Совиньон", которая изобилует естественными компонентами, начиная от витаминов, макро- и микроэлементов и завершая полифенолами, многообразное биологически активное действие которых, и прежде всего их мощное антиоксидантное действие, ныне общеизвестны. Более того, отмеченное обстоятельство послужило основанием для разработки зарубежными фирмами, с последующей поставкой и продажей в России и Украине, многочисленных пищевых добавок, содержащих в том числе и извлекаемые из винограда полифенольные соединения, включаемые в эти добавки для повышения защиты клеток от повреждения и профилактики старения.

И все же, как нам представлялось, апробации эноанта следовало предпослать и экспериментальные данные о присущих именно ему биологических эффектах, уточненные установки и научно обоснованные регламентации относительно доз, методик применения, показаний, возможности их сочетания и комбинации с другими, как естественно обусловленными, так и специально назначаемыми санаторно-курортными технологиями.

Вся эта совокупность вопросов и была поставлена вначале перед авторами продукта, а затем, ввиду неизбежного отсутствия полноты ответов, и перед научным руководством предлагаемой программы

По ряду практических важных для начала апробации вопросов, и прежде всего по части уточнения

методик применения и дозировок, приемлемые ответы хотя и были найдены, однако были необходимы и специальные изыскания относительно свойств данного концентрата.

Этому способствовало начатое в инициативном порядке Н. Н. Богдановым и А. Н. Богдановым, с участием В. В. Мешкова, специальное поисковое, не предусматривавшееся программой, экспериментальное исследование. Кстати, отмечу, что непосредственным поводом для проведения этих предваривших работу экспериментов явилось то, что содержание полифенолов винограда в использованном Р. Е. Веремьевой в ее первом пионерском исследовании концентрате было несколько меньшим (15 мг/л), чем в предложенном для апробации в санаторно-курортных условиях пищевом концентрате, выполненном согласно ТУУ 00334830.018-99, где массовая доля сухих веществ составила не менее 30, массовая концентрация фенольных веществ 18-20 г/дм³ и массовая концентрация красящих веществ 3-5 г/дм³.

Так, в процессе подготовки к клинической апробации пищевого концентрата "эноант", предлагаемого к использованию в качестве элемента пищевого рациона, по существу сложилась большая комплексная научная программа, включающая не только санаторно-курортный этап, но и предваривший и дополнивший его экспериментальный раздел.

Должное его выполнение позволит, как мы полагаем, не только объективно подтвердить наличие у эноанта свойств и эффектов, присущих содержащимся в нем многочисленным микронутриентам, макро- и микроэлементам и другим биологически активным веществам (БАВ), но, может быть, будет способствовать выявлению новых, и доказать как лечебно-восстановительную, так и превентивную способность конденсата, определив для проявления таковой необходимые условия и требования.

Как следует из уже состоявшихся сообщений, избранный подход оказался именно таким, какой необходим, чтобы обеспечить доказательность искомым исследований.

Один из фрагментов этих исследований и представлен в настоящем сообщении.

Целью данного раздела работы явилось исследование энтероцитопротективных свойств эноанта, а также других, возможно, присущих ему эффектов, которые проявят себя при экспериментальном поражении гастродуоденальной зоны и тонкого кишечника.

В соответствии с этой целью были поставлены и решены следующие задачи:

1. Изучение влияния эноанта на развитие эрозивно-язвенных поражений в гастродуоденальной и тонкокишечной зонах желудочно-кишечного тракта, вызванных стрессовыми и медикаментозными воздействиями, и выявление его энтероцитопротективного действия.

2. Исследование возможности потенцирования этого эффекта путем комбинированного применения эноанта с другими, обладающими сходным действием эубиотическими и физиотерапевтическими факторами.

В качестве последних были избраны уже используемые и обоснованные именно на нашем курорте лечебные факторы, вполне отвечающие принципам и требованиям, предъявляемым к организации санаторно-курортного лечения. Речь идет об аналоге естествен-

ных лейэнкефалиновых субстанций — даларгине и одном из наиболее популярных ныне физиотерапевтических агентов — ЭМИ ММД (КВЧ-терапии).

Для выполнения поставленных задач были избраны две экспериментально-патологические модели:

- поражение гастро-дуоденальной зоны, вызываемые иммобилизационным стрессом;
- поражение слизистой желудка и тонкой кишки, вызываемое индометацином.

Первая из моделей отличается достаточно высокой воспроизводимостью стрессовых язв, развитие которых связано с многофакторными влияниями. Установлено, например, что при стрессе происходит:

- нарушение микроциркуляции в гастро-дуоденальной слизистой, сопровождающееся повышением сосудистой проницаемости, повышением продукции соляной кислоты в желудке;
- усиление желудочной моторики;
- снижение продукции простагландинов, опосредованное уменьшением высвобождения соматостатина;
- снижение ЦАМФ в слизистой преимущественно антрального отдела желудка.

Указывается также на роль дофаминэргической системы в развитии стрессовых язв. Выдвинуто предположение и о роли тиролиберина в процессах язвообразования при стрессе.

В намеченных и выполненных в рамках рассматриваемого раздела работы экспериментах иммобилизационный стресс достигался размещением и фиксацией животных (крыс) в положении навзничь на деревянной пластине в течение 24 часов. В контрольной группе (№1) никаким другим специальным воздействиям (кроме иммобилизации) животные не подвергались.

Отдельной группе животных (№2) в течение недели до и спустя 1–4–8 часов после иммобилизации внутрь вводился эноант (в суточной дозе 0,5 мл/кг массы тела). В следующей группе (№3) крыс, пользовавшейся тем же режимом, что и в группе №2, дополнительно к иммобилизации осуществлялось воздействие на затылочную область ЭМИ ММД (аппарат “Явь–5,1”).

И, наконец, еще в одной группе животных (№4) применялся предыдущий режим (группы №3), дополненный аэрозольным введением даларгина (в виде ингаляций в дозе 10 мкг/кг) спустя 1 час и 8 часов после начала иммобилизации.

Спустя 24 часа после иммобилизации животные подвергались эмболии, затем желудок и двенадцатиперстная кишка извлекались и подвергались патоморфологической оценке, включавшей как определение абсолютных (число язв и эрозий), так и расчетных показателей, включая тяжесть поражения, частоту поражения и индекс язвообразования.

В основу второй экспериментальной модели, использованной для разрешения поставленных в работе задач, было положено, и совершенно не случайно, ulcerогенное действие индометацина, механизм которого связывается с подавлением биосинтеза простагландинов в слизистых желудочно-кишечного тракта за счет ингибирования циклооксигеназной активности.

Существует, однако, мнение, что в ulcerогенном механизме действия индометацина участвуют и другие эффекты и, в частности, усиление желудочной моторики.

В тонкой же кишке патогенное действие избранного ulcerогена в значительно меньшей степени связывается с влиянием на простагландины, будучи обусловленным прежде всего усилением образования свободных радикалов. Последняя точка зрения для понимания и оценки результатов нашего эксперимента представляла особый интерес, если учитывать общеизвестную радикальную активность полифенолов растительного происхождения. Значимым для нас было также и утверждение других исследователей, что определенную роль в ulcerогенном влиянии индометацина на слизистую тонкой кишки играет тонко-кишечная микрофлора. Отсюда очевидно, что при получении положительных результатов от применения эноанта при формировании этой модели, т. е. в случае задержки ее развития, мы тем самым создали бы первый экспериментальный прецедент, свидетельствующий о справедливости выводов, полученных Р. Е. Веремьевой при лечении эноантом детского дисбактериоза.

Таким образом, вызываемые индометацином язвенные поражения кишечника, локализующиеся, помимо гастродуоденальной зоны, главным образом в тощей кишке и рассматриваемые как достаточно адекватная модель язвенного колита, не могли не получить соответствующего целевого использования. Это положение с практической точки зрения представлялось для курортной практики тем более важным, коль скоро немало больных поступает в санатории Ялты с сопутствующей основному заболеванию патологией опорно-двигательного аппарата и некоторых других систем, используют этот препарат с лечебной целью и потому остро нуждаются в защите слизистой пищеварительного канала от побочных эффектов индометацина, чему, возможно, могло бы способствовать профилактическое применение эноанта.

Однако, вышесказанное было пока лишь гипотезой, о правомерности которой можно было бы судить только после завершения эксперимента.

В планируемых исследованиях индометацин вводился крысам внутрижелудочно с помощью металлического зонда в форме суспензии, готовившейся перед введением путем озвучивания в ультразвуковой бане (с целью гомогенизации) в физиологическом растворе (5 мл/кг) в дозе 20 мг/кг.

В первой группе животных (контроль) после введения индометацина по указанной выше методике в течение последующих 24 часов, как и до дачи ulcerогена, никаких других мер воздействия не предпринималось. В следующей группе (№2) в течение недели дважды в течение суток после введения индометацина (вместе с ним — первый раз, и спустя 4 часа второй раз) внутрь вводился эноант по принятой нами и уже описанной выше методике (в дозе 0,5 мл/кг).

В третьей группе, при соблюдении тех же режимов возможного предупреждения ulcerогеза (введение эноанта), дополнительно осуществлялось аэрозольное введение даларгина спустя 1 и 6 часов после индометацина в дозе 10 мкг/кг. В четвертой группе режим “защиты” от индометацина, принятый в третьей группе, был дополнен воздействием КВЧ на затылочную область.

Через 24 часа после внутрижелудочного введения индометацина осуществлялся забой животных эмболией с последующим извлечением желудка и кишеч-

ника и иссечением дистальной части тонкой кишки длиной 30 см. Желудок разрезался по большой кривизне и подвергался соответствующей специальной оценке (1-я серия рассмотрения полученных результатов, характеризующих модельную динамику по состоянию слизистой желудка). Тонкая кишка делилась на четыре сегмента, выворачиваемых на металлическом стержне диаметром 3 мм слизистой оболочкой наружу. После этого слизистая всех отделов промывалась физиологическим раствором с последующей визуальной оценкой бинокулярным микроскопом МБТ-9 (x8), снабженным миллиметровой сеткой.

Вызываемые индометацином эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка имели обычно линейный характер, суммарная длина которых (повреждений) в миллиметрах измерялась, затем суммировалась для каждой группы животных и преобразовывалась в среднюю суммарную длину эрозивно-язвенных повреждений, обозначенную как язвенный индекс.

Язвы в кишечнике имели весьма характерный, четко очерченно-округлый вид, что позволило производить их подсчет. Среднее количество язв в группе также определяло величину язвенного индекса. В итоге избранная в работе частная методология исследований не только помогла подтвердить те тенденции и закономерности, которые были обнаружены на первом этапе экспериментального изучения эффектов эноанта, но и, как нам представляется, позволила существенно их дополнить. Первое из таких дополнений заключалось в установлении противоульцерозного действия при использовании в качестве модели иммобилизационного стресса, что свидетельствовало о корригирующем влиянии исследуемого фактора (эноанта) на патогенетические механизмы, лежащие в его, именно стресса, основе. Фактических данных по этой серии позволить не проводить, поскольку она конкретизирована в сообщении к. м. н. В. В. Мешкова.

Важной нам кажется и такая деталь, которая проявилась в том, что применение эноанта в чистом виде на модели цистеаминовых язв, реализуемой на малых выборках (10–12 крыс), выражалось хотя заметной, но все же тенденцией к ускорению частоты заживания. Однако, на таких же малых выборках, но при формировании стрессорных язв, процесс торможения язвообразования был существенно более выраженным. Данный факт указывает, по нашему мнению, на системность саногенетического действия эноанта, важное место в котором занимает стресслимитирующее влияние исследуемого концентрата.

И все же центральное звено представляемого раздела исследований, явившихся лишь частью большого комплекса экспериментов, проведение которых было предусмотрено проф. Н. Н. Богдановым и д.м.н. А. Н. Богдановым, составила индометациновая модель эрозивно-язвенных поражений как желудка, так и, особенно, кишечника, сведений о динамике которой под влиянием эноанта в литературе еще не существует, как не было и нет сведений о возможности профилактического применения эноанта с целью ожидаемого теперь предупреждения медикаментозных поражений желудоч-

но-кишечного тракта в т. ч. в следствие столь часто применяемых ныне так называемых НПВП или нестероидных противовоспалительных препаратов. Понятен в связи с этим наш интерес к тем результатам, которые были получены в этой серии и которые соответственно представлены в таблице 1. Представленные в таблице 1 данные, учитывая уже изложенные сведения относительно позитивного действия эноанта на динамику цистеаминовых и стрессовых язв, сила которого возрастала при сочетании такового с физиотерапевтическим (КВЧ) и эубиотическим (далагрин) агентами, не просто повторяют ранее уже замеченную закономерность, а позволяют увидеть глубинные механизмы ее формирования, которые для данного случая, т. е. индометациновой экспериментальной модели, позволяет уже говорить о присущем эноанту и антирадикальном и собственно протекторном действии.

Но особенно значимыми нам представляются результаты опытов, проведенные на "индометациновой модели" тонкокишечных поражений, которые впервые не только и не столько представляют экспериментальное обоснование применению полифенольного концентрата для коррекции дисбактериоза, сколько для укрепления энтероцитарных мембран, сохранения их главной функции и, в частности, антитоксической. Это позволяет, во-первых, уже с четко обоснованной уверенностью говорить об антитоксическом действии эноанта в широком смысле этого слова, что чрезвычайно важно не только для поддержания местного саногенеза в кишечной трубке, но и повышения защитных свойств других систем, подверженных действию энтеротоксина (печень, легкие и т. п.). Наконец еще один, не обративший вначале на себя наше внимание аспект, имевший место по данным, получившим свою конкретизацию в рассматриваемой серии, заключается в следующем.

Согласно избранным технологиям воспроизведения индометациновых язв, как и попытке им противостоять с помощью эноанта, таковой, как уже отмечалось, вводился сначала до дачи индометацина, затем вместе с ним и спустя час.

При этом сдвиги были достаточно четкими, что позволило предположить участие в антиульцерозном механизме адсорбционных эффектов, присущих ряду компонентов эноанта. Эту догадку подтвердили дополнительные опыты на 15 крысах, пяти из которых вводился только индометацин, пяти — индометацин вместе с эноантом, и пяти — индометацин вместе с эноантом, при этом последней группе каждые последующие 30 минут, в шестиразовом режиме продолжалось введение эноанта в дозе 0,1 мг/кг, что обусловило существенное снижение язвообразования в слизистой гастродуоденальной зоны и тенденцию к таковому в кишечнике. Данные сдвиги, говоря о присутствии в действии эноанта адсорбирующей компоненты, позволили выдвинуть предположение о существовании эфферентного момента действия в совокупном влиянии эноанта при его курсовом применении. Таким образом, целевая установка и задачи, поставленные перед нами в данном разделе работы, получили свое полное, как нам представляется, разрешение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРЕФОРМИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ФАКТОРОВ РИСКА

В представленном ранее коллективном докладе (Н. Н. Богданов с соавторами) были определены экспериментальные предпосылки к возможному использованию эноанта в комплексном санаторно-курортном лечении, реабилитации и вторичной профилактики наиболее распространенных заболеваний терапевтического профиля (ХНЗЛ, ССЗ и др.).

Апробированные и примененные при этом в качестве базовых экспериментальные патологические модели — в виде так называемой “Цистеаминовой дуоденальной язвы” (Н. Selye, Szabo S., Пóлонский, Шаталов, В. Смагин с соавт., 1983 и др.), а затем и “модели иммобилизационного стресса” у крыс линии “Вистар” — подтвердили, во-первых, уже известный по литературным данным и присущий полифенольным соединениям продуктов винограда эффект связывания свободных радикалов, что и предопределяет, очевидно, их антиоксидантную активность. Одновременно и, во многом, в связи с этим уже в ходе собственных исследований были обнаружены и другие весьма значимые, лишь предполагавшиеся до сих пор, но доказательно не представленные эффекты — антиоксидантный противоязвенный (цитопротекторный), а также и мягкий противовоспалительный эффекты. Особенно существенным представляется экспериментально доказанный нашими предыдущими сериями опытов факт повышения жизнеспособности крыс, в ответ на токсические и стрессорные влияния — эффект, объективных свидетельств которому в доступной нам научной литературе мы не нашли. Как не сообщается о фактах повышения выживаемости животных именно в работах, которые посвящены специальному изучению действия полифенолов, а также пищевых добавок, их содержащих. В журнальных публикациях этого плана преимущественно российских изданий скорее декларируется, чем доказательно представляются данные об усилении резистентности целостного организма в случаях применения биологически активных добавок, содержащих полифенольные соединения винограда. Вместе с этим в таковых справедливо утверждается, что виноградные экстракты, содержащие полифенолы, входящие, в свою очередь, составной частью в проантоцианидин и в антоцианоксид, являются природными антиоксидантами, нейтрализующими свободные радикалы и обеспечивающими организму комплексную защиту. Как видим, эти эффекты хотя и вполне сопрягаются с уже изложенными данными по эноанту, однако в нашем представлении они носят скорее информационно-рекламный, а не документированный фактами, т. е. доказательный, характер, используя в качестве своей основы лишь общие, справедливые в целом сведения о действии полифенолов растительного происхождения. Объективности ради заметим все же, что обнаруженные нами по существу уникальные стороны саногенетических влияний именно эноанта основаны пока только на экспериментальном, а не клиническом материале. И все же в качестве теоретических предпосылок они могут и послужат для подготовки клинического этапа работы, тем более, что нам (В. В. Мешков, Н. Н. Богданов, А. Н. Богданов) удалось найти и обосновать “коридор” превентивно-терапевти-

ческих доз эноанта, подтвердив при этом, в отличие от других авторов, уже избранный нами подход, строящийся на дозировке препарата с учетом роста-возрастного и полового признаков и представляемый в мл/кг массы тела, как для суточной, так и однократной дозы, с одновременным и обязательным учетом рефлекторного включения (или нивелировки) эффекта специфического динамического действия пищи.

И все же еще один, и немаловажный, вопрос для санаторно-курортной практики — вопрос построения и реализации лечебно-реабилитационных программ, всегда строившийся не по монотерапевтическому, а системно-комплексному принципу, в приложении к эноанту должной проработки не получил и также нуждался в соответствующей экспериментальной проверке.

Речь идет при этом не только о приемлемости или целесообразности сочетания эноанта с теми или иными принятыми на курорте преимущественно бальнео-климато-физиотерапевтическими воздействиями, но и о возможности их взаимного потенцирования или индуцирования действия, как и возможности антагонистических отношений.

Попытка хотя бы частично ответить на этот вопрос, а также продолжить выявление и уточнение присущих эноанту биоэффектов и составила предмет настоящих исследований.

Конкретизируя задачи первых серий исследований этого плана, мы ограничились вначале сравнительным анализом действия цистеамингидрохлорида в сочетании с физиологическим раствором (первая контрольная группа животных) и того же ульцерогена в сочетании с виноградным соком (вторая контрольная группа животных) с влиянием того же цистеамина гидрохлорид с предшествующей ему и следующей за ним дозой эноанта (основная группа), сопоставив затем полученные результаты с итогами двух последующих специально проведенных серий опытов (см. таблицу 1), где в качестве корректора ульцерогенных и токсических влияний, вызываемых цистеамином, выступали в первой группе этой серии эноант, сочетанный с введением внутрь лечебной минеральной воды “Савлух-Су”, а во второй опытной группе этой же серии — эноант, сочетанный с лечебной водой (“Савлух-Су”), дополненной аэрозольным введением в организм (дважды в сутки в период действия ульцерогена) уже известного в Крыму малого регуляторного пептида из класса лейэнкефалинов — далагина (в дозе 10 мкг/кг массы тела животного).

В основу проведения экспериментов были положены единые методические подходы, освещенные в предыдущем сообщении (Н. Н. Богданов с соавторами), что освобождает нас от необходимости их описания и позволяет сразу же перейти к анализу и оценке полученных результатов, оценивавшихся как по абсолютным (количество образовавшихся эрозий и язв в слизистой двенадцатиперстной кишки), так и относительным критериям, включающим определение частоты и тяжести поражения и позволяющим затем рассчитать итоговый интегральный показатель — индекс язвообразования.

У интактных животных, не подвергавшихся никаким специальным исследованиям и находившихся на

физиологически обоснованном биоклиническом режиме, значения этих показателей — частота язвообразования (ЧЯ), тяжесть поражения (ТП) и индекс язвообразования (ИЯ) — достигали соответственно следующих величин: 0,2; 0,8 и 1,4, т. е. были чрезвычайно малы и характеризовали предназначенную для исследований выборку как отвечающую нормальным параметрам. В следующей серии, где был применен ulcerogen, значения учитываемых показателей существенно возросли (каждый из них — в пять и более раз), подтвердив “действенность” избранной патологической модели. В последующих сериях, включавших восьмидневное применение эноанта (7 дней до и сутки после действия ulcerogena), как уже сообщалось, в сравнении с контролем ЧЯ уменьшилось до 0,75 (на 25%), ТП — до 2,63 (на 38,2%) и ИЯ — до 4, т. е. также снизился на 34,9%. Таким образом, благодаря введению в пищевой режим

еще более значительному снижению значений критериев, избранных для оценки динамики патологической модели.

Оказалось при этом, что по сравнению с той же контрольной группой (где ЧП = 1,0; ТП — 4,3; ИЯ — 6,3) частота язвообразования в рассматриваемой группе снизилась до 0,6 (на 40%), тяжесть поражения также уменьшилась до 2,1 (на 47,3%), а ИЯ — до 3,3 т. е. на 45,8%. И хотя различия между сравниваемыми группами, подверженными, с одной стороны, воздействию только эноанта, а с другой, эноанта, сочетанного с “Савлух-Су”, оказались, в силу малого состава групп по ряду показателей недостоверными, все же тенденция к дальнейшему снижению исследуемых показателей при сочетанном применении исследуемых факторов (эноант + ЛМВ “Савлух-Су”) все же имела место. Убедительным тому подтверждением явилось уменьшение степени тяжести поражения в 2 раза. Эти явно благоприятные,

Таблица 1.

Влияние эноанта, а также других биологически активных факторов и их сочетаний, на эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка, вызванные у крыс индометацином.

№	Характеристика групп животных (крыс) по предпринятым	Количество животных в группе	Язвенный индекс (в мм) воздействиям	% к контролю
1	Контроль: до и после введения индометацина животные превентивным и корректирующим воздействиям не подвергались	10	14,44± 1,72	100,0
2	Эноант в той же дозе вводился внутрь в течение недели до, вместе с индометацином и после него (спустя 1 и 4 часа)	10	8,94± 2,058	51,91
3	Эноант в том же режиме, что и в гр.2 + даларгин аэрозольно в дозе 10 кг/кг спустя 1 и 6 час. после индометацина	10	6,22± 1,96	43,1
4	Эноант и даларгин в том же режиме, что и в гр.№3+КВЧ на затылочную область	10	5,15± 2,14	35,66

животных эноанта имела место выраженная тенденция к снижению значений всех показателей, характеризующих направление развития избранной для изучения патологической модели. Таковыми были итоги первой, базовой, серии экспериментальных исследований, цель которых состояла, по сути, в обнаружении (или отвержении) биологической активности эноанта, степени ее выраженности и направленности и, на этой основе, обоснование возможности использования обнаруженных эффектов в целях оздоровления и коррекции патологических или риск-факторных проявлений. Наша же задача сводилась как к уточнению этих эффектов, так и к возможности их потенцирования, а в целом оптимизации с помощью эноанта лечебно-реабилитационных комплексов и программ, используемых в здравницах ЮБК.

Рассмотрение результатов, полученных в третьей и последующих сериях, и отвечает этой задаче. В ней, этой серии, действие эноанта было дополнено ЛМВ “Савлух-Су”, что привело, как следует из табличных данных, к

вызванные эноантом в сочетании с ЛМВ, сдвиги приобрели затем существенный характер, но уже в следующей экспериментальной группе животных, где в качестве защиты от ulcerogenно-токсического повреждения цистеамингидрохлоридом было избрано комбинированное воздействие эноантом и ЛМВ “Савлух-СУ”, дополненное даларгином.

В этой серии частота язвообразования снизилась вдвое, тяжесть поражения упала (до 1,6), составив 37,2% контрольных значений, т. е. уменьшившись в 2,7 раза. Индекс язвообразования также опустился (до 2,6), составив 41,3% значений, имевших место в контроле.

Для более наглядного представления о характере происходящих сдвигов и их направленности приведем суммированные, но в то же время абсолютные данные по всей совокупности животных, вошедших в уже описанную (III) серию а также во II серию (всего 22 особи), где использовался только ulcerogen, действию которого, кроме самозащиты, противостояли лишь

физиологический раствор (группа “Контроль-1”), или — виноградный сок (“Контроль-2”).

В этой объединенной группе обнаружено в целом 32 язвы, в том числе значительная часть пенетрирующих и прободных, причем 6 из животных этой группы погибли (27,3%).

В следующую обобщенную группу вошло 32 опытные крысы (группы 3.2, 3.3, 3.4 III серии), где применялся эноант как таковой (гр. 3.2) или он же в сочетании с “Савлух-Су” (гр. 3.3), или он же (эноант), дополненный и минеральной водой и даларгином (гр. 3.4), где обнаружено 23 язвы со значительно менее выраженными патологическими проявлениями. К тому же в этой группе погибла лишь одна особь (3,13%). Как видим, при использовании различных систем коррекции язвенного процесса, постоянным элементом которых был эноант, всегда обнаруживалась заметная тенденция к ослаблению язвообразования и общего токсикоза, усиливавшаяся при сочетании эноанта с другими благоприятно влияющими на течение подобных состояний факторами: бальнеотерапевтическими (ЛМВ “Савлух-Су”) и эубиотиками (даларгин), и завершавшаяся в целом для этой совокупности возрастанием выживаемости животных: летальность в последней по сравнению с предыдущей уменьшилась в 8,7 раза.

В последнем случае (группа 3.4) явно наметившиеся в ходе проводимых экспериментов благоприятные сдвиги по ряду параметров приобрели достоверный, т. е. закономерный, характер, что и позволило признать в исследуемой ситуации рассматриваемый комплекс в качестве оптимального.

Очевидным стало и то, что каждый из исследовавшихся в качестве предполагаемых корректоров язвенногенеза (эноант; ЛМВ или даларгин) наделен способностью предупреждать развитие или тормозить активность процессов, приводящих к язвообразованию и общей интоксикации организма животных, а, значит, обладает превентивными эффектами, свой обязательный вклад в формирование которых несет эноант. Причем и он сам, и дополнявшие его действие факторы обладают, очевидно, взаимопотенцирующим влиянием, поскольку всем избранным нами для изучения факторам присущ физиологический синергизм, т. е. однонаправленность действия.

В справедливости такого вывода мы смогли убедиться в ходе выполнения следующей серии опытов (см. табл. 2), проводившейся с использованием той же патологической модели, при соблюдении тех же подходов и тех же правил формирования групп, которые были использованы ранее, включая выделение контрольной (цистеамин + физиологический раствор внутрь) группы сравнения “1” (цистеамин + эноант), группы сравнения “2” (цистеамин + КВЧ) и “основной” группы (цистеамин + эноант + КВЧ), отличающейся от предыдущих комбинацией изучавшихся в качестве предполагаемых корректоров факторов (эноант и КВЧ), поскольку в их влиянии мы также ожидали проявления синергических отношений (однонаправленности действия в отношении защитно-компенсаторных механизмов).

Полученные и представленные в следующей таблице 2 данные свидетельствуют о тех же тенденциях в действии эноанта как такового и его сочетаний с другими факторами, в данном случае электромагнитного

излучения миллиметрового диапазона — ЭМИ КВЧ (эксперимент выполнен совместно с А. М. Хадж), что достаточно четко проявили себя в предыдущей серии и заключались в синергической взаимосвязи с исследовавшимися агентами: ЛМВ “Савлух-Су”, КВЧ и даларгином.

Примечательным, однако, явился тот факт, что антиязвенное и антитоксическое влияние и эноанта и ЭМИ КВЧ оказалось практически идентичным и существенно возрастало при их сочетанном применении, что представляется важным для санаторно-курортной практики.

Учитывая однородность состава групп как по количественным, так и, особенно, биологическим характеристикам особей (крысы-самцы линии “Вистар”), идентичность условий пребывания и единство требований к осуществлению модельных (язвенногенных) и изучаемых (противоязвенных) воздействий, осуществляя математическую обработку накопленных материалов, мы посчитали возможным провести объединение сходных по контролируемым параметрам групп животных, о чем выше мы уже сообщали, а затем и соответствующее статистически допустимое сопоставление результатов. Оказалось при этом, что большинство выявленных и описанных ранее тенденций приобрело характер закономерностей, т. е. выявленные ранее на малых выборках тенденции оказались при адекватной перегруппировке материала объективными свидетельствами присущей эноанту протекторной и антитоксической активности с его выраженной способностью входить в синергические отношения с такими естественно обусловленными (по сущности и направленности действия) влияниями, каковые присущи минеральной воде “Савлух-Су”, лейэнкефалиновым субстанциям и их синтетическому аналогу, а также ЭМИ ММД (КВЧ-терапия).

Приведем лишь следующие сводные данные по рассмотренным сериям опытов.

Число животных, подверженных воздействию только цистеамином в сочетании с физиологическим раствором или без него, составило 35, из которых 9 погибло, а из числа выживших 26 животных у абсолютного большинства обнаружено 59 язв (2,27 в среднем на особь), причем, как правило, множественных, с большой долей пенетрирующих язв.

В другой совокупности, включавшей 25 особей, наряду с цистеамином, перед ним и в ходе его действия в качестве цитопротектора и антиоксидатора применен в основном эноант. В результате из 25 выжило 23 (погибло лишь 2 животных), и у них выявлено 37 язв, как правило, не осложненных (в среднем 1,6 на одну особь). Сравнение приведенных групп по числу имевшихся в них инцидентов доказательно свидетельствует, во-первых, о том, что включение эноанта в режимное обеспечение животных способствует активации механизмов защиты, повышению способности особей противостоять повреждающим (язвенногенным, токсическим) влияниям, а, во-вторых, оптимизирует благоприятное действие других адекватно избранных и примененных бальнеотерапевтических (ЛМВ, КВЧ) и эубиотических (лейэнкефалиновый аналог) факторов.

Поскольку представленный материал говорит сам за себя, позвольте специальных выводов и заключений по существу выполненной работы не формулировать.

Таблица 2.

Динамика экспериментального язвообразования под влиянием эноанта в сочетании с бальнеотерапевтическими и эубиотическими факторами и без таковых

Серия опытов	№ групп	Характеристика групп животных по предпринятым им воздействиям	Исходное кол-во особей в группе	Летальность животных после введения цистеаминна	Кол-во животных, подверженных после введения цистеаминна, лечебным воздействиям	Динамика вызванных цистеамином патоморфологических изменений слизистой 12-перстной кишки, обусловленная предпринятыми в опытных группах лечебно-профилактическими воздействиями по следующим критериям				
						по абсолютному количеству обнаруженных в группе		по относительным (расчетным)		
						эрозий	язв	частота язвообразования	индекс язвообразования	тяжесть поражения
III	1	Цистеамин + физ. р-р. внутрь	10	3	7	29	16	1	6,3	4,3
	2	Цистеамин + эноант внутрь	12	1	11	19	9	0,75	4,1	2,63
	3	Цистеамин + лмв "Савлух-Су" + эноант внутрь	10	0	10	10	8	0,6	3,3	2,3
	4	Цистеамин + лмв "Савлух-Су" + эноант + даларгин	10	0	10	8	6	0,5	2,6	1,6

Таблица 3.

Динамика экспериментального язвообразования под влиянием эноанта в сочетании с ЭМИ КВЧ и без таковых

Серия опытов	№ групп	Характеристика групп животных по предпринятым им воздействиям	Исходное кол-во особей в группе	Летальность животных после введения цистеамин	Кол-во животных, подверженных после введения цистеамин лечебным воздействиям в группе	Динамика вызванных цистеамином патоморфологических изменений слизистой 12-перстной кишки, обусловленная предпринятыми в опытных группах лечебно-профилактическими воздействиями по следующим критериям				
						по абсолютному количеству обнаруженных		по относительным (расчетным)		
						эрозий	язв	частота язвообразования (ЧЯ)	индекс язвообразования (ИЯ)	тяжесть поражения (ТП)
IV	1	Цистеамин + физ. р-р. внутрь	13	3	10	25	27	0,9	6,0	4,2
	2	Цистеамин + эноант внутрь	13	1	12	18	20	0,84	4,77	3,09
	3	Цистеамин +КВЧ + эноант внутрь	13	0	13	17	12	0,69	3,22	1,84
	4	Цистеамин + до и после КВЧ	13	0	13	15	23	0,92	4,8	3,0

СИНЭРГЕТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ СТРЕССЛИМИТИРУЮЩИХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА КАК НОВАЯ КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ОСНОВА ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ВКЛЮЧАЯ “ЭНОАНТ” И ДАЛАРГИН)

Неудовлетворенность результатами физиотерапии стимулирует активный поиск новых закономерностей пато- и саногенеза, новых подходов к построению современной концепции использования физических и природных факторов (ФПФ) для лечения, профилактики и реабилитации. Методы лечения, профилактики и реабилитации, используемые в физио- и климатотерапии, по своей сути являются нашими попытками управлять извне организмом и его физиологическими системами в случаях их неэффективного функционирования. Основой успешного управления различными системами служат адекватные концепции закономерностей взаимодействия систем с внешней средой и механизмов управления этими системами, в том числе концепции энергетического обмена организма с внешней средой и между физиологическими системами самого организма.

Еще в начале XX века И. М. Сеченов определял жизнь на всех ступенях ее развития как приспособление организмов к условиям существования, а И. П. Павлов утверждал, что функционирование — это непрерывное уравнивание организма с внешней средой, а также многочисленных функционирующих элементов внутри организма друг с другом. По сути, данные определения были одними из первых формулировок предмета синэргетики — науки о самоорганизации сложных систем в живой и неживой природе и ее составных частей — общей экологии, термодинамики, общей теории систем, теории управления запасами и кибернетики. Если вспомнить, что общая и частная экология вышли из недр биологии, термодинамика зародилась из анализа физиологической зависимости оксигенации артериальной крови человека от температуры окружающей среды (которую открыл в середине девятнадцатого века судовой врач Малер), а одним из краеугольных камней общей теории систем и кибернетики стали работы известного ученого П. К. Анохина по физиологии нервной системы (выполненные в тридцатых годах двадцатого века), то можно сделать вывод о том, что медицина обязана в полной мере использовать положения синэргетики, зарождение и развитие которой явилось ответом на вызов проблем широкого круга наук о жизни.

Отечественная физиотерапия уже начала привлекать положения синэргетики к анализу лечебного действия природных и преформированных лечебных факторов и к разработке новых методик воздействия, а значит, и к разработке принципов физиотерапии и курортологии. Начало этому процессу было положено работами по изучению гальванического тока, электрофореза даларгина и дозированных физических нагрузок (В. И. Мизин, 1990; В. И. Мизин, Н. Н. Богданов, Б. В. Троценко, 1992) и успешно продолжено работами по электродиагностике и рефлексотерапии (И. З. Самосуки др., 1994), по биорезонансной стимуляции аэровибромассажем (А. Е. Кушнир и др., 1999) и последующими нашими исследованиями по электрофорезу и ингаляциям даларгина, КВЧ-терапии и дозированным физическим нагрузкам (В. И. Мизин, 1995, 1997; Н. Н. Богданов, В. В. Мешков, В. И. Мизин и др., 1998, 1998). Указанные работы содержат подробное обсуждение некоторых ос-

новных положений синэргетики и их применимости в физиотерапии и курортологии.

Напомним, что синэргетика анализирует несколько важных аспектов существования сложных систем, в том числе закономерности энергетического обмена системы со средой и закономерности траекторий развития системы (т. е. изменения структуры и функций системы и ее составных частей) в зависимости от результатов этого обмена. Другими словами, синэргетика а) анализирует процесс обмена энергии среда—система, являющийся фундаментальным (т. е. повсеместным, обязательным, необходимым и неустранимым) свойством материальной вселенной, и б) анализирует процесс управления системой своим поведением, направленным на сохранение и развитие системы с помощью результатов обмена энергии среда—система.

Синэргетика относит организм и его физиологические системы к классу открытых (наблюдаемых и управляемых) диссипативных систем (ДС), упорядоченная структура и когерентное (не случайное) поведение которых поддерживается поступлением в систему достаточного потока энергии (Г. Николис, И. Пригожин, 1979). Как известно, все ДС резко упрощают свою структуру, вплоть до распада, при исчезновении направленного в ДС потока высококонцентрированной энергии. Вследствие неполного превращения потенциальной (накопленной) энергии в работу (физиологическую функцию) и наоборот (второе начало термодинамики), а также вследствие конечности (ограниченности) количества потенциальной энергии организма, он не способен достаточно долго сохранять свою структуру и функции в условиях исчезновения достаточного потока энергии из среды в систему. Существование неживых ДС полностью зависит от случайного потока энергии из среды, а поток из ДС в среду является вторичным.

Как впервые было нами показано (Мизин В. И., 1990; Мизин В. И. и др., 1992, 1998), принципиальное, основополагающее отличие живых ДС от неживых заключается именно в том, что их существование определяется не случайным потоком энергии из среды в систему. Живые ДС активно обеспечивают наличие потока энергии в систему извне в объеме, превышающем величину как самой работы живой ДС в среде, так и затраченной для выполнения этой работы свободной энергии самой ДС. Из условий: а) сохранения ДС, т. е. осуществления диссипации достаточного потока низкоэнтропийной энергии из среды в ДС, и б) невозможности полной трансформации полученной извне энергии в работу и обратно (второе начало термодинамики) — следует, что единственный путь обеспечения живой диссипативной системой диссипации достаточного потока энергии извне состоит в ее (живой ДС) работе по изменению своего положения в пространстве внешней среды таким образом, чтобы в достаточно высоком градиенте энергии “среда — ДС” (на участке высокой концентрации энергии среды по сравнению с энергией живой ДС), не созданной работой данной живой ДС, оказалась по меньшей мере одна из частей (физиологических систем) живой ДС, способная адекватно дисси-

пировать возникающий (градиентный) поток энергии “среда — ДС”. Такая работа живой ДС является градиентным поведением системы (ГПС), в отличие от хаотического поведения системы, не нацеленного на активный захват энергии из внешней среды.

Если градиентный поток энергии “среда — ДС” способствует (в ходе последующей диссипации) повышению самоорганизации данной живой ДС (сохранению, восстановлению, конструктивному развитию, росту, увеличению эффектов и эффективности физиологических функций, воспроизведению и т. п.), то такой градиент будем называть ресурсом для данной ДС. Обратным потенциалом по отношению к самоорганизации данной живой ДС обладает градиент, который определяется как антиресурс. Термин ресурс соответствует понятию потока негэнтропии “-ds” (энтропии со знаком минус), а антиресурс — понятию потока энтропии “ds” (Г. Николис, И. Пригожин, 1979). При этом все пространство внешней среды является мозаикой источников ресурса на фоне антиресурсов и нейтральных участков, т. е. является мозаичным полем ресурсов. Градиентное поведение живой ДС в поле ресурсов, завершающееся адекватной диссипацией ресурса, является захватом ресурса. Так как любой обмен “среда — система” квантован (происходит обмен не менее чем одним атомом вещества, не менее чем одним квантом энергии или битом информации), то градиентное поведение состоит из последовательности циклических актов захвата ресурса (АЗР).

В процессе захвата ресурса живой ДС логично выделяются следующие этапы (физиологические процессы):

- 1) Работа управляющих систем организма по выявлению внутренней потребности в конкретном ресурсе;
- 2) Работа управляющих систем организма по получению знания о поле ресурсов и по выработке адекватной программы градиентного поведения;
- 3) Работа физиологических систем по фиксации ресурса относительно организма (работа пищеварительной системы по заглатыванию пищи, кардиореспираторной — по вдоху кислорода воздуха и т. д.);
- 4) Работа физиологических систем организма по потреблению ресурса, т. е. по превращению градиента энергии в ее поток внутри организма (работа по превращению пищи в необходимые организму упрощенные молекулярные структуры или даже отдельные атомы и т. п.);
- 5) Работа физиологических систем организма по использованию ресурса, т. е. по превращению потока энергии в структуру и когерентное поведение (синтез структур, пространственные перемещения внутри организма, пространственные перемещения организма во внешней среде и т. д.).

Существенное значение для развития организма имеет отношение между частями захватываемого ресурса, которые становятся доступными для последующих этапов АЗР, и теми частями ресурса, которые не претерпевают дальнейших превращений. На каждом этапе АЗР происходит уменьшение величины ресурса, с которым оперирует живая ДС, т. к. коэффициент превращения (преобразования, передачи) ресурса (КПР), или же, другими словами, коэффициент производительности работы, на каждом этапе всегда меньше единицы.

Лечебные факторы обладают различными потенциальными возможностями по увеличению эффектов и эффективности различных этапов АЗР (В. И. Мизин и др., 1992, 1998; и др.). Повышая КПР, воздействие показанного лечебного ФПФ повышает эффекты и эффективность физиологических функций пациента.

Однако КПР не могут быть выше единицы (второе начало термодинамики), и их коррекция не решает главной задачи — обеспечения организма необходимой энергией. Формализм анализа развития неживых диссипативных систем, сформировавшийся в термодинамике в эпоху простых машин и основанный на анализе коэффициентов полезного действия, не позволяет адекватно анализировать физиологический цикл живых ДС.

Только когерентное, градиентное поведение организма по захвату энергии из внешней среды, как части всего поведения организма на этапе использования ресурса, является конечным и наиболее важным физиологическим результатом, дающим основу для самой жизни ДС и ее развития. Отношение величины всей использованной организмом энергии к величине работы градиентного поведения организма во внешней среде является коэффициентом захвата ресурса (КЗР). Последний, в зависимости от успешности результата АЗР, может превышать единицу, если в общем количестве использованной организмом энергии войдет захваченный из внешней среды ресурс, не созданный работой данного организма. Именно анализ коэффициента захвата ресурса живым организмом в приведенной выше формулировке впервые позволяет вскрыть фундаментальные синергетические причины нарушений жизненного цикла, разработать соответствующие принципы физиотерапевтических воздействий и реализовать их в лечебной практике.

Изучение второго из указанных выше синергетических аспектов существования сложных систем применительно к организму человека, а именно: закономерностей самоорганизации, является предметом медицинской кибернетики, нейрофизиологии, эндокринологии, рефлексологии и других разделов общей физиологии. Ведущей физиологической концепцией управления организмом стала теория функциональных систем, созданная П. К. Анохиным (1978). Указанная теория постулирует, что функциональные системы нацелены на достижение оптимального физиологического результата, и определяет сам результат взаимодействия со средой в качестве системообразующего фактора — как для всего организма, так и для его физиологических систем.

Как видно из содержания первых двух этапов АЗР, самоорганизация (управление поведением) играет ключевую роль и для собственно энергетического обмена. Кроме того, в качестве обратной связи “выход ДС — вход ДС” в механизме управления поведением организма выступает градиентное (когерентное) поведение (в составе пятого, заключительного этапа АЗР), которое является специфической работой организма по обеспечению поступления на вход системы достаточного потока энергии из среды. Результат взаимодействия организма со средой является определяющим не только для самого существования диссипативной системы, но и для механизмов управления ее развитием, т. е. для процесса самоорганизации.

Таким образом, одним из ведущих критериев оптимизации состояния диссипативной системы, если

не главным, должен стать именно результат ее энергетического обмена со средой.

Энергетический обмен организма со средой может, по нашему мнению, претендовать на роль главного критерия любого воздействия уже хотя бы потому, что организм человека имеет наименьшую толерантность к изменениям энергетического обмена по сравнению с обменом веществ или информации. Конечно, в реальной материальной вселенной процессы обмена энергии, вещества и информации неразрывно взаимосвязаны между собой и эта связь является фундаментальным свойством нашей вселенной. В связи с этим трудно говорить о "чистом" энергетическом обмене. Однако вычленение отдельного свойства реального объекта вполне обосновано, т. к. является сутью любого анализа и основой специализации наук, а концентрация внимания на энергетических аспектах действия ФПФ традиционно является одним из главных отличительных свойств физиотерапии.

Комплексное лечение или реабилитация больного, известные в медицине как холистический, системный подход к проблеме коррекции состояния организма, является частным случаем более общей проблемы многопараметрической оптимизации сложной системы, решением которой занимаются кибернетика и синергетика. Постановка задачи именно многопараметрической оптимизации организма (далее по тексту — оптимизации) обусловлена многочисленностью важных характеристик среды и самого организма, а также закономерностями его взаимодействия со средой. Во-первых, как уже отмечалось выше, в реальной материальной вселенной процессы обмена энергии, вещества и информации неразрывно взаимосвязаны, и эта связь является фундаментальным свойством нашей вселенной. Во-вторых, существуют многообразие видов энергии и выраженная мозаичность пространственно-временного распределения энергетических характеристик среды и системы. В-третьих, необходимо принимать во внимание закономерности оптимизации сложных систем и вытекающий из них физиологический принцип компромисса. Данный принцип, указывающий на невозможность одновременного поддержания всех функций и структур организма на оптимальном уровне, является физиологическим осмыслением одного из важных постулатов прикладной общей теории сложных систем (Гиг Дж., Ван, 1981). В нем утверждается возможность либо оптимизации лишь одной из подсистем, либо субоптимизации всех подсистем сложной системы (в данном случае — организма). Все эти аспекты определяют то, что управление поведением сложной системы, в том числе лечение больного, является процессом решения задачи именно многопараметрической оптимизации.

Одним из важных направлений оптимизации состояния пациента и одним из подходов к оптимизации назначения физиотерапевтических факторов является создание условий для активизации стресс-лимитирующих реакций организма. В последнее время сформировалось понятие функциональной стресс-лимитирующей системы (СЛС). Выделяют центральные и периферические структуры, входящие в состав СЛС. К центральным структурам относят опиоидные гормоны (пептиды), серотонин-эргическую и дофамин-эргическую системы, иммунную систему (Т- и В-лимфоциты, фагоцитарная

активность нейтрофильных лейкоцитов, содержание антител и иммуноглобулинов), тогда как к периферическим структурам относят антиоксидантную систему (активность каталазы, супероксиддисмутазы, окислительно-восстановительных ферментов — СДГ и ЛДГ — в форменных элементах белой крови, активность ГАМК-трансаминазы). Определены точки приложения действия каждого из структурных элементов СЛС на отдельные звенья метаболических процессов, разветвляющихся при стрессорных повреждениях. В формировании адаптационных реакций в условиях воздействия на организм ФПФ наблюдается как активация стресс-реализующих систем (выброс катехоламинов, глюкокортикостероидов, усиление потребления кислорода, усиление процессов катаболизма и др.), так и активация СЛС. В условиях оптимального по интенсивности воздействия ФПФ наблюдаются адекватные реакции со стороны стресс-регулирующих механизмов и адекватная адаптация организма. При чрезмерных по интенсивности воздействиях ФПФ происходят дизадаптация и дистресс, что может привести к обострению патологического процесса. Последнее становится наиболее вероятным именно в условиях недостаточной активности СЛС. В связи с вышесказанным при выборе метода лечения и дозы лечебного ФПФ необходимо учитывать их влияние на состояние СЛС (К. Д. Бабов, 1999).

Полностью солидаризируясь с положениями, выдвинутыми профессором Бабовым К. Д. в отношении СЛС и ее роли в эффективном санаторно-курортном и физиотерапевтическом лечении, хотелось бы обратить внимание на важность еще одного аспекта жизнедеятельности организма, который, по нашему убеждению, также должен быть включен в состав центральных звеньев СЛС. Речь идет о кислородзависимом энергообмене организма, в том числе о функциях кардио-респираторной системы и их роли в формировании процессов стресса и дистресса.

Как уже отмечалось ранее, коэффициенты передачи ресурса (КПР) для каждого этапа захвата ресурса имеют значения меньше единицы. На этапах фиксации, потребления и использования ресурсов образуются нефиксированный (НФР), непотребленный (НПР) и неиспользованный (НИР) остатки ресурса. Нефиксированный и непотребленный ресурсы влияют на структуру и поведение живой ДС, сокращая эффективность захвата ресурса и ограничивая энергетические резервы организма. Однако именно неиспользованный ресурс (например, АТФ-ный резерв тканей) оказывает не только более выраженное, но и более сложное влияние на структуру ДС.

Образование НИР происходит в случае, когда потреблено количество энергии, превышающее необходимое для последующего использования при данном варианте организации живой ДС. Такой НИР не может существовать долго. Возможны только два альтернативных исхода ситуации персистирующего НИР, а именно: а) несоответствие потребления и использования устраняется за счет уменьшения потребления энергии, т. е. за счет упрощения структуры и/или когерентного поведения организма и перехода ДС (в том числе всего организма в целом или одной из его физиологических систем, в которой образовался НИР) через точку бифуркации развития в качественно новое, более простое состояние; б) несоответствие устраняется за счет увеличения

использования ресурса при не изменяющемся уровне потребления, т. е. за счет усложнения структуры и/или когерентного поведения организма и перехода ДС (в том числе всего организма в целом или одной из его физиологических систем, в которой образовался НИР) через точку бифуркации в качественно новое, более сложное состояние. Конечно, в организме человека возможна ситуация, когда в той или иной мере реализуются оба исхода персистирующего НИР, и общий результат будет компромиссным.

Первый вариант влияния НИР приводит к снижению роли данной физиологической системы (в которой образовался НИР) в организме и к сужению диапазона адаптационных и стресс-лимитирующих возможностей всего организма. Второй вариант разрешения противоречия высокого НИР в организме создает возможность более высокой степени интеграции резервов данной физиологической системы (например, кардио-респираторной системы) в энергообмен всего организма человека. Именно второй вариант является основой успешной адаптации организма к стрессорным факторам.

Так, снижение физической нагрузки у больного хроническим бронхитом первоначально приводит к росту НИР в кардио-респираторной системе (КРС), что оценивается как положительный эффект отдыха, но длительный низкий уровень физической нагрузки приводит к постепенному снижению НИР в КРС за счет сокращения уровня ее функционирования, что проявляется сужением адаптационных возможностей не только самой КРС, но и других физиологических систем организма. Дозированные физические тренировки способствуют увеличению НИР в самой КРС, что увеличивает величину ресурсов, передаваемых ею и потребляемых в других физиологических системах, и в целом расширяет возможности организма по адаптации к условиям трудовой деятельности или к успешной борьбе с проявлениями болезни, в том числе и с дисстрессом.

С энергетической точки зрения стресс можно определить как ситуацию возросшей потребности организма в ресурсе. Патогенез всех болезней включает в себя компонент стресса как следствие нарушения энергетического баланса организма. В механизме возникновения дисстресса, т. е. ситуации неудовлетворенной потребности в энергообеспечении организма, существенную роль играет недостаток ресурса вследствие а) возросшего потребления, б) его неэффективного захвата или в) вследствие избытка антиресурса (например, повышенного уровня свободных радикалов и продуктов перекисного окисления). При этом происходит полное использование не только захватываемого в данный момент ресурса, но и энергии, накопленной системой ранее, что приводит к снижению энергетического потенциала, уровня организации и массы структуры.

Таким образом, дисстресс создает замкнутый порочный круг, когда последствия (снижение энергетических резервов) препятствуют эффективной борьбе с причинами. Отсюда ясно, что своевременное устранение противоречия “энергетические потребности организма — энергетическое обеспечение организма” является важнейшим условием восстановления гомеостаза организма и успешного лечения имеющейся патологии. Цели лечебно-профилактического воздействия должны включать в себя устранение стресса или, по край-

ней мере, формирование ситуации устойчивой энергетической адаптации к нему.

Можно выделить два принципиально различных механизма энергетической адаптации, а именно:

1. Увеличение величины захватываемого ресурса без увеличения уровня эффективности его использования (или даже со снижением уровня эффективности его использования) — экстенсивный путь решения проблемы;

2. Увеличение эффективности использования ресурса без увеличения его захвата из внешней среды — интенсивный путь решения проблемы.

Опять же, в организме человека возможна ситуация, когда в той или иной мере реализуются оба механизма энергетической адаптации, и общий результат будет компромиссным.

Оба механизма обеспечивают адаптацию, но второй — интенсивный — характеризуется меньшей физиологической ценой адаптации. Учитывая это, при устранении дисстресса в процессе лечебно-профилактических воздействий на пациента следует отдать предпочтение механизму увеличения эффективности использования захваченного ресурса. Этот механизм, по нашему мнению, должен быть обязательно использован на первом этапе лечения больных с патологией энергообеспечивающих систем (например, с патологией легких и сердечно-сосудистой системы), и лишь отсутствие необходимого эффекта является показанием к увеличению захвата ресурсов из внешней среды.

В реальном процессе энергообеспечения организма больного оба указанных выше механизма энергетической адаптации сосуществуют и совместно с параметром уровня энергопотребностей и энергопотребления формируют матрицу текущих функциональных состояний энергообмена, а значит, и матрицу “стресс — дисстресс”. Как избыток энергии в живой ДС, так и недостаток энергии способны привести к существенным изменениям ее структуры и функций — к так называемым флуктуациям, когда ДС входит в критическую точку потери устойчивости (точку бифуркации развития) и далее развивается по одному из возможных вариантов, отличному от предыдущего. Но, как известно, для ДС вблизи стационарного состояния нельзя произвольно задать поток энергии извне в систему, т. к. он становится функционалом состояния ДС (Г. Николис, И. Пригожин, 1979). Отсюда вытекает, что выход или невыход организма на критическую точку потери устойчивости (точку бифуркации) обусловлен именно динамикой энергообмена “среда — ДС” — т. е. обусловлен результатом процесса захвата ресурса.

Природные и физические лечебные факторы обладают действенным влиянием на процессы захвата и использования организмом человека кислородзависимых энергоресурсов. В настоящем сообщении мы постараемся иллюстрировать данный тезис на примере наших данных о способности даларгина — синтетического аналога одного из опиоидов, — входящего в систему малых регуляторных пептидов, которая, как отмечалось выше, является одним из центральных звеньев СЛС. Этот пример интересен тем, что показывает способность биологически активного вещества влиять на энергообмен и, тем самым, при введении в организм человека в весьма небольших количествах (суточная доза до 1 мг) изменять активность СЛС.

Эти эффекты даларгина (в составе электрофореза или назальных капель) были нами изучены у больных хроническим бронхитом (ХБ), получавших санаторно-курортное лечение в Ялте, и подробно представлены в монографии (В. И. Мизин и др., 1998).

Даларгин в ходе процедур электрофореза оказывает достоверное ($p < 0,05$) оптимизирующее влияние на ряд физиологических и энергетических параметров КРС, в том числе повышает минутный объем дыхания (МОД), дыхательный объем (ДО) и мощность дыхательных мышц (МДМ) без увеличения частоты дыхания (ЧД), увеличивает ударный объем крови (УОК), снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и индекс Кердо, улучшает соотношения МОК/МОД, ДО/ЧД и УОК/ЧСС. В результате курсового воздействия электрофореза даларгина (ЭД) достоверно ($p < 0,05$) снижается ЧСС и индекс Робинсона.

Динамика средних значений энергетических параметров КРС больных ХБ в ходе процедур электрофореза даларгина, а также результаты корреляционного и регрессионного анализов, представили доказательства существенных изменений энергообмена в ходе процедур, а именно: рост величины использованного ресурса, накопленной и иррадиированной энергии и, что самое важное, рост коэффициента захвата ресурса (КЗР). Последнее представляет наибольший интерес, так как свидетельствует о повышении интегральной эффективности функционирования КРС. Возрастает эффективность этапа фиксации кислорода и его использования — в большей степени в легочном звене, чем в сердечном. Увеличивая не только коэффициент передачи ресурса на этапе использования, но и сам КЗР, даларгин вызывает синэргетический эффект. Рост КЗР отражает увеличение эффективности не только энергообмена вообще, но и ресурсного поведения организма. Результаты факторного анализа указывают на прямое влияние ЭД на кислородобеспечивающую функцию КРС. В то же время отмечается низкое значение потока НИР в КРС, что сужает энергообеспечение функций других физиологических систем и не позволяет привлечь тезис о возросшем энергоснабжении иммунной системы к объяснению стресс-лимитирующего действия даларгина в отношении иммунной системы (представленного ниже).

Действие даларгина имеет два энергетических аспекта. Во-первых, вызывая рост КЗР, даларгин повышает эффективность энергообмена КРС, что расширяет функциональные возможности самой системы и организма и ограничивает дистресс самой патологически измененной КРС. Во-вторых, рост эффективности использования кислорода в КРС не сопровождается ростом использования ресурсов в других физиологических системах. Таким образом, даларгин способствует реализации интенсивного механизма функционирования энергетического звена СЛС.

Даларгин оказывал положительное влияние и на периферическое звено СЛС, увеличивая содержание в крови больных Т-лимфоцитов (пониженный уровень которых является классическим признаком дистресса). Выраженный иммунокорректирующий эффект электрофореза даларгина может быть с успехом объяснен действием даларгина как фактора, снижающего негативные проявления дистресса именно за счет увеличения эффективности использования в иммунной системе ее

резервов, так как существенного увеличения потока энергии, используемого в физиологических системах организма в ходе процедур ЭД, отмечено не было. Таким образом, даларгин способствует реализации интенсивного механизма функционирования и в иммунологическом звене СЛС.

Приведенные выше данные иллюстрируют как методологическую обоснованность привлечения положений синэргетики к интерпретации энергетического звена СЛС, так и потенции биологически активного вещества (на примере даларгина) оказывать положительное влияние на функцию СЛС и динамику стрессорных реакций организма больных ХБ. Последнее дает нам основание для изучения потенций эноанта в отношении активизации СЛС и модификации стрессорных реакций.

Как известно, содержащиеся в эноанте полифенолы и флавоноиды обладают выраженным антиоксидантным действием как *in vitro*, так и *in vivo* (Ю. А. Огай и др., 2000; и др.). В свою очередь свободные радикалы и продукты перекисного окисления могут рассматриваться как антиресурс вследствие их негативного воздействия на окислительно-восстановительные биохимические реакции и на стабильность химического состава и конформации белковых молекул (со всеми вытекающими из этого негативными последствиями).

Как уже указывалось ранее, положения общей и медицинской экологии свидетельствуют о важности характеристик мозаичного поля ресурсов для эффективности их использования живыми организмами и, тем самым, для энергетической стоимости гомеостаза организма. Ю. Либих в 1840 г. сформулировал закон минимума, который гласит: при стационарном состоянии экосистемы (в данном случае организма человека или его отдельных физиологических систем) лимитирующим фактором будет то жизненно важное вещество (вид энергии и т. п.), доступные количества которого наиболее близки к необходимому минимуму. При этом факторы среды могут влиять так, что изменяется скорость потребления лимитирующего элемента. В 1913 г. В. Шелдоном сформулирован закон толерантности: лимитирующим фактором может быть как недостаток, так и избыток необходимого элемента, диапазон между лимитирующим минимумом и лимитирующим максимумом называется пределами толерантности. Последнее положение весьма близко по своему смыслу к выводу о горметическом характере зависимости “доза лечебного физического фактора — эффект” (В. С. Зеленецкая, С. В. Андреев, 1991; и др.).

Отмечается, что неоптимальные условия по одному из факторов снижают диапазон толерантности по другим. Отсюда ясно, что наличие антиресурса является лимитирующим фактором для потребления и эффективного использования кислородзависимых ресурсов, в том числе для целей функционирования СЛС и борьбы с дистрессом. Понятно, что уменьшение антиресурса вследствие действия эноанта должно положительно сказываться на состоянии организма и его физиологических систем, обеспечивающих стресс-лимитирующие реакции.

Этот наш предварительный теоретический вывод, который мы сделали перед началом изучения действия эноанта, получил свое подтверждение как в ходе экспериментов на лабораторных животных, так и при санаторно-курортном лечении больных с патологией КРС. В

частности, эноант как самостоятельный фактор, так и, особенно, в комплексе с другими известными немедикаментозными факторами, обладающими стресс-лимитирующим действием (даларгин, ЭМИ КВЧ, минеральная вода “Савлух-Су”), оказывал мощный стресс-лимитирующий эффект, выразившийся в уменьшении стресс-обусловленного язвообразования и летальности у крыс, подверженных классическому стрессорному воздействию — иммобилизации. Эноант оказался способным предупредить не только быстро развивающиеся последствия дистресса (язвы и эрозии слизистой желудка и летальность животных), но и отдаленные негативные последствия стрессорных воздействий. Последнее свойство проявилось уже на уровне материального субстрата системы, обеспечивающей самоорганизацию живой клетки, т. е. в форме уменьшения мутаций генома.

При этом в ходе экспериментальных исследований были получены достаточно явные свидетельства гормонального характера зависимости “доза эноанта — эффект”. Указанный характер зависимости доза — эффект, характерный для любого ресурса, подводит нас к мысли о том, что содержащиеся в эноанте полифенолы, флавоноиды и другие продукты винограда, обладающие мощным действием на антиресурсы (радикалы и продукты перекисного окисления), сами являются необходимым организму ресурсом. В этом случае дефицит этих веществ не только снижает активность СЛС организма, но и сам по себе может стать причиной дистресса.

В экспериментах проявился также и кумулятивный характер эффектов эноанта, когда курсовые дозы эноанта оказывали более положительное влияние, чем достаточно большие суточные дозы, что также свидетельствует в пользу гипотезы о постоянной потребности организма в этих веществах и о негативном влиянии их дефицита.

В группе больных с заболеваниями ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью были выявлены эффекты эноанта, оптимизирующие функции сердечно-сосудистого звена КРС. В частности, к концу курса применения эноанта отмечено снижение систолического и диастолического артериального давления крови, частоты сердечных сокращений и индекса Робинсона. В результате действия эноанта отмечена положительная динамика таких интегральных показателей, как выраженность жалоб на одышку, сердцебиения, боли в сердце, утомляемость и головные боли. Эноант вызвал также снижение билирубина крови, что свидетельствует об улучшении функции печени. Нормализуя обмен веществ и уменьшая антиресурсы — продукты обмена веществ, подлежащие нейтрализации и удалению из организма, эноант также оказывает стресс-лимитирующее действие.

У больных хроническим бронхитом были установлены выраженные эффекты эноанта, оптимизирующие легочное звено КРС, в том числе снижение хрипов в легких и увеличение МОС 75%. К концу курса применения эноанта отмечены также эффекты, свидетельствующие об оптимизации функций сердечно-сосудистого звена КРС путем снижения систолического артериального давления крови. В результате действия эноанта отмечена положительная динамика таких интегральных показателей, как выраженность жалоб на кашель и уровень самооценки выраженности стресса по Л. Ридер. У больных ХБ отмечается также существенное снижение

содержания палочкоядерных лейкоцитов и СОЭ, что свидетельствует о повышении эффективности иммунологического звена СЛС.

Как видно из приведенных данных, эноант обладает достаточно ясным общим стресс-лимитирующим эффектом, влияя на центральные и периферические звенья СЛС через активацию интенсивного механизма повышения ресурсного обеспечения различных физиологических функций.

Особый интерес, на наш взгляд, представляет сравнение стресс-лимитирующих потенций различных продуктов переработки винограда и стратегии их использования в борьбе с дистрессом.

Как известно, алкоголь, в том числе винного происхождения, является мощным стресс-лимитирующим средством. С экоэкологической и синэнергетической точки зрения алкоголь оказывает стресс-лимитирующее действие за счет увеличения интенсивности энергообмена, что обеспечивает актуальный рост энергоресурсов, доступных физиологическим системам организма в данный момент. Кроме того, возникает модификация механизмов осознанного восприятия боли и других стрессорных воздействий и увеличение содержания периферических опиоидов-протекторов на фоне снижения концентрации кислорода в крови и периферических тканях. Последнее обусловлено увеличением уровня энергозатрат и нарушением обмена веществ вследствие изменения активности ферментных систем, при этом происходит накопление продуктов нарушенного обмена веществ. Таким образом, алкоголь реализует экстенсивный механизм энергетической адаптации к стрессу, приводя к нерациональной трате энергоресурсов организма и повышению концентрации антиресурсов.

Как было показано выше, содержащиеся в эноанте полифенолы, флавоноиды и другие биологически активные продукты винограда (для краткости весь этот комплекс веществ мы будем продолжать называть “эноант”) реализуют более эффективный — интенсивный — путь стресс-лимитирования, и в этом качестве эноант может выступать конкурентной альтернативой алкоголю. Эта гипотеза была нами сформулирована перед началом активного изучения эноанта и в последующем получила практическое подтверждение.

Напомним, что уже при изучении так называемого “французского парадокса” (В. П. Нужный, 1996) было установлено, что алкоголь не оказывал профилактического действия на развитие коронарной патологии, что можно однозначно расценить как отсутствие длительных стресс-лимитирующих эффектов. Уже одно это объективно свидетельствует в пользу эноанта как корректора стресс-обусловленных заболеваний КРС, а клинические исследования эноанта вполне ясно выявили альтернативные, конкурентные взаимодействия алкоголя и эноанта.

Так, в группе больных с ИБС и ГБ, принимавших эноант в составе комплексного санаторно-курортного лечения, сами пациенты отметили явное снижение желания употребить красное вино (у 30% не употребляющих алкогольные напитки и у 27,8% употребляющих) и снижение желания употребить крепкие алкогольные напитки (у 7,7% не употребляющих алкогольные напитки и у 22,2% употребляющих). Аналогичные данные получены среди больных ХБ — сами пациенты отметили явное

снижение желания употребить красное вино (у 7,8% не употребляющих алкогольные напитки и у 47,6% употребляющих) и снижение желания употребить крепкие алкогольные напитки (у 10,5% не употребляющих алкогольные напитки и у 52,3% употребляющих). У больных, получавших аналогичное комплексное санаторно-курортное лечение, но без эноанта, уменьшение желания употребить красное вино или крепкий алкогольный напиток практически не возникало.

Интересно отметить, что желание употребить красное вино уменьшалось в меньшей степени, чем желание употребить крепкие алкогольные напитки. Это обусловлено, по нашему мнению, меньшим содержанием алкоголя в красном вине и наличием в нем тех же веществ, что и в эноанте (хотя и в значительно меньших концентрациях), что представляет еще одно подтверждение антагонистических отношений алкоголя и эноанта.

Обращает также на себя внимание и тот факт, что желание употребить красное вино и крепкие алкогольные напитки уменьшалось в большей степени у лиц, систематически употребляющих алкоголь, т. е. у лиц, шире использовавших алкоголь в качестве стресс-лимитирующего фактора. Последнее вызвано, возможно, большей выраженностью стресса и дистресса у этих пациентов, и большая частота перехода к альтернативной стратегии борьбы с дистрессом за счет применения эноанта также свидетельствует о преимуществах эноанта для этой группы лиц.

Оба сравниваемых фактора — алкоголь и эноант — обеспечивают адаптацию, но второй, за счет реализации интенсивного механизма, характеризуется меньшей физиологической ценой адаптации. Учитывая это, для устранения дистресса в процессе лечебно-профилактических воздействий, в особенности с прицелом на длительный период действия с целью профилактики развития хронических заболеваний, следует отдать предпочтение эноанту.

Хотелось бы подчеркнуть исключительно удачный характер (в связи с вышесказанным об антагонизме алкоголя, с одной стороны, и полифенолов, флавоноидов и других биологически активных соединениях винограда, с другой стороны) решения, принятого в свое время создателями эноанта, о неиспользовании алкоголя в составе данного пищевого концентрата полифенолов даже в минимальных количествах.

Заключая данное сообщение, мы можем констатировать, что к анализу действия эноанта так же правомерно применить положения разрабатываемой нами синэргетической концепции стресс-лимитирующих реакций организма (выступающей в качестве новой концептуальной основы применения биологически активных природных соединений), как и к анализу действия ранее изученного нами даларгина.

Литература

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1978. — 447 с.
2. Бабов К. Д. Активация стресс-лимитирующих систем организма — один из подходов к оптимизации назначения физиотерапевтических факторов у кардиологических больных. В: Международная научно-практи-

ческая конференция “Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия”. Ялта, 29 сентября — 2 октября 1999. Дополнение к журналу “Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия”. — 1999. — № 3. — С. 49–50.

3. Зеленецкая В. С., Андреев С. В. О механизмах биологического действия бальнеопроцедур. // *Вопр. Кур., Физиотер. И ЛФК.* — 1991. — № 1. — С. 46–51.

4. Мизин В. И. Теоретические аспекты моделирования реакций организма на воздействия климатических и преформированных физических факторов. В: “Климатические и преформированные физические факторы в профилактике и реабилитации больных бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Тез. Докл. Респ. Конференции. — Ялта, 1990. — С. 42–44.

5. Мизин В. И., Богданов Н. Н., Троценко Б. В. Синэргетические аспекты некоторых медицинских проблем. — Депонирована в укринтэи, № 1762-Уж, 1992, 29.10.92. — 205 с.

6. Самосюк И. З., Лысенюк В. П., Лиманский Ю. П. и др. Нетрадиционные методы диагностики и терапии. — Киев: Здоров'я, 1994. — 240 с.

7. Кушнир А. Е., Олексенко А. Б., Шевченко Н. И. Теоретические основы метода биорезонансной стимуляции. В: Международная научно-практическая конференция “Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия”. Ялта, 29 сентября — 2 октября 1999. Дополнение к журналу “Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия”. — 1999. — № 3. — С. 25.

8. Мизин В. И. Изменения энергообмена кардиореспираторной системы больных хроническим бронхитом под воздействием гальванизации и электрофореза даларгина на область грудной клетки. // *Вопр. Кур., Физиотер. И ЛФК.* — 1995. — № 4. — С. 7–12.

9. Мизин В. И. Теоретические и практические аспекты моделирования эффектов физиотерапии. // *Вопр. Физ. И курортологии.* — 1997. — № 4. — ТЗ.—С. 13–20.

10. Богданов Н. Н., Мельников Н., Мешков В. В., Богданов А. Н., Мизин В. И. и др. КВЧ-терапия в клинике внутренних болезней (учебно-методическое пособие). — Ялта-Симферополь, 1998. — 66 с.

11. Богданов Н. Н., Бокша В. Г., Мешков В. В., Мизин В. И. Фундаментальные и прикладные аспекты современной курортологии и физиотерапии. — Ялта-Симферополь, 1998. — 256 с.

12. Огай Ю. А., Загоруйко В. А., Богадельников И. В., Богданов Н. Н., Веремьева Р. Е., Мизин В. И. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина. // “Магарач” Виноградарство и виноделие. — 2000. — № 4. — С. 25–26.

13. Нужный В. П. Умеренное потребление алкоголя, вино и “французский парадокс” // Виноград и вино России. — 1996. — № 4. — С. 34–40.

14. Гиг Дж., Ван. (J. Van Gigch) Прикладная общая теория систем. В 2-х книгах. Т2. Пер. С англ. — М.: Мир, 1981. — 733 с.

15. Николис Г., Пригожин И. (G. Nikolis, I. Prigogine) Самоорганизация в неравновесных системах. От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. Пер. С англ. Ред. Чиздмаджиев Ю. А. — М.: Мир, 1979. — 512 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНОАНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В большинстве стран СНГ, в том числе и на Украине, наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). В структуре общей смертности населения Украины около 60% приходится на смертность от болезней системы кровообращения. Экономические потери, обусловленные временной нетрудоспособностью, инвалидизацией от ИБС, ГБ и цереброваскулярных заболеваний, составляют ежегодно несколько миллиардов гривен. В связи с этим проблема профилактики, лечения и реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией приобретает большую значимость.

Современные достижения экспериментальной и клинической кардиологии свидетельствуют о множестве пато- и саногенетических звеньев, участвующих как в развитии заболеваний органов кровообращения, так и противодействующих их возникновению. Множественность причин и патофизиологических механизмов заболеваний сердечно-сосудистой системы определяет принципы их комплексной и дифференцированной профилактики, лечения и реабилитации, в основе которых должно лежать оптимальное использование различных природных и преформированных лечебных факторов, способных оказывать нормализующее воздействие на адаптационно-компенсаторные процессы в нарушенных системах организма.

Целесообразность включения в курортные комплексы профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы пищевого концентрата полифенолов винограда “эноант” основывается на известном “французском парадоксе” — на фактах значительно меньшей заболеваемости стенокардией среди французов по сравнению с населением других развитых стран и достоверной обратной корреляционной зависимости между смертностью от инфаркта миокарда и потреблением сухого красного вина (1, 2, 4 и др.). Известно, что полифенолы винограда, обладая антиоксидантными свойствами, эффективно связывают свободные радикалы, активируют процессы взаимодействия белков пищи с пищеварительными ферментами, улучшают всасывание пептидов и аминокислот, активируют процессы этерификации жирных кислот и холестерина, препятствуя тем самым развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Прокванидины красного вина фиксируются пролином коллагена и эластина в стенках артерий, увеличивая их сопротивление давлению крови. Эти же факторы влияют на содержание холестерина в крови и ингибируют фермент гистидиндекарбоксилазу, благодаря чему снижается содержание в крови гистамина, ответственного за излишнюю проницаемость стенок сосудов. При этом сам алкоголь не оказывает такого положительного влияния и не играет никакой роли в указанных лечебных свойствах виноградных вин.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности применения пищевого концентрата полифенолов винограда “эноант” в составе комплексного санаторно-курортного лечения больных ИБС и ГБ в санаториях “Ливадия” и “Украина”.

Методические установки, предложенные Р. Е. Веремьевой и касающиеся методики применения эноанта в лечении детей с бронхо-легочной патологией, предусматривают суточную дозу в 20 мл эноанта (при содержании полифенолов 15 мг/мл), разделенную на три приема (за 30 минут до еды), в течение 15 дней. При содержании полифенолов 18–20 мг/мл применявшаяся Р. Е. Веремьевой суточная доза для детей составила бы 12,5–16,6 мл эноанта (5, 6).

Соблюдение общепринятого в фармакологии подхода к дозировке действующего агента требует, однако, расчетов дозы действующего агента на 1 кг массы тела, которые были нами проведены.

Учитывая диапазоны значений массы тела детей (см. таблицы стр. 115–121 в “Эволюция биоэнергетики и здоровье человека”, Г. Л. Апанасенко, С.-Пб., 1992), суточная доза эноанта в клиническом исследовании Р. Е. Веремьевой составила бы в среднем 0,517 мл эноанта на 1 кг массы тела. Эта же суточная доза была принята в качестве исходной и в проведенных экспериментальных исследованиях действия эноанта.

Это позволило нам провести перерасчет детской индивидуальной лечебной суточной дозы эноанта, которая составила 0,52 мл на 1 кг массы тела ребенка. Расчет суточной дозы эноанта в мл производится умножением массы тела ребенка в кг на 0,52 мл/кг с последующим округлением полученной величины до целого числа (по обычным правилам). Например, 35 кг умножаем на 0,52 мл/кг, получаем в результате 18,2 мл и округляем это значение до 18 мл.

По данным литературы, у взрослых лечебная доза составляет 400–450 мг полифенолов в сутки, что соответствует 20–25 мл эноанта в сутки при содержании полифенолов 18–20 мг/мл. В фармакологии принято, что в общем случае дозы лекарств для взрослых приравниваются к дозам лекарств для детей в возрасте 13 лет. Однако, при дозировке эноанта необходимо учитывать следующие важные аспекты: а) у взрослых, по сравнению с ребенком 13 лет, отмечается меньший уровень метаболизма, поэтому доза на 1 кг массы тела взрослого будет меньшей; б) избыточная масса тела формируется в основном за счет липидов, перекисное окисление которых является именно тем процессом, на коррекцию которого направлен прием эноанта. Поэтому доза на 1 кг избыточной массы тела будет большей, чем у взрослого с идеальным весом. Учитывая вышесказанное, а также данные специально проведенных нами расчетов, рекомендуемые лечебные средние суточные дозы эноанта составят 0,45 мл/кг при нормальном или сниженном весе (массе тела) пациента и 0,48 мл/кг при избыточном весе.

Суточные лечебные дозы в мл эноанта рассчитываются после определения идеального веса с использованием таблицы Keys, модифицированной Ю. А. Росткиным с соавторами (1982), или по номограммам расчета отклонения веса от идеального.

В связи с тем, что идеальный вес сложным образом зависит от возраста и пола, номограммы состав-

Таблица 1.

Значения параметров больных ИБС и ГБ в ходе курса санаторно-курортного лечения с применением эноанта и без его применения.

Наименование параметра	Единица измерения	Значение параметров / сигма			
		Основная группа		Группа сравнения (1)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5	6
Самочувствие	Балл	1,89/0,31	2,59/0,55		
Одышка	Балл	1,16/0,87	0,68/0,91		
Утомляемость	Балл	1,48/0,68	0,35/0,71	1,00/0,00	0,33/0,52
Сердцебиение	Балл	0,95/0,94	0,30/0,62		
Боли в сердце	Балл	1,59/0,64	0,27/0,51		
Головные боли	Балл	1,48/0,96	0,14/0,42		
Головокружение	Балл	1,1/0,83	0,00/0,00		
Тревожность	Балл	1,14/0,95	0,08/0,28		
Диспептические явления	Балл	0,06/0,36	0,06/0,33		
Систолическое артериальное давление	Мм.рт.ст.	147,30/23,56	128,78/11,63		
Диастолическое артериальное давление	Мм.рт.ст.	88,38/12,97	80,00/6,56		
Частота сердечных сокращений	Уд/мин	72,19/7,81	67,08/7,04		
Жизненная емкость легких	Мл	3172,08/878,50	3279,30/815,36		
Тест Ридера	Ед	2,32/0,67	2,35/0,62		
Эритроциты крови	Млн/мл	4,13/0,33	4,17/0,41		
Цветной показатель	Ед	1,03/0,09	1,03/0,09		
Гемоглобин крови	Г/л	139,29/17,42	139,81/16,98		
Лейкоциты крови	Млн/л	5,95/1,07	5,96/1,12		
СОЭ	Мм/час	9,49/4,82	8,30/4,20		
Наличие депрессии сегмента ST (ЭКГ)	%	0,27/0,84	0,08/0,49		
Наличие нарушений проводимости (ЭКГ)	%	0,16/0,37	0,16/0,37		
Наличие признаков гипертензии (глазное дно)	%	0,45/0,51	0,45/0,51		
Индекс Робинсона	Ед	106,78/23,39	86,51/13,21		
Индекс Кердо	Ед	-23,66/21,69	-20,27/14,54		
МОК	л	6,92/2,12	7,81/3,36		
УОК	Мл	95,18/22,74	106,1/36,26		
ОПСС	Дин*сек/См5	3308,80/767,99	3194,67/1144,95		
Холестерин крови	Ммоль/л	6,52/1,20	6,00/1,08		
Бета-липопротеиды крови	Ед.	59,4/48,14	55,58/16,59		
Коэффициент атерогенности	Ед.	4,14/4,75	4,12/3,60		
Гидроперекиси липидов	Усл. Ед.	3,60/0,30	3,65/0,86		
Малоновый диальдегид	Усл. Ед.	3,77/0,70	3,48/0,57		
Каталаза эритроцитов	%	70,72/4,92	71,54/3,53	62,63/5,46	64,55/4,67
Протромбин крови	%	93,58/5,06	87,9/6,21		
Фибриноген крови	Г/л	3,42/0,53	3,85/0,73		
Общий билирубин крови	Ммоль/л	12,75/6,49	10,73/4,35		

Примечание: 1 — см пояснения в тексте.

лены для мужчин, отдельно для возраста до 45 и после 46 лет, и включают поправки для женщин. Расчет суточной дозы эноанта в мл производится умножением массы тела взрослого в кг на 0,45 или 0,48 мл/кг с последующим округлением полученной величины до целого числа. Суточные лечебные дозы делились на три равные разовые доли (дозы), по одной на прием.

Эноант, являясь пищевым концентратом, принимался внутрь, как и любая другая пища. Закономерности физиологии питания требуют, чтобы прием эноанта был связан с установленным режимом питания пациента и соответствовал состоянию гастро-дуоденальной зоны его желудочно-кишечного тракта. С целью создания оптимальных условий для проявления всех лечебных эффектов эноанта, в том числе и сигнально-рефлекторных (феномен специфического динамического действия пищи и влияние на секрецию желудочного сока и моторику желудка), установленная вышеуказанными способами разовая доза эноанта принималась следующим образом: а) доводилась до объема 15 мл (в мензурке или маленьком стаканчике) за счет разбавления эноанта кипяченой водой; б) неспешно принималась внутрь несколькими маленькими глотками (плавно, смакуя вкус); в) запивалась небольшим количеством кипяченой воды (по желанию пациента).

Эноант принимался натощак или после еды, в зависимости от наличия или отсутствия патологии органов желудочно-кишечного тракта. Если у пациента не было патологии желудочно-кишечного тракта, эноант принимался за 45 минут до еды или после еды. Если у пациента была патология гастро-дуоденальной зоны со сниженной секрецией и сниженной моторикой, то прием эноанта осуществлялся за 30 минут до еды. Если у пациента была патология гастро-дуоденальной зоны с повышенной секрецией и моторикой, с нарушениями функции поджелудочной железы или гепато-билиарной системы, то прием эноанта осуществлялся за 60–90 минут до еды.

Прием эноанта вызывает секрецию желудочного сока. Если эноант принимался за 60–90 минут до еды, пациенту рекомендовалось, с целью устранения неприятных ощущений в области желудка и обострения утреннего чувства голода, в период между приемом эноанта и завтраком проводить прогулки или занятия ЛФК.

Исследования были проведены на 37 больных ИБС и ГБ, среди которых в качестве основного диагноз ИБС имели 31 человек и диагноз ГБ — 6 человек, тогда как в качестве сопутствующего диагноз ГБ имели 16 человек. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом сплошной выборки с последующей рандомизацией по критериям срока санаторно-курортного лечения (не менее 18 дней) и согласия пациента. Были сформированы основная группа (в которой в дополнение к индивидуально показанному комплексу лечения в рацион питания пациентов вводился эноант) в составе 31 пациента и группа сравнения в составе 6 пациентов (без применения эноанта). Вследствие высокой частоты сочетанного развития ИБС и ГБ основная и контрольная группы были составлены из пациентов, страдающих обоими нозологическими формами. В основной группе 27 пациентов имели в качестве основного заболевания ИБС и 4 пациента — ГБ, при этом 13 пациентов с

ИБС имели ГБ в качестве сопутствующего заболевания. В группе сравнения 4 пациента имели в качестве основного заболевания ИБС и 2 пациента — ГБ, при этом 3 пациента с ИБС имели ГБ в качестве сопутствующего заболевания. Группы существенно не отличались между собой по основным антропологическим и клиническим характеристикам пациентов.

В исследовании приняли участие 11 женщин и 26 мужчин, длительность заболевания составила в среднем 7,8 лет, все заболевания были в фазе стабильности, функциональный класс в среднем соответствовал 1,24, недостаточность кровообращения в среднем соответствовала 0,68, дыхательной недостаточности у пациентов не было, среди осложненных имели место кардиосклероз у 3 пациентов и постинфарктный кардиосклероз — у 10 пациентов, среди сопутствующих заболеваний (кроме ГБ) отмечались хронический необструктивный бронхит (у 6 пациентов) и патология желудочно-кишечного тракта (у 2 пациентов). Из отягчающих течение заболеваний факторов отмечались курение табака и употребление крепких алкогольных напитков. В момент исследований имели привычку курения 5 человек (13,5%) со средним числом выкуриваемых в сутки сигарет 15, в прошлом курили еще 10 человек, средняя длительность курения в анамнезе всех 15 (40,5%) курильщиков составляла 17,7 лет. Всего 23 человека (62,2%) употребляют крепкие алкогольные напитки, в среднем по 28,6 мл в сутки.

В обеих группах все больные получали комплекс лечения, которые предусматривали полноценное применение всех имеющихся в санаториях и индивидуально показанных данному пациенту немедикаментозных методов лечения (климатопродур, ЛФК, массаж, бальнеотерапия, аппаратная физиотерапия) и лекарственных препаратов (нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты, липотропные средства) в соответствии с утвержденными методиками. В среднем курс санаторно-курортного лечения в обеих группах включал следующие основные воздействия: 7,49 процедур воздушных ванн; 2,21 процедуры солнечных ванн; 2,59 процедуры морских купаний; 12,62 процедур ЛФК; 10,41 процедур массажа; 3,14 процедуры ингаляций; 6,89 процедур лечебных ванн; 3,86 процедуры внутривенного лазерного облучения крови; 2,62 процедуры электрофореза и 53,29 суточных доз различных лекарственных препаратов.

Назначение «эноанта» больным в основной группе осуществлялось строго индивидуально, как по показаниям, так и по дозам, которые в среднем составляли 0,45 мл/кг массы тела в сутки при 18,94 суточных доз на одного пациента основной группы.

Оценка влияния эноанта осуществлялась по результатам комплексного обследования пациентов перед началом и по окончании курса санаторно-курортного лечения с использованием клинических (жалобы), объективных (антропометрия, тонометрия, динамометрия, спирометрия), лабораторных (общий анализ крови, биохимический анализ липидного обмена, антиоксидантных систем, свертывающей системы и функции печени) и функциональных методов исследований (ЭКГ, реография), дополненных рядом тестов (психологический тест-опросник уровня стресса по Ридер и тест-опросник антиоксидантного балланса по Гуляр) и расчетных показателей (индекс Кердо, индекс Робинсона и др.). Все исследова-

ния осуществлялись в соответствии с принятыми методиками. Результаты исследований анализировались с использованием методов вариационной статистики.

В таблице 1 представлены значения основных исследованных параметров до и после курса лечения в обеих группах. По большинству параметров (за исключением параметров "утомляемость" и "каталаза эритроцитов") значения параметров в основной группе и группе сравнения в один и тот же период (до лечения или после лечения) статистически достоверно между собой не различались, и в этом случае в таблице 1 приведены соответствующие значения параметров лишь для основной группы.

Из приведенных данных видно, что исходные и конечные (после окончания курса лечения) значения исследованных параметров больных основной группы и группы сравнения существенно не отличались. В резуль-

одышки, утомляемости, сердцебиения, головных болей и болей в области сердца, головокружения и тревожности. По сравнению с контрольной группой, у больных основной группы отмечается достоверная динамика ЧСС, систолического и диастолического артериального давления, индекса Робинсона, уровня протромбина, фибриногена и билирубина крови. Особенное внимание привлекает существенная разница динамики некоторых параметров пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения, а именно: утомляемости, болей в сердце и билирубина крови.

С целью более глубокого анализа выявленных изменений во всем массиве пациентов был проведен корреляционный анализ зависимости значений изучавшихся параметров пациентов от количества принятых ими суточных доз эноанта. В результате проведенного анали-

Таблица 2.

Значения параметров больных ИБС и ГБ в ходе курса санаторно-курортного лечения с применением эноанта и без его применения

Наименование параметра	Значение динамики параметров	
	основная группа	группа сравнения
1	2	3
Самочувствие	+0,68	+0,83
Одышка	-0,55	(-0,16)
Утомляемость	-1,13	-0,67
Сердцебиение	-0,65	(-0,66)
Боли в сердце	-1,42	-0,84
Головные боли	-1,38	(-1,17)
Головокружение	-1,12	-0,83
Тревожность	-1,10	-0,83
Систолическое давление	-18,55	(-18,33)
Диастолическое давление крови	-8,87	(-5,83)
Частота сердечных сокращений	-5,84	(-1,33)
Индекс Робинсона	-21,13	(-15,73)
Протромбин крови	-6,03	(-3,25)
Фибриноген крови	+0,50	(+0,80)
Билирубин крови	-2,32	(-0,01)

тате проведенного санаторно-курортного лечения у всех пациентов обеих групп отмечена положительная динамика состояния здоровья, один пациент выписан со значительным улучшением, все остальные — с улучшением. Это свидетельствует о сопоставимости обеих групп по большому числу существенных параметров организма больных и об адекватности примененного лечебного комплекса. Однако эти сведения не показывают в явном виде различия изменений состояния пациентов в ходе санаторно-курортного лечения с использованием и без использования эноанта, и должны быть дополнены сведениями о достоверной динамике изучавшихся параметров.

В таблице 2 приведена статистически достоверная ($p < 0,05$) динамика изучавшихся параметров пациентов в ходе санаторно-курортного лечения, т. е. разница значений параметров "после лечения — до лечения". В случае, если это различие статистически недостоверно, значение динамики приведено в круглых скобках.

Как видно из приведенных данных, в основной группе больных, принимавших эноант, прослеживается четкая динамика улучшения самочувствия, уменьшения

за были выявлены достоверные ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции "доза эноанта — значение параметра после курса лечения"; — 0,313 для утомляемости; — 0,325 для болей в сердце и — 0,346 для билирубина крови.

По мнению лечащих врачей и самих пациентов, эффект эноанта проявился улучшением сна, нормализацией функций нервной системы и почек, уменьшением сердечных болей, улучшением пищеварения и аппетита, нормализацией артериального давления крови и стула, уменьшением кашля и дисфункции суставов, увеличением толерантности к физической нагрузке. Данные убедительно свидетельствуют о наличии положительных эффектов, обусловленных включением эноанта в состав комплексного санаторно-курортного лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Выявленные нами клинические эффекты эноанта полностью согласуются с известными клиническими и экспериментальными эффектами полифенолов и биофлавоноидов, содержащихся в эноанте (1, 3), и представляют интерес как результаты первых клинических исследований применения эноанта у больных ИБС и ГБ.

Кроме того, в процессе исследований нами были получены ранее не известные данные о снижении у пациентов, получавших эноант, желаний употребить красное вино или крепкий алкогольный напиток. Гипотеза о таком действии эноанта, обусловленном комплексным воздействием содержащихся в нем натуральных полифенолов и флавоноидов винограда, была выдвинута Мизиным В. И. В результате применения эноанта отмечено снижение желаний употребить красное вино (у 30,8% не употребляющих алкогольные напитки и у 27,8% употребляющих) и крепкие алкогольные напитки (у 7,7% не употребляющих алкогольные напитки и у 22,2% употребляющих).

Не нашло подтверждения опасение того, что эноант может часто вызывать диспептические явления. Жалобы на диспептические явления предъявляли в начале санаторно-курортного лечения по 1 больному в каждой группе, в конце лечения диспепсия отмечена у 1 больного основной группы. Жалобы на чувство тошноты после приема эноанта предъявляли лишь 2 пациента (в начале курса лечения). В то же время напомним, что прием эноанта, по мнению лечащих врачей и самих пациентов, способствовал улучшению пищеварения (у 5 пациентов), улучшению аппетита (у 2 пациентов) и нормализации стула (у 1 пациента).

Таким образом, результаты впервые проведенных нами исследований по применению эноанта в комплексе санаторно-курортного лечения больных ИБС и ГБ свидетельствуют об определенной терапевтической эффектив-

ности пищевого концентрата полифенолов винограда и целесообразности дальнейшего изучения возможности использования эноанта в практике санаторно-курортных учреждений.

Литература

1. Hertog M. G. L Les flavonoides dans le the le vin rouge et les oignons pro tegnet — ils contre les maladies cardiovasculaires et le cancer. // Polyphenols Actualites/1995. - N 13. - Pp. 17–19.
2. Нужный В.П. Умеренное потребление алкоголя, вино и “французский парадокс”. // Виноград и вино России. - 1996. - № 4. - С. 34–40.
3. Огай Ю. А., Загоруйко В. А., Богадельников И. В., Богданов Н. Н., Веремьева Р. Е., Мизин В. И. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина. // “Магарач” Виноградарство и виноделие. - 2000. - N4. - С. 25–26.
4. Щвец Н, Яценко О. Французский парадокс или роль красного вина в профилактике и лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца. // Проблемы питания и здоровья. - №2. -1996. -С. 4–9.
5. Веремьева Р. Е. Методика применения пищевого концентрата полифенолов винограда “эноант”. ТУ У 00334830.002–96. — Симферополь, 1998. - 3 с.
6. Веремьева Р. Е. Дисбактериоз кишечника и его коррекция при стоматологических заболеваниях. — Симферополь, 2000. — 68 с.

Е. Г. Мельниченко, М. А. Кирсанова, Ю. Л. Криворутченко

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАТА “ЭНОАНТ” НА МИКРООРГАНИЗМЫ

С давних времен люди знали, что растения, которые применимы в пищу, не только кормят, но и лечат. Это связано с тем, что содержащиеся в лекарственных растениях действующие вещества, при поступлении в организм человека оказывают влияние на его физиологию. Такие вещества называют биологически активными (БАВ). Они разнообразны по своему составу и относятся к различным классам химических соединений.

Красные вина и концентраты соединений винограда являются богатыми источниками биофлавоноидов и других полифенольных соединений.

Флавоноиды называют “натуральными биологическими модификаторами реакции”, из-за их способности изменять реакцию организма на аллергены, вирусы и канцерогены. Об этом свидетельствуют их противовоспалительные, антиаллергические, антимикробные, антивирусные и антиканцерогенные свойства. Флавоноиды выполняют роль сильных антиоксидантов, обеспечивая защиту от окисления и повреждения свободными радикалами [6].

Одной из самых целебных групп растительных флавоноидов являются проантоцианидины. Они обладают широким спектром фармакологической активности. Проантоцианидины — одни из немногих веществ, проходящих гемато-энцефалический барьер, что позволяет им осуществлять антиоксидантную защиту тканей центральной нервной системы. Они обладают способностью увеличивать внутриклеточное содержание витамина С, сни-

жать проницаемость и ломкость капилляров, поддерживать структуры коллагена и препятствовать его разрушению.

По литературным данным, экстракты, содержащие проантоцианидины, препятствуют расщеплению и синтезу веществ, участвующих в развитии воспаления и аллергических реакций, таких, как гистамин, серинпротеаза, простагландины и лейкотриены [8].

Концентрат полифенолов винограда “эноант” отличается высоким содержанием проантоцианидинов [4].

Другим биофлавоноидом, содержащимся в концентрате “эноант”, является кверцетин. Кверцетин обладает способностью ингибировать альдозоредуктазу-фермент, преобразующий глюкозу крови в сорбит. Поэтому кверцетин значительно уменьшает накопление сорбита и замедляет агрегацию тромбоцитов [5]. Кверцетин обладает антивирусными свойствами в отношении вируса простого герпеса I, парагриппа 3 типа, полиовируса I типа, респираторно-синцитиального вируса [7].

Из фенольных соединений нефлавоноидной природы “эноант” содержит производные ряда фруктовых кислот, играющих важную физиологическую роль. Одним из свойств производных оксикоричных кислот является их антимикробная активность [1].

По литературным данным, полифенольные соединения винограда, а также их концентраты, при высокой физиологической активности и биодоступности не обладают токсичностью [5].

Таблица 1

Антимикробное действие концентрата "эноант" на стандартные музейные штаммы микроорганизмов

Микроорганизмы	Количественная величина, МДС $\leq 5,0$ мг/мл
C. Albicans	—
E. coli	—
St. Aureus	1,25 мг/дм ³

МДС- минимальное действующее содержание полифенолов винограда.

Цель данной работы заключалась в том, чтобы определить, какое влияние оказывает концентрат "эноант" на тестовые штаммы микроорганизмов.

В задачи работы входило:

- провести исследования чувствительности микроорганизмов E. coli, S. Aureus и C. Albicans к пищевому концентрату "эноант" и определить в нем минимальное действующее содержание суммарных полифенолов винограда;

- определить влияние концентрата "эноант" на биолюминесцентную систему фотобактерий.

Методы исследований

Для изучения антимикробного действия использовали такое количество концентрата "эноант", в котором общее содержание суммарных полифенолов винограда составляло от 5 мг/мл до 0,5 мг/мл.

Исследование чувствительности штаммов-микроорганизмов к концентрату "эноант" изучали методом серийных разведений в жидких и агаризованных средах [3].

Посевная доза бактерий равнялась 10^6 – 10^9 микробных клеток на 1 мл питательной среды. Посевы инкубировали в течение 24 ч при 37°C для стафилокок-

ков и энтеробактерий и 48 ч при 28 °C для кандид. Из пробирок с отсутствием видимого роста делали контрольный высеv на селективные среды. Результаты оценивали по интенсивности роста бактерий на агаризованных средах.

Для определения токсичности концентрата "эноант" использовали биолюминесцентный метод анализа по методике определения токсичности водных сред на *Ph.phosphoreum* [2]. Сущность метода заключалась в следующем: клетки фотобактерий с фиксированным уровнем свечения помещали в кюветы фотоэлектролюминометра, содержащие растворы 5, 10, 20 мкг/мл испытываемого вещества. Через 20 мин. экспозиции регистрировали количество квантов света в пробах и контроле, сравнивали их и по изменению уровня свечения судили о токсическом воздействии веществ на клетки фотобактерий. Снижение свечения на 50% и более относительно контроля свидетельствовало о наличии у вещества токсических свойств.

Результаты и обсуждение.

Исследования антимикробного действия концентрата "эноант" относительно возбудителей бактериальных инфекций E.coli, S. Aureus и C. Albicans показали,

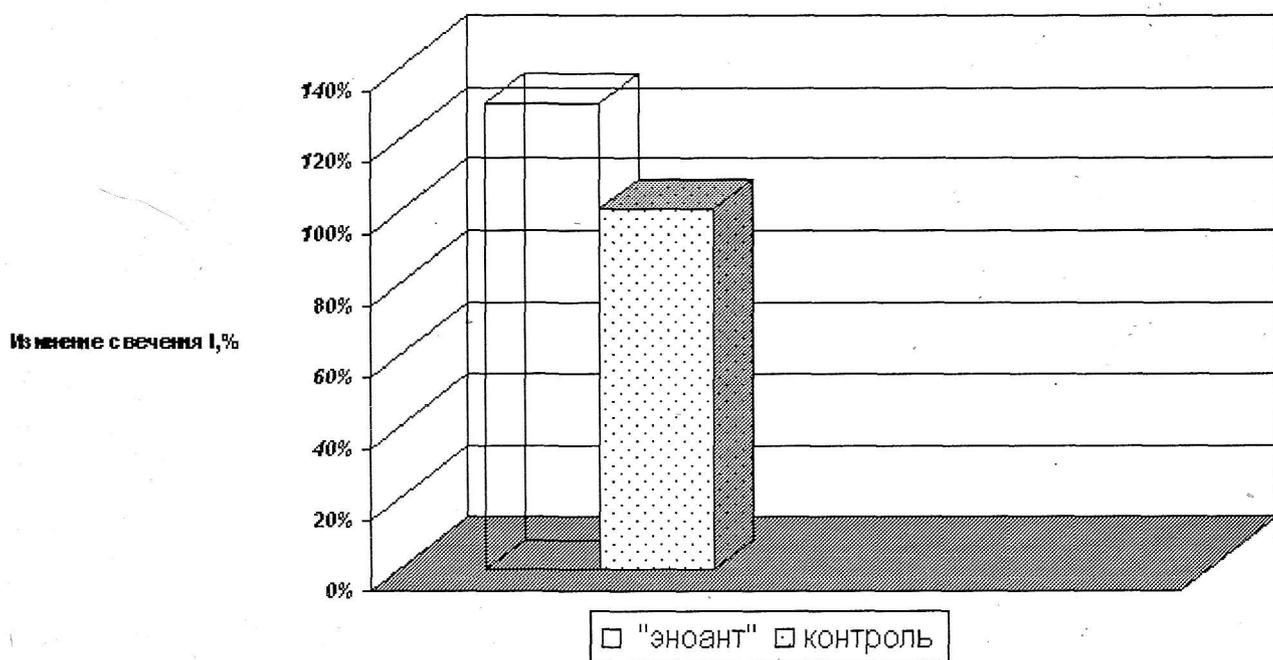


Рис. 1. Изменение свечения биолюминесцентной тест-системы за время экспозиции

что не все тестируемые бактерии проявляют чувствительность к действию концентрата “эноант” (табл. 1). При общем содержании суммарных полифенолов винограда 5 мг/мл концентрат не оказывал существенного воздействия на *E. coli* и *S. Albicans*.

Антимикробное действие концентрата “эноант” было показано только относительно *S. Aureus* при полном подавлении его роста. Минимальное действующее общее содержание полифенолов винограда концентрата “эноант”, оказывающее бактерицидный эффект составляло 1,25 мг/мл, что в 20 раз ниже, чем их среднее содержание в дозах, рекомендованных при клинических испытаниях. Следовательно, применение концентрата “эноант” может оказаться целесообразным при различных стафилококковых инфекциях.

Для выполнения следующей поставленной перед нами задачи было изучено влияние концентрата “эноант” на биолюминесцентную систему фотобактерий.

Под воздействием концентрата кривая уровня свечения изменялась параллельно с контролем. Однако уровень биолюминесценции на протяжении всего измерения был значительно выше, чем в контроле (рис. 1). Такая тенденция сохранялась во всех пробах, независимо от содержания концентрата.

Следовательно, ингибирования люминесценции концентратом относительно контроля не наблюдалось, что может свидетельствовать об отсутствии у него токсичности.

Основываясь на проделанных экспериментах и литературных данных о целебных свойствах полифеноль-

ных соединений, хочется надеяться, что концентрат “эноант” займет достойное место среди фитопрепаратов лечебно-профилактического действия.

Литература

1. Биологически активные вещества лекарственных растений /Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. — Новосибирск: Наука, 1990. — 333 с.
2. Методика визначення токсичності води на бактеріях *Photobacterium phosphoreum* (Cohn) Ford./ Крайнюкова А. М., Ульянова І. П. и др.// Керівний нормативний документ КНД 211.1.4.060-97. — Київ, 1997. — С.20.
3. Навашин С. М., Фомина И. П. / Справочник по антибиотикам: Медицина, 1974. — С. 38-39.
4. Огай Ю. А., Загоруйко В. А., Богдельников И. В. и др. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина// Виноградство и виноделие. — 2000. — 25-26.
5. Энциклопедия биологически активных добавок к пище /Орлова С. В. - М., 1998 — т. 1. — с.126-130.
6. Havsteen B. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency // *Biocem Pharmacol.* — 1983. — 32. — P. 1141 — 1148.
7. Kaul T. N., Middleton E. Ogra P. Antiviral effect of flavonoids on human viruses // *J. Med. Virol.* — 1985. — 15 — P. 71-79.
8. Whitehead, et al./ Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum // *Clin. Chem.* — 1995. — 41 — P. 32-35.

В. М. Монченко, В. И. Мизин, Н. Н. Богданов, В. В. Мешков, А. И. Шалагин, Р. Д. Михайлова, М. Б. Карпушева, И. А. Соколовская, В. С. Стоянов, В. В. Данилов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНОАНТА В КОМПЛЕКСНОМ САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

В клиническом санатории “Мисхор” и санатории “Ай-Петри” Ялтинского дочернего предприятия “Ялтакурорт” ЗАО “Укрпрофздравница” лечатся больные с заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Основной патологией пациентов является хронический бронхит (ХБ) — до 60% всей патологии. Поэтому основное внимание в здравницах уделяется лечению именно этого заболевания, лечение и вторичная профилактика которого осуществляется традиционно успешно благодаря использованию эффективных комплексных методов, основу которых составляют климатические и преформированные физические факторы. Тем не менее, в здравницах “Ялтакурорт” постоянно ведутся поиск и внедрение новых, наиболее эффективных методов лечения, в том числе с использованием природных биологически активных соединений и продуктов.

Издревле известны и широко используются лечебно-профилактические эффекты, присущие винограду и продуктам его переработки.

Достаточно упомянуть об их использовании в комплексном лечении и профилактике дистрофий, анемий, переохлаждений и хронических болезней, а также

сниженной сопротивляемости к острым респираторным заболеваниям. В наше время, на фоне широкой гаммы современных фармакотерапевтических средств и разнообразных методов немедикаментозного лечения, виноград и продукты его переработки не только сохраняют свою ценность, но и позволяют достичь важных и уникальных эффектов.

Одним из уникальных свойств винограда и продуктов его переработки является способность к нормализации бактериального состава кишечника. Нормализация бактериального состава кишечника приобретает важное значение в условиях использования современных продуктов питания и лекарственных средств, способствующих развитию дисбактериоза. Необходимость проведения такой коррекции становится тем более необходимой у больных с патологией бронхолегочной и пищеварительной систем.

Как свидетельствуют результаты исследования Р. Е. Веремьевой (1), выполненного в Крымском государственном медицинском университете им. С. И. Георгиевского, в группе детей с хронической бронхолегочной патологией у 59% больных рецидивирующим необструктивным бронхитом и у 74% больных обструк-

тивным бронхитом имел место дисбактериоз кишечника. Этот синдром характеризуется уменьшением количества нормальной кишечной палочки и бифидобактерии, повышением процента гемолизирующих и слабых (в ферментном отношении) эшерихий, ростом количества гемолизирующего стафилококка, микробов рода протей и грибков *Candida*. Констатировано также, что дисбактериоз возникает чаще в зимне-весенний период.

Особенно важен факт сопряженности бактериологических параметров кишечника и параметров иммунитета организма. В начале 90-х годов наметилась, и к 1995 г. утвердилась в качестве нового научного направления “экологическая пульмонология”, которая стала накапливать данные, свидетельствующие о важности “эндозоологических” проблем в развитии процессов пато- и саногенеза при заболеваниях дыхательной системы. Причем в приложении к патологии не только бронхолегочной, но и пищеварительной системы. Связь между этими системами как в эволюционном, так и в пато- и саногенетическом аспектах становится все более ясной. В настоящее время состояние микробиоценоза кишечника рассматривается в качестве интегрального показателя иммунологической реактивности организма, который учитывается и при постановке диагноза, и при построении лечебно-профилактических программ и формировании прогноза отдаленных результатов лечения. В связи с этим лечение сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у больных с заболеваниями легких является патогномоничным. Именно поэтому особое значение приобретает устранение условий для развития дисбактериоза, который является важным функционалом состояния как системного, так и регионального (слизистые оболочки) иммунитета. Для нормализации микрофлоры кишечника необходимо осуществление комплексных лечебных мероприятий, направленных на укрепление иммунитета и эпителиального пласта кишечника.

Важную роль в коррекции дисбактериоза посредством применения винограда и продуктов его переработки, в том числе пищевого концентрата “эноант”, играют биологически активные вещества, в первую очередь флавоноиды и полифенолы. Активностью против грамотрицательных бактерий обладают антоцианы, а против грамположительных — транскумаровая кислота. Инфицирующая способность вирусов ингибируется за счет фиксации на них танина, связывающегося с пролином.

Важно и то, что виноград и продукты его переработки, в том числе концентраты, соки и вина, содержат разнообразные ценные вещества, участвующие в углеводном, азотном, витаминном и минеральном обмене организма. К ним относятся ценные сахара (глюкоза, фруктоза) и органические кислоты (прежде всего винная, молочная и яблочная, являющаяся второй по роли в углеводном обмене организма). Минеральные вещества представлены 24 микроэлементами, в том числе марганцем, цинком, рубидием, фтором, ванадием, йодом, титаном, кобальтом, калием, фосфором и др.

Дубильные и красящие вещества красного винограда обладают Р-витаминной активностью, повышают резистентность стенок кровеносных сосудов и вызывают накопление аскорбиновой кислоты в селезенке, печени, надпочечниках и почке. Важным является комплексное

воздействие многочисленных ферментов, микроэлементов и витаминов (в частности, витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, пантотеновой кислоты). Летучие вещества, входящие в состав продуктов переработки винограда (эфирные масла, сложные эфиры, альдегиды и ацетали), обладают разнообразными физиологическими эффектами, в том числе по коррекции иммунной системы, нормализации артериального давления крови и тонуса нервной системы (2 и др.).

В составе винограда и продуктов его переработки имеются также полифенолы. Эти вещества входят в одну из самых многочисленных групп естественных фенольных соединений, объединенных общей структурой С₆ – С₃ – С₆. В нее входят собственно флавоноиды (эуфлавоноиды, в том числе катехины, антоцианидины, изофлавоноиды, бифлавоноиды, фуранофлавоноиды и флавоноидные глюкозиды) и нефлавоноиды. Среди флавоноидов винограда наиболее показательны антоцианы, создающие основу окраски красных вин, а также лейкоантоцианы и катехины разной степени полимеризации. При этом их олигомерные формы определяют как проантоцианидины, а полимерные — как танины. В меньших количествах присутствуют другие флавоноиды — кверцитин, кемпферол, мирицетин и апигенин.

Известно, что флавоноидные соединения в большем или меньшем количестве содержатся почти во всех растениях. Флавоноидные красители играют роль фильтров-поглотителей ультрафиолетовых лучей, участвуя в процессе дыхания растений за счет трансформации энергии фотонов и, тем самым, защищая ткани растений от повреждения. В растительных и животных тканях флавоноиды, совместно с аскорбиновой кислотой, участвуют в энзиматических процессах окисления и восстановления.

Получены многочисленные свидетельства противолучевого, спазмолитического, антиоксидантного, противовоспалительного, противоязвенного, ранозаживляющего и других видов действия флавоноидов. Сравнительно низкая токсичность флавоноидных соединений, наряду с их избирательным фармакологическим действием на организм человека, позволяет все шире привлекать эту группу соединений как для создания новых лекарственных препаратов, так и для проявления их влияния в составе диетических продуктов.

Группа высокомолекулярных полифенолов выступает в роли активных антиоксидантов, которые способны гасить цепные свободнорадикальные реакции, снижать активность оксидативных ферментов и уменьшать концентрацию пероксидных липидов в плазме крови. Последнее свойство, по сути, является одним из главных механизмов лечебно-профилактического действия высокомолекулярных соединений винограда и продуктов его переработки.

Перечень патологических состояний и болезней, вызываемых увеличенным содержанием свободных радикалов, достаточно обширен. К ним относятся: атеросклероз, ишемия органов, бронхит, бронхиальная астма, эмфизема, болезнь Паркинсона, ревматизм, сахарный диабет, нарушения обмена катехоламинов, стресс, аллергия, гипоксия, лучевая болезнь, отравления, нарушения обмена веществ, онкологические заболевания, иммунная недостаточность, процесс старения организма и др.

Пищевой концентрат эноант содержит все вышеуказанные соединения винограда в концентрированном виде и, таким образом, обладает выраженным лечебным и профилактическим эффектом потенциалом. Указанные выше биологически ценные свойства продуктов винограда послужили основанием для проведения первых клинических исследований влияния эноанта, выполненных Р. Е. Веремьевой (1) на кафедре педиатрии ФУВ Крымского медицинского университета им. С. И. Георгиевского. Эноант был использован в суточной дозе, соответствующей 300 мг полифенолов, в составе лечебной диеты при комплексной терапии детей, страдающих рецидивирующим бронхитом, для коррекции микробиологических нарушений (дисбактериоза) в кишечнике пациентов. Курс лечения длился 15 дней, исследование было проведено в группе 20 детей, страдающих рецидивирующим хроническим бронхитом (в периоде ремиссии), ассоциированным с дисбактериозом кишечника. Было установлено отсутствие каких-либо побочных реакций эноанта. Самочувствие и состояние детей неуклонно улучшалось по мере проведения курса лечения. Уже к 7–10 дням лечения у 60% детей имела место положительная динамика со стороны диспептических и болевых проявлений дисбактериального синдрома. Одновременно с этим наблюдалось статистически достоверное увеличение общего количества кишечной палочки на 18,9% ($p < 0,001$). Нормализующее действие на микрофлору проявилось также в ингибировании кокковой флоры и грибов, при одновременном увеличении *V. Bifidum*. В целом же полная нормализация микробиоценоза произошла у 80% больных.

Получены также убедительные данные о противовоспалительном, цитопротекторном и стресслимитирующем действии эноанта в экспериментах, результаты которых представлены на настоящей конференции (что позволяет нам не останавливаться подробно на их описании в качестве обоснования нашей работы).

Эти результаты послужили основанием для формирования нами гипотезы о возможности оптимизации комплексных курортных технологий путем включения в них, наряду с климатическими и преформированными физическими факторами, и биологически активных веществ винограда в составе эноанта.

При этом имеется в виду не только лечебный эффект непосредственно в отношении основного заболевания, но и коррекция факторов риска развития других заболеваний и повышение резервов адаптационных и защитно-компенсаторных механизмов, включая стресслимитирующие, цитопротекторные, антиоксидантные, антиоксидантные и, в целом, антирадикальные влияния, а также повышение эффективности функций нейроэндокринно-пептидных регуляторных систем.

Исследования были проведены на 102 больных с хроническим не обструктивным бронхитом (ХБ). Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом сплошной выборки с последующей рандомизацией по критериям срока санаторно-курортного лечения (не менее 18 дней) и согласия пациента. Были сформированы основная группа (в дополнение к индивидуально показанному комплексу лечения в рацион питания пациентов вводился эноант) в составе 59 пациентов и группа сравнения в составе 43 пациентов (без применения эноанта).

Группы существенно не отличались между собой по основным антропологическим и клиническим характеристикам пациентов. В исследовании приняли участие 78 женщин и 24 мужчины, средний возраст пациентов составил 46,6 года, длительность заболевания — в среднем 10,8 лет, недостаточность кровообращения отсутствовала. В основной группе 56 пациентов имели ХБ в стадии ремиссии и 3 пациента — в стадии нестойкой ремиссии, при этом лишь 7 пациентов имели дыхательную недостаточность (1 степени) и лишь 6 пациентов — пневмоклероз в качестве осложнения. В группе сравнения 41 пациент имел ХБ в стадии ремиссии и 2 пациента — в стадии нестойкой ремиссии, при этом лишь у 7 пациентов была дыхательная недостаточность (1 степени) и лишь у 9 пациентов — пневмоклероз в качестве осложнения. В основной группе 3 пациента имели в качестве сопутствующего заболевания ишемическую болезнь сердца (ИБС), 8 пациентов — гипертоническую болезнь (ГБ) и 10 — заболевания желудочно-кишечного тракта. В группе сравнения 6 пациентов имели в качестве сопутствующего заболевания ИБС, 7 пациентов — гипертоническую болезнь ГБ и 1 — заболевания желудочно-кишечного тракта.

Из отягчающих течение заболеваний факторов отмечались курение табака и употребление крепких алкогольных напитков. В момент исследований имели привычку курения 25 человек (24,5%) со средним числом выкуриваемых в сутки сигарет 12,9, но в прошлом курили еще 6 человек, средняя длительность курения в анамнезе всех 31 (30,4%) курильщика составляла 17,5 лет. Всего 42 человека (41,2%) употребляют крепкие алкогольные напитки, в среднем по 36,0 мл в сутки.

В обеих группах все больные получали комплекс лечения, которые предусматривали полноценное применение всех имеющихся в санаториях и индивидуально показанных данному пациенту немедикаментозных методов лечения (климатопроцедуры, ЛФК, массаж, бальнеотерапия, аппаратная физиотерапия) и лекарственных препаратов в соответствии с утвержденными методиками. В среднем курс санаторно-курортного лечения в обеих группах включал следующие основные воздействия: 19,28 процедуру воздушных ванн; 14,51 процедуры солнечных ванн; 13,54 процедуры морских купаний; 8,71 процедуры ЛФК; 7,61 процедуры массажа; 7,80 процедур ингаляций; 3,84 процедуры электрофореза, 6,08 процедуры ароматерапии, 10,86 суточной дозы минеральной воды "Савлук-Су" и 1,60 суточной дозы лекарственных препаратов.

Назначение "Эноанта" больным в основной группе осуществлялось строго индивидуально, в соответствии с апробируемым "Учебно-методическим пособием по применению пищевого концентрата полифенолов винограда эноант при лечении и профилактике заболеваний органов дыхательной и сердечно-сосудистой системы" (разработано в Крымском государственном медицинском университете им. С. И. Георгиевского), как по показаниям, так и по дозам, которые в среднем составляли 0,45 мл/кг массы тела в сутки при 18,17 суточной дозы на одного пациента основной группы.

Оценка влияния эноанта осуществлялась по результатам комплексного обследования пациентов перед началом и по окончании курса санаторно-курортного лечения с использованием клинических (жалобы), объек-

тивных (антропометрия, тонометрия, динамометрия, спирометрия), лабораторных (общий анализ крови) и функциональных методов исследований (ЭКГ, функция внешнего дыхания), дополненных рядом тестов (психологический тест-опросник уровня стресса по Ридер и тест-опросник антиоксидантного балланса по Гуляр) и расчетных показателей (индекс Кердо, индекс Хильдебрандта индекс Робинсона и др.). Все исследования осуществлялись в соответствии с принятыми методиками. Результаты исследований анализировались с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа по стандартным программам математического анализа.

Анализ достоверной ($p < 0,05$) динамики значений параметров больных хроническим бронхитом под воздействием проведенного санаторно-курортного лечения представлен в таблице 1.

Как видно из приведенных данных, в ходе лечения ряд параметров больше изменялся в лучшую сторону в основной группе (по сравнению с группой без приема эноанта), в том числе самочувствие, жалобы на утомляемость, сердцебиение и перебои в сердце, характер дыхания, хрипы в легких, кашель и выделение мокроты. Эти изменения говорят о том, что в основной группе лучше восстанавливались мукоцеллюлярный клиренс и бронхиальная проходимость. А то, что в основной группе, при отсутствии динамики в группе сравнения, уменьшался лейкоцитарный сдвиг ($-0,78$), говорит о том, что под влиянием эноанта исчезало воспаление в тканях легких и бронхов, о чем свидетельствует и улучшение МОС 75% в основной группе ($+550,38$ и без изменений в группе сравнения).

Отмечается также лучшая динамика САД, что подтверждает положительные эффекты эноанта и на функции сердечно-сосудистого звена кардио-респираторной системы (данные эффекты нашли свое подтверждение в работах по применению эноанта в комплексном санаторно-курортном лечении больных с ИБС и ГБ, представленных на нашей конференции).

Обращает на себя внимание и тот факт, что уровень стресса по Л. Ридер в основной группе снижается на 1,3 балла без изменения в группе сравнения, а улучшение самочувствия в основной группе также более выражено (улучшение на 1,23 балла по сравнению с 1,18 балла), что свидетельствует о более мощном положительном влиянии курса лечения, включающего эноант, на общее состояние организма пациентов. Улучшение качества жизни пациентов, что приводит к снижению уровня стресса и улучшению общего самочувствия, происходит в санаториях за счет всего комплекса воздействий, включая влияние санаторного режима, рационального и диетического питания, лечения, активного отдыха и дозированной физической активности. Однако, дополнение комплексного санаторно-курортного воздействия приемом эноанта усиливает положительные эффекты, что, вероятно, может способствовать снижению риска развития многих современных стрессообусловленных заболеваний (инсультов, инфарктов, сахарного диабета, язвенной болезни и др.) и дает нам основания для последующего изучения таких превентивных эффектов эноанта в ходе последующих исследований.

Влияние эноанта на снижение риска развития заболеваний проявилось и через снижение выраженности

вредных привычек пациентов. Гипотеза о таком действии эноанта, обусловленном комплексным воздействием содержащихся в нем натуральных полифенолов и флавоноидов винограда, была выдвинута В. И. Мизиным. Так, один пациент бросил курить, при этом четко указал на влияние эноанта как на фактор, способствовавший уменьшению влечения к табаку. Как видно из данных таблицы 1, в основной группе больных отмечается и существенное снижение влечения к вину (у 22%) и крепкому алкоголю (у 25,4%), при этом эффект в два раза более выражен у лиц, систематически употреблявших спиртные напитки.

С целью более глубокого анализа выявленных изменений во всем массиве пациентов был проведен корреляционный анализ зависимости значений изучавшихся параметров пациентов от количества принятых ими суточных доз эноанта. Особое внимание привлекла динамика СОЭ под влиянием приема эноанта. В целом во всем массиве исследований достоверного изменения СОЭ, по данным различия средних величин, выявлено не было. Однако, после проведения анализа изменений СОЭ только у мужчин (т. к. у женщин СОЭ меняется циклично в связи с менструальным циклом и эти изменения маскируют эффект лечебных воздействий), было установлено, что динамика СОЭ достоверно ($p < 0,01$) и сильно отрицательно коррелирует с количеством суточных доз эноанта ($r = -0,670$). Эти данные еще раз подтверждают противовоспалительный эффект эноанта, установленный и по другим изменениям показателей крови пациентов основной группы.

По мнению лечащих врачей и самих пациентов, положительные эффекты эноанта явно проявились у 28,8 % больных из основной группы, в том числе улучшением самочувствия, повышением толерантности к физическим нагрузкам, уменьшением сердечных и головных болей, улучшением пищеварения и аппетита, нормализацией артериального давления крови, уменьшением кашля и дисфункции суставов. Последние данные убедительно свидетельствуют о наличии положительных эффектов, обусловленных включением эноанта в состав комплексного санаторно-курортного лечения пациентов с ХБ.

Выявленные нами клинические эффекты эноанта полностью согласуются с известными клиническими и экспериментальными эффектами полифенолов и биофлавоноидов, содержащихся в эноанте (2), и представляют интерес как результаты первых клинических исследований применения эноанта у больных ХБ в условиях санаторно-курортного лечения.

В ходе анализа полученных данных наше внимание привлекли также достоверные ($p < 0,05$) отличия значений ряда изучавшихся параметров (между основной группой и группой сравнения), которые могли бы быть оценены как негативные. В частности, уровень жалоб на диспептические явления в конце курса санаторно-курортного лечения в основной группе составил 0,237 балла, тогда как в группе сравнения — лишь 0,047 балла (исходный уровень этих жалоб составлял 0,407 и 0,233 балла соответственно, достоверного различия этих средних не было). Однако наше опасение относительно того, что эноант часто вызывает диспептические явления, которые можно было бы расценить как обострение сопутствующих заболеваний ЖКТ, не нашло подтверждения.

Корреляционный анализ позволил выявить, что жалобы на диспептические явления (ЖД) в начале курса санаторно-курортного лечения достоверно ($p < 0,05$) положительно зависели ($r = + 0,324$) от наличия у пациента сопутствующих заболеваний ЖКТ, которые были выявлены у 10 человек основной группы и у 1 — в группе сравнения, хотя наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ по условиям исследований не являлось одним из критериев назначения эноанта (эноант назначался с той же частотой и при других сопутствующих заболеваниях). Уровень ЖД при выписке также достоверно ($p < 0,05$) положительно зависел от наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ ($r = + 0,326$).

Отмечавшиеся одиннадцатью больными побочные явления действия эноанта (в форме тошноты и диспепсии после приема эноанта в начале курса лечения) не были связаны с ЖД, имевшимися перед началом курса лечения, и отмечались в большинстве своем у пациентов, не имевших сопутствующих заболеваний ЖКТ (таких было 5 человек), и у тех, кто имел другие (не ЖКТ) сопутствующие заболевания (таких было 4 человека).

У больных с сопутствующими заболеваниями ЖКТ эноант достоверно не влиял на выраженность побочных явлений ($r = - 0,079$), тогда как у больных, не имевших заболеваний ЖКТ, эноант достоверно ($p < 0,01$) влиял на выраженность побочных явлений ($r = + 0,829$).

Однако, еще раз подчеркнем, что вероятность возникновения побочных явления действия эноанта (в форме тошноты и диспепсии после приема эноанта в

начале курса лечения) невелика и составляет 13% для больных ХБ без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и ЖКТ, 19-20% у больных ХБ с сопутствующими заболеваниями ЖКТ (без заболеваний ССС) и 36% для больных ХБ с сопутствующими заболеваниями ССС (без заболеваний ЖКТ).

Кроме того, напомним, что именно прием эноанта, по мнению лечащих врачей и самих пациентов, способствовал улучшению пищеварения у 6 пациентов.

Таким образом, в результате проведенных клинических исследований впервые были выявлены определенные лечебные эффекты концентрата полифенолов винограда “Эноант” в составе комплексного санаторно-курортного лечения больных с хроническим бронхитом. Полученные данные подтвердили целесообразность оптимизации комплексных курортных технологий путем включения в них, наряду с климатическими и преформированными физическими факторами, и биологически активных веществ винограда.

Литература

1. Веремьева Р. Е. Методика применения пищевого концентрата полифенолов винограда “Эноант”. ТУ У 00334830.002–96. — Симферополь, 1998. — 3 с.
2. Огай Ю. А., Загоруйко В. А., Богадельников И. В., Богданов Н. Н., Веремьева Р. Е., Мизин В. И. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина. // “Магарач” Виноградарство и виноделие. — 2000. — №4. — с. 25–26.

И. В. Богадельников, Р. Е. Веремьева, В. А. Загоруйко, Ю. А. Огай

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА “ЭНОАНТ” НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБНОГО БИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Нормальная микрофлора человека сформировалась в процессе длительной эволюции и отражает сложность взаимоотношений макроорганизма и населяющих его полости микроорганизмов. Важнейшим свойством нормальной микрофлоры является поддержание гомеостаза, что в конечном итоге является показателем состояния здоровья.

В настоящее время проблема дисбактериоза кишечника приобретает особую значимость в связи с широким и не всегда обоснованным применением антибактериальных препаратов, нерациональным питанием, ухудшением экологической обстановки, а также трудностью коррекции микробиологических нарушений в кишечнике. Это обусловлено тем, что используемые на сегодняшний день средства для лечения дисбактериоза (эубиотики, бактериофаги и т. д.) наряду с хорошим терапевтическим эффектом обладают и существенными недостатками — являются дорогостоящими, не всегда доступны для широкого применения и имеют, как правило, кратковременный эффект. (В. Н. Красноголовец, 1989).

В связи с этим важным и перспективным направлением является изыскание новых эффективных и физиологичных по своей природе средств коррекции дисбиотических нарушений.

Однако, еще раз подчеркнем, вероятность возникновения побочных явления действия эноанта (в форме тошноты и диспепсии после приема эноанта в начале курса лечения) невелика и составляет 13% для больных ХБ без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и ЖКТ, 19-20% у больных ХБ с сопутствующими заболеваниями ЖКТ (без заболеваний).

С целью улучшения микробного пейзажа кишечника у детей с рецидивирующим бронхитом (РБ), нами был использован пищевой концентрат полифенолов винограда “эноант”. Пищевой концентрат “эноант” получен из выжимки винограда сорта “Каберне-Совиньон” по специальной технологии в институте винограда и вина “Магарач” УААН (Ю. А. Огай с соавт., 1997). На сегодняшний день установлено, что благодаря сильнейшим антиоксидантным свойствам полифенолы винограда эффективно связывают свободные радикалы, улучшают всасывание пептидов и аминокислот, подавляют процесс перекисного окисления липидов, который относится к категории типичных патологических процессов. (Ю.А. Огай с соавт., 2000).

Согласно литературным данным, суточная профилактическая доза полифенолов винограда составляет 50 мг; лечебная доза для детей — 250–300 мг в сутки;

для взрослых — 400–450 мг. Использованный нами концентрат содержал 15 мг/мл полифенолов винограда. Таким образом, лечебная доза для детей составила 20 мл “эноанта” в сутки. Эта доза была распределена на три приема по 7 мл за 30 мин до приема пищи. Курс лечения составил 15 дней. “Эноант” был применен нами у 20 детей с РБ в периоде ремиссии в возрасте 4–7 лет (мальчиков — 13, девочек — 7). Изучение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника проводили методом Эпштейн-Литвак Р. В. и Вильшанской В. Л. (1970).

У всех детей при первичном бактериологическом обследовании был выявлен дисбактериоз кишечника.

В контрольной группе, состоящей из 18 больных РБ, целенаправленного лечения дисбактериоза не проводилось. Проведенные в динамике клинические и бактериологические исследования показали, что “эноант” обладает высокой эффективностью при коррекции нарушений биоценоза кишечника.

На фоне применения “эноанта” нами не было отмечено каких-либо побочных реакций. К 7–10 дню от начала лечения у 12 детей улучшился аппетит, исчезла болезненность при пальпации живота.

В результате проведенного лечения наблюдалась следующая динамика со стороны микробного пейзажа кишечника: полная нормализация микробиоценоза от-

Таблица 1.

Достоверная динамика значений параметров больных хроническим бронхитом в ходе санаторно-курортного лечения с применением “эноанта” (указаны изменения с достоверностью $p < 0,05$)

№	Наименование параметра	Единица измерения	Динамика значений параметров (разница значений = значение после курса лечения – значение до курса лечения)	
			Основная группа, с приемом эноанта	Группа сравнения, без приема эноанта
1	Самочувствие	Балл	+1,23	+1,18
2	Одышка	Балл	-0,98	-1,26
3	Затрудненное дыхание	Балл	-0,54	-0,72
4	Утомляемость	Балл	-1,89	-1,72
5	Потливость	Балл	-0,78	-0,91
6	Сердцебиение	Балл	-1,00	-0,78
7	Перебои в сердце	Балл	-0,58	-0,42
8	Боли в сердце	Балл	-0,61	-0,72
9	Головные боли	Балл	-1,31	-1,35
10	Головокружение	Балл	-0,86	-0,91
11	Диспептические расстройства	Балл	-0,17	-0,24
12	Тревожность	Балл	-0,98	-1,30
13	Характер дыхания	Балл	-0,71	-0,63
14	Хрипы в легких	Балл	-0,10	
15	Кашель	Балл	-1,40	-1,07
16	Выделение мокроты	Балл	-0,56	-0,23
17	Характер мокроты	Балл		-0,14
18	Цианоз	Балл		-0,16
19	Влажность кожи	Балл	-0,53	-0,65
20	Систолическое артериальное давление крови	мм.рт.ст	-2,15	
21	ЧСС		-3,83	-4,05
22	Динамометрия левой кисти	КГм	+1,19	+2,07
23	Уровень стресса (по Л.Ридер)	Балл	+1,3	
24	МОС 75%	мл/с	+550,38	
25	МОД	Л/м		-1292,97
26	ДО	Мл		-83,08
27	Индекс Робинсона	Ус.ед	-5,63	-7,94
28	Палочкоядерные лейкоциты	%	-0,78	
29	Моноциты	%		-1,24
30	Уменьшение желаня употребить красное вино	%	22,00	
31	Уменьшение желаня употребить крепкий алкогольный напиток	%	25,40	

мечена у 16 из 20 детей, улучшение микроэкологии кишечника — у 4. Положительная динамика в состоянии микрофлоры кишечника проявилась в увеличении общего количества кишечной палочки на 18,9% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, в исчезновении эшерихий со слабо выраженными ферментативными и гемолизирующими свойствами. О значительном улучшении физиологических свойств *E. Coli* свидетельствует тот факт, что при повторном микробиологическом исследовании у всех детей кишечная палочка была представлена на питательных средах мономорфными, темно-малиновыми колониями с ярко выраженным металлическим блеском, что характерно для “здоровых” эшерихий, с типичными биологическими свойствами. Нормализующее действие “эноанта” на микробиоценоз проявилось так же в значительной элиминации из кишечника грибов *Candida albicans* и увеличении количества *B. Bifidum*.

Такое благоприятное воздействие “эноанта” на микробный биоценоз кишечника с нашей точки зрения связано со следующими моментами: во-первых, активная кислотность “эноанта” $pH=3,5$ (как известно, максимум физиологической активности условно-патогенных бактерий находится в интервале $pH=6,0-8,0$). И снижение pH до 4,5 и ниже приводит к гибели шигелл, клебсилл, протеев, грибов кандиды и т. д.; во-вторых, “эноант” стимулирует секрецию гастриина и хлористоводородной кислоты и ускоряет гидролиз белков; в-третьих,

флаваноиды, входящие в состав “эноанта”, обладая уникальной антиоксидантной активностью, подавляют процессы окисления липидов, которые, как известно, имеют место при дисбактериозе (Веремьева Р.Е., 2000). Таким образом, полученные клинические и бактериологические данные о влиянии “эноанта” на микробный биоценоз кишечника у детей с РБ, отсутствие каких-либо побочных явлений, простота и доступность применения концентрата, позволяют рекомендовать его в качестве эффективного и безопасного средства при лечении дисбактериоза кишечника у детей.

Литература

1. Веремьева Р.Е. Дисбактериоз кишечника и его коррекция при стоматических заболеваниях. — Симферополь, 2000. — 68 с.
2. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. — М.: Медицина, 1989. — 208 с.
3. Огай Ю.А., Загоруйко В.А., Богдельников И.В., Богданов Н.Н., Веремьева Р.Е., Мизин В.И. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина. // Журнал “Магарач”. Виноградарство и виноделие. — 2000. - №4. — . 25 — 26.
4. Огай Ю.А., Загоруйко В.А., Богдельников И.В., Веремьева Р.Е. Биологически активный концентрат из виноградной выжимки. // Журнал “Магарач”. Виноградарство и виноделие. — 1997. - №1.- С.20–21.

Н. Н. Богданов, В. В. Мешков, А. Н. Богданов, В. И. Мизин

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ, СТРЕССЛИМИТИРУЮЩЕЙ И ДРУГОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА “ЭНОАНТ”

1. Введение

В представленной в повестке дня настоящей конференции проблеме, чрезвычайно актуальной как в медико-биологическом, так и в социально-экономическом плане, центральное место занял пищевой концентрат полифенолов винограда “эноант”. Он явился принципиально новым продуктом пищевого назначения, который благодаря высокой биологической ценности многочисленных макро- и микронутриентных компонентов оказался наделенным широким спектром биологических эффектов, первые свидетельства которых еще в 1994 г. были представлены профессором Богдельниковым И. В. и его сотрудницей Веремьевой Р. Е. Широкая программа научных исследований возможности применения эноанта в составе санаторно-курортного лечения профильных для Южного берега Крыма заболеваний (легких, сердечно-сосудистой и нервной систем), которая осуществляется ныне на основании договора о сотрудничестве между Крымским Государственным медицинским университетом им. С. И. Георгиевского, Институтом винограда и вина “Магарач” и дочерним предприятием “Ялтакурорт” ЗАО “Укрпроф-здравница”, была предварена проведением серии экс-

периментов, результаты которых представляются в данном сообщении.

Первоначальная ориентация экспериментов нашла совершенно конкретное назначение, заключающееся в необходимости уточнения действенности дозы эноанта, предложенной Р. Е. Веремьевой. Последняя, исходя из известных установок (Припутина Л. С. с соавт., 1990 г.; Швец Н., Яценко, 1996; Нужный В. П., 1996 г.) о том, что лечебная доза полифенолов для детей составляет 250—300 мг в сутки, а для взрослых 400—450 мг, предусматривала применение детям 20 мл “эноанта” в сутки (в виде трех приемов по 7 мл за 30 мин. до еды), поскольку в той партии концентрата, с которой она работала, в 1 мл содержалось 15 мг полифенола винограда.

В наше же использование поступил концентрат “эноант” (ТУ—У—0034830.018—99), массовая концентрация фенольных (18—20 г/л) и красящих (3—5 г/л) веществ в котором составила в итоге в максимальном своем выражении 25 г/л, или 25 мг/мл.

Поскольку объектом экспериментальных исследований были избраны крысы, то для стандартизации условий воздействия пришлось осуществить определе-

ние дозировки в расчете на 1 кг массы тела животного. Исходная доза в этом случае, согласно специально проведенным расчетам, составила 0,5 мл концентрата на 1 кг массы тела, т. е. если масса тела крысы составила 200 г, то, соответственно, суточная индивидуальная до-за для данной крысы соответствовала 0,1 мл, которая делилась на три разовые дозы и затем разводилась в 0,5 мл физиологического раствора для последующего введения в желудок за 30 мин. (по Р. Е. Веремьевой) или за 60 мин. (наше дополнение) до последующего кормления животных. В качестве "предмета исследования" первоначально была избрана хорошо знакомая и давно освоенная и использовавшаяся нами ранее модель "экспериментальной цистеаминовой язвы", применявшаяся нами же для изучения лечебных эффектов лейэнкефалинового синтетического аналога даларгина, нового поверхностного антисептика мирамистина и лечебной минеральной воды "Савлук-Су". Напомним, что первоначальная наша задача состояла в проверке, проявит ли такая доза "эноанта" биологическую активность и, в частности, повлияет ли на формирование язвенного и воспалительных процессов в двенадцатиперстной кишке, а также на развитие других явлений, связанных с интоксикацией организма цистеамином. Не излагая пока патогенетической сущности избранной нами экспериментальной патологической модели, её исследовательских возможностей и критериальной базы, здесь же приведем полученные нами поначалу в известной мере неожиданные результаты (табл. 1). Даже без подробного освещения методики проведенного эксперимента, что будет сделано ниже, как и информационных характеристик, заложенных в оценочных критериях, из представленных данных с очевидностью следует формирование кажущейся явной тенденции, проявляемой в снижении язвенного и общетоксического действия цистеамина в случае введения перед ним и после него эноанта (гр. 2.3) в указанной ранее дозировке (0,5 мл/кг). Эти сдвиги, проявившиеся как в уменьшении по сравнению с контрольной группой (без применения эноанта — гр. 2.1) и группой сравнения (где вместо эноанта

видных сдвигов объясняется малым числом наблюдений, то есть количественным составом групп животных, во-вторых, они заставили нас предположить возможность потенцирующего влияния эноанта (или наоборот, что было не менее важно!) на традиционно используемые при подобных состояниях курортные (минеральные воды) и физиотерапевтические (КВЧ-ЭМИ) факторы или присущие организму лейнкефалиновые эффекты (стресслимитирующие, цитопротекторные и др.), индуцируемые синтетическими аналогами энкефалина, в т. ч. даларгином. Так постепенно намечалась структура будущих экспериментальных исследований, основой которым все же послужили замеченные и представленные выше тенденции в действии эноанта (табл. 2). Тем более, что полной уверенности в опорности или недостоверности данных, основанных на статистической обработке материалов, связанных с использованием пусть одного из ведущих, но только одного показателя (количества язвотных, у которых язвы после применения цистеамина были обнаружены, и, наоборот, числа крыс, у которых язвенных поражений выявлено не было), у нас не сложилось. Не сложилось постольку, поскольку не менее, если не более разительными были различия между теми же группами, проявлявшиеся в глубине тяжести и выраженности язвенного процесса.

С учетом данного факта, мы всех особей каждой из сравниваемых групп (№2.1, где вводился только цистеамин, и №2.3, где введению цистеамина предшествовало и следовало за ним использование эноанта) подразделили еще на две подгруппы: в первую включили животных с наличием двух и более язв, в т. ч. осложненных, а во вторую всех остальных, имеющих не более одной язвы и/или характеризующихся наличием только эрозивно-воспалительного процесса без наличия язв. Сложившаяся таким образом и представляемая четырехпольная таблица была подвергнута математическому анализу.

Эта таблица позволила применить для нахождения величины χ^2 -квадрат специальную формулу, используемую при малом числе наблюдений (Л. С. Каминский,

Группа животных	Наличие множественных и/или осложненных язв	Наличие не более одной язвы или без язв	Всего
2.1. (цистеамин)	7	0	7
2.3. (цистеамин+эноант)	1	10	11
Всего	8	10	18

при тех же условиях опыта был использован виноградный сок — гр. 2.2) количества эрозий, язв, летальных исходов животных, так и в заметном падении значений специальных (расчетных) показателей статистического подтверждения по одному из ведущих использованных нами показателей (частоте язвообразования — ЧЯ), однако, не получили.

И все же все эти сдвиги были настолько четко ориентированными, что побудили нас, во-первых, запланировать и осуществить целый комплекс новых специальных экспериментальных исследований, предположив при этом, что недостоверность столь, казалось бы, оче-

1959 г., стр. 68). В результате выполнения соответствующих расчетов значение χ^2 -квадрат составило 10,962. Это послужило основанием с должной надежностью утверждать ($p < 0,01$) существенность различий между группами по оцениваемому признаку, а, значит, быть уверенными в действительно благоприятном действии эноанта на развитие структурных повреждений дуоденальной слизистой, вызываемых цистеамином. Эти данные явились уже не гипотетической, а доказательной базой как в плане действительной необходимости дальнейших экспериментальных исследований для выявления биоэффектов эноанта, так и для использования при решении намечаемых

Динамика экспериментального язвообразования
под влиянием энкоанта в сравнении и в сочетании с другими методами (средствами) и без таковых

Серия опытов	№ группы	Характеристика групп животных по примененным к ним воздействиям	Исходное кол-во особей в группе	Летальность животных после введения цистеамина	Кол-во животных, подверженных после введения цистеамина лечебным воздействиям	Динамика вызванных цистеамином патоморфологических изменений слизистой 12-перстной кишки, обусловленная примененными в опытных группах лечебно-профилактическими воздействиями по следующим критериям:				
						По абсолютному количеству обнаруженных в группе		По относительным (расчетным)		
						Эрозии	Язвы	Частота язвообразования (ЧЯ)	Индекс язвообразования (ИЯ)	Тяжесть поражения (ЧЯ)
I	0	Интактная (контроль вивария)	10	0	0	6	2	0,2	1,04	0,8
II	2.1	Цистеамин+физиологическ. р-р	10	3	7	29	16	1,0	6,3	4,3
	2.2	Цистеамин+виноградный сок	12	3	9	27	16	0,9	5,68	3,88
	2.3	Цистеамин+энкоант	12	1	11	19	9	0,75	4,1	2,63

Таблица 2.

Динамика экспериментального язвообразования
под влиянием энкоанта в сочетании с ЭМИ КВЧ и без таковых

Серия опытов	№ группы	Характеристика групп животных по примененным к ним воздействиям	Исходное кол-во особей в группе	Летальность животных после введения цистеамина	Кол-во животных, подверженных после введения цистеамина лечебным воздействиям	Динамика вызванных цистеамином патоморфологических изменений слизистой 12-перстной кишки, обусловленная примененными в опытных группах лечебно-профилактическими воздействиями по следующим критериям:				
						По абсолютному количеству обнаруженных в группе		По относительным (расчетным)		
						Эрозии	Язвы	Частота язвообразования (ЧЯ)	Индекс язвообразования (ИЯ)	Тяжесть поражения (ЧЯ)
III	3.3	Цистеамин+ЛМВ "Савлук Су"+энкоант	10	0	10	10	8	0,6	3,3	2,1
	3.4	Цистеамин+ЛМВ "С-Су"+энкоант+даларгин	10	0	10	8	6	0,5	2,6	1,6
	3.5	Цистеамин+ЛМВ "Савлук Су" озонированная	12	1	11	32	19	0,83	4,52	3,36

задач вышеуказанной патологической модели — “цистеаминовой дуоденальной язвы”.

Исходя из вышеизложенного, главной целью планируемых экспериментов было определено выявление присущих пищевому концентрату полифенолов винограда “эноант” биологических активностей (а, возможно, и корректирующе-восстановительно-защитных эффектов), как необходимой экспериментальной предпосылки для его применения в комплексном превентивно-оздоровительном процессе, составляющем основу медицинских (лечебно-профилактических) технологий, используемых в здравницах ЮБК в соответствии с установленными им медицинскими показаниями, включая и лечебное питание, возможной составляющей которого и может оказаться исследуемый пищевой концентрат.

Поскольку, согласно литературным (Стурца З. Ш., Анакидзе М. З., 1988; Л. С. Припутана с соавт., 1990; Валуйко Г. Г., Луканин А. С., 1992; Максютин Н. П., 1985; Погодина Л. И., 1985) и авторским (Р. Е. Веремьева, 1994; Ю. А. Огай и др., 2000) данным, фенольные соединения, наличествующие в винограде и, следовательно в “эноанте”, представлены веществами, объединенными общим структурным составом С₆—С₃—С₆, (Максютин Н. П., 1985; см. в кн. “Растительные лекарственные средства”, Киев, “Здоров’я”, 1985, стр. 85), т. е. флавоноидами, то, соответственно, и в числе предполагаемых в связи с применениями “эноанта” биологических эффектов можно и должно было ожидать свойственное им биологическое действие. Согласно Максютину Н. П.: “опубликовано много данных о противолучевом, спазмолитическом, антиоксидантном действии флавоноидов, о влиянии на пищеварительный тракт и печень. В ряде сообщений приведены данные о выявлении у флавоноидов антиязвенного, противоопухолевого, противовоспалительного, ранозаживляющего, эстрогенного и других типов действия. Флавоноиды оказывают бактерицидное, спазмолитическое, гипотензивное, маточное действие”. Тот же автор сообщает, что наиболее постоянным влиянием флавоноидов на функцию сердца является усиление его сокращений. Можно полагать, что в основе положительного инотропного эффекта лежит улучшение питания сердечной мышцы за счет улучшения кровоснабжения. Некоторые флавоноиды (гиперозид, кверцетин, кемпферол, флакразид — сумма полифенольных соединений цветков боярышника и др.) оказывают сосудорасширяющее действие, в том числе и на коронарные сосуды.” (там же, стр. 99).

Считается, что спазмолитическое действие флавоноидов носит миотропный характер и сходно с действием папаверина. Причем такое действие флавоноидов на мускулатуру кишечника относится к числу наиболее выраженных фармакологических эффектов этих соединений и играет немаловажную роль в антиязвенном действии растительных препаратов (Я. И. Ходжай с соавт., 1968 — цит. по Н. П. Максютину, 1985, стр. 100).

Все вышеизложенное, как и последние, и пока единственные работы, выполненные И.В. Богдельниковым и Р. Е. Веремьевой (1994—2000 гг.) по “эноанту” и его эффективному применению при дисбактериозе у детей, и послужило веским поводом к тому, чтобы в качестве первой и, первоначально, основной задачи эксперимента, вытекающей из сформулированной выше

главной целевой его установки, явилось выявление цитопротекторных, противовоспалительных, антиспастических и антиоксидантных свойств “эноанта”. Такая конкретизация задачи подтверждала, во-первых, правомерность уже сделанного ранее выбора в отношении того, какая патологическая модель будет избрана в качестве основной для решения как этой, так и следующей, второй задачи, сводившейся к выяснению возможности сочетанного применения “эноанта” и его комбинации с другими, традиционно используемыми в санаторно-курортных условиях курортными и физиотерапевтическими факторами, а именно: лечебной минеральной водой, ЭМИ КВЧ, а также даларгинном, имея в виду одновременно необходимость проверки гипотезы о возможном синергизме в их действии и/или взаимопотенцирующем их влиянии.

Вместе с этим указанная выше экспериментальная модель цистеаминовой язвы, которую мы уже определили в качестве одной из определяющих, не позволяла проверить и исследовать в экспериментальных условиях возможность непосредственного влияния эноанта на развитие тех же стрессорных язв в желудке и тем самым хотя бы опосредованно, но объективно ответить на вопрос о существовании стресслимитирующего эффекта в действии исследуемого концентрата, как и возможность проявления именно в таких условиях опыта антиязвенного его влияния.

Столь же очевидной была необходимость проверки влияния эноанта на развитие медикаментозных (как токсического, так и иного характера) язв в гастродуоденальной зоне и тонком кишечнике. Все это предопределяло дополнительное использование в качестве “мишени” для исследуемого концентрата не только “цистеаминовой дуоденальной язвы”, но и других экспериментальных и широко используемых патологических моделей, и, в частности, модели иммобилизационного стресса и индометациновых язв. Дополнительные обоснования к выбору этих моделей для решения выдвигаемых нами задач будут представлены более подробно позднее. Здесь же мы считали уместным, учитывая первые полученные нами результаты поискового (зондового) и уже представленного выше эксперимента, сформулировать ещё одну — третью задачу работы: проверить возможное влияние эноанта на летальность животных, подверженных влиянию тех или иных патогенов — в избранном нами случае цистеамин гидрохлорида, коль скоро со стороны исследуемого пищевого концентрата (эноанта) можно и должно было ожидать полифакторности его позитивного влияния, которое могло проявиться в системном подержании и усилении защитного потенциала организма. Очевидно, что совокупность сформулированных выше задач, как и гипотеза о потенциально заложенных в эноанте естественно обусловленных биологических активностях, приобретших в процессе естественного отбора саногенетическое значение (коль скоро в энергетическом обеспечении живых существ растительные продукты в системе питания заняли одно из обязательных, а, по ряду компонентов, и ведущих мест), требовали применения для их возможно более полного разрешения соответствующего системно-комплексного подхода, предполагающего разработку соответствующей частной методологии целенаправленного

научного поиска, характеристика которой представляется в следующем разделе.

2. Материалы и методы исследования

Исходя, с одной стороны, из литературных данных и первого опыта клинического применения “эноанта” (И. В. Богдельников, Р. Е. Веремева, 1994), а, с другой, из необходимости создания должных экспериментальных предпосылок для последующего клинического применения пищевого концентрата полифенолов винограда “эноант”, были определены изложенные выше цель и задачи экспериментального раздела работы. Для их разрешения в качестве экспериментальных моделей нами избраны, с одной стороны, язвенные поражения дуоденальной слизистой, вызванные цистеамином, а, с другой, эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка, обусловленные иммобилизационным стрессом, а также ulcerогенные поражения слизистой оболочки желудка и дистальных отделов тонкой кишки, детерминированные внутрижелудочным введением индометацина.

Выбор названных патологических моделей и их использование в намеченных нами экспериментах были обусловлены тем, что патогенетические механизмы характерных для этих моделей поражений существенно различаются, позволяя тем самым осуществить комплексное изучение влияния эноанта на различные местные и системные нарушения, возникающие в условиях воздействия повреждающих факторов, и объективизировать тем самым присущие исследуемому концентрату саногенетические, корректирующие, а, возможно, и лечебные эффекты, проявляемые как им самим, так и индуцируемые (потенцируемые) им в результате сочетанного (комбинированного) применения с другими, преимущественно курортно-физиотерапевтическими средствами, выступающими в качестве элементов комплексного санаторно-курортного лечения в здравницах ЮБК. Все эксперименты были проведены на крысах-самцах линии “Вистар” с массой тела 165—265 г.

Всего в опыты вошло 206 животных, пользовавшихся стандартным кормом, свободным доступом к пище и воде и содержавшихся по пять животных в клетке при стандартных температурных ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) условиях и при искусственном освещении в течение 12 часов. Изменение установленного режима происходило лишь в отношении тех выборок животных, которые включались по группам не менее чем в 10 особей (двух клеток) в соответствующие серии исследований, которым предшествовало 18-часовое голодание, а затем в течение 24 часов осуществлялись предусмотренные воздействия, после чего (спустя 24 часа) осуществлялись эмболизация (или декапитация) животных с последующим патоморфологическим изучением соответствующих субстратов. Для изучения теперь уже установленной нами противоязвенной активности “эноанта” с целью дальнейшего углубленного исследования проявившихся, очевидно цитопротекторных, свойств концентрата, как и возможного потенцирования им аналогичных эффектов при его сочетанном или комбинированном применении с лечебной минеральной водой “Савлук-Су” (ЛМВ С-Су), или ЭМИ КВУ и их комбинацией с даларгином, была использована в качестве основной для этих серий (2-й, 3-й и 4-й) экспериментов модель цистеаминовой

дуоденальной язвы (Н. Н. Богданов, В. В. Мешков). В этой модели (Selye H., Szabo S., 1973; Szabo S., Selye H., 1972; Szabo S., 1978; В. Г. Смагин, В. А. Виноградов, С. А. Булгаков, 1983), модифицированной В. Н. Шаталовым, В. М. Полонским (1981), С. А. Булгаковым (1988) и А. С. Соколовым (1989), образование язв в двенадцатиперстной кишке наступает через 18–24 часа после однократной внутримышечной (в заднюю конечность) инъекции цистеамина, что позволяет быстро и объективно регистрировать результаты, обеспечивая одновременное выполнение исследований на нескольких группах животных, включая различные по своей целевой ориентации серии экспериментов. Цистеамин в этих исследованиях вводился по описанной выше методике в дозе 350 мг/кг, как это рекомендуют цитируемые выше авторы. Однако, учитывая особую значимость для наших экспериментов именно дозы ulcerогенна, коль скоро, наряду с язвообразующим его влиянием, имелось в виду проверить степень (выраженность) системно-интоксикационного влияния на организм животных этого патогена (с тем, чтобы в случае ее возможной динамики под влиянием намеченных к исследованию корректоров — эноанта, ЭМИ КВЧ и ЛМВ С—С — по показателю летальности, оценить способность к выживаемости подопытных животных), была отдельно проведена специальная серия экспериментов (В. В. Мешков, Н. Н. Богданов, А. Н. Богданов) на 45 крысах. Последние были разделены на три однотипные и численно одинаковые группы (по 15 особей в каждой), в 1-й из которых цистеамин вводился в дозе 250 мг/кг, во 2-й — 350 мг/кг и в 3-й — 450 мг/кг массы тела животных. Как оказалось, достаточно эффективным ulcerогенное действие искомого препарата (цистеамина) оказалось во 2-й группе (частота поражения — 0,9, индекс язвообразования — 5,61, тогда как в 1-й группе значения этих же показателей не превышали соответственно 0,14 и 0,78). В этой же группе (№ 2) присутствовал и эффект общего токсического действия, проявившийся в качестве своей “конечной точки” в виде гибели 4 из 15 животных в группе. Дальнейшее же увеличение дозы цистеамина (до 450 мг/кг) вело к резкому возрастанию летальности (из 15 животных 3-й группы погибло 7 в первые 2-3 часа после введения цистеамина, а у оставшихся 8 животных частота язвообразования достигла 1,0, а тяжесть поражения (4,62) и индекс язвообразования оказались самыми высокими. Это и обусловило наш выбор в качестве эффективной рабочей дозы цистеамина 350 мг/кг с последующим завершением эксперимента после введения патогена — спустя 24 часа.

Наряду с выбором дозы и техники введения патогена (методики применения) важными моментами, определившими использование нами этой (цистеаминовой) модели, явились следующие особенности ее воспроизведения. Язвы в двенадцатиперстной кишке возникают при в/м введении в заднюю конечность. Это говорит об общем действии патогена на организм, о чем свидетельствует развитие эндокринных изменений, измененный содержания катехоламинов и некоторых нейрорепептидов (Szabo S., 1978), что подтверждает близость развития дуоденальных цистеаминовых язв с механизмами патогенеза язв двенадцатиперстной кишки у человека (Шаталов В. Н. с соавт., 1981; Смагин В. Г. с

соавт., 1983). И, наконец, ещё один немаловажный аспект, привлёкший наше внимание к этой модели, заключался в том, что повреждающее действие цистеамина на дуоденальную слизистую связано с наличием в его структуре группы из двух атомов углерода ($—C—C—$), несущих активные радикалы, каковыми в молекуле цистеамина выступают $—SH—$ и $—N_2—$.

Поэтому обнаружение закономерно возникающих антиульцерогенных процессов, регистрируемых в ходе должествующего развиваться при введении цистеамина язвообразования, не могло объясняться иначе, как нивелирующим активные радикалы цистеамина, т. е. антирадикальным действием тех факторов, которые приводят к этим эффектам. С учетом уже полученных и доказанных нами на этой модели закономерных для эноанта противоульцерозных эффектов (см. табл. 2) и в свете представленных выше трактовок относительно особенностей действия патогена (цистеамина) с полным основанием цистеаминовая модель может быть использована для выявления (или исключения) влияния избранных и примененных нами в качестве возможных корректоров (эноант, ЛМВ “Савлук-Су”, ЭМИ КВЧ или их сочетания в том числе и с даларгином) уже не только антиульцерогенных, в узком понимании этого термина, а также цитопротекторных, противовоспалительных, антирадикальных и, наконец, антитоксических свойств. Во всяком случае, по отношению к эноанту у нас, уже после представленных выше зондирующих исследований, появились на то веские основания. Исходной посылкой послужила та избранная нами система критериальных оценок, которая была принята при работе с цистеаминовой моделью дуоденальной язвы (ЦМДЯ). Таковая использовалась по завершении опытов и последующего забоя животных и состояла в следующем. У каждой крысы единым комплексом извлекался желудок вместе с начальным отрезком тонкой кишки. Такие затем осторожно рассекались по большой кривизне и промывались физиологическим раствором, после чего состояние слизистой подвергалось визуальной оценке с помощью бинокулярного микроскопа МБС-9 ($\times 8$) или лупы ($\times 8$). Слизистая желудка, как правило, была интактна, поскольку цистеамину в условиях ульцерогенных воздействий присуще протективное действие на гастральную слизистую (за счет увеличения содержания в ней сульфгидрильных групп). Что же касается дуоденальной слизистой, то именно в ней и развивались язвенные дефекты, практически в абсолютном большинстве случаев располагавшиеся в начальной части двенадцатиперстной кишки. Наряду с подобными поражениями также часто нами констатировалось наличие одиночных, множественных эрозий и даже “сливных” эрозивных бульбитов. При отсутствии же столь явных морфологических изменений (имевших место только у некоторых из особей), цистеамин все же вызывал явления дуоденита, проявлявшегося отечностью и потускнением (в сравнении с “контролем”) слизистой и отдельными участками ее десквамации. Та или иная степень выраженности описанных изменений подвергалась оценке в баллах. Явления дуоденита при отсутствии эрозивно-язвенных поражений градуировались в “0” баллов. Наличие на фоне дуоденита даже мелких эрозий (или одной эрозии) оценивалось даже в 1 балл. Обнаружение на аналогичном фоне одиночной язвы,

локализовавшейся обычно по малой кривизне, оценивалось в 2 балла, а выявление парных и множественных, но неосложненных язв — в 3 балла. Проникающие через все слои стенки кишки, спаивавшейся с подлежащей тканью (органами) язвы определялись как пенетрирующие и вместе с прободными оценивались в 4 балла. С учетом и на основе сложившейся таким образом оценочной шкалы индивидуальные показатели каждой группы из особей, входивших в свою группу, суммировались и делились на число выживших в группе крыс. Полученный при этом средний балл обозначался как тяжесть поражения (ТП). Наряду с вышеуказанным показателем оценивалась и частота поражения (ЧП), рассчитывавшаяся как отношение числа животных с язвами к общему числу включенных в группу и выживших особей.

В качестве суммарного оценочного показателя процесса язвообразования, вызываемого цистеамином, определялся также язвенный индекс (ЯИ), предложенный Szabo S., представляющий собой производный от предыдущих комплексный показатель, рассчитываемый по формуле: $ЯИ = ТП + (2 \cdot ЧП)$.

Достоверность различий между показателями, вычисленными для сравниваемых групп, оценивали с помощью Хи-квадрата (Х-критерия Пирсона) или двустороннего Т-критерия Стьюдента, принимаемая за опорные лишь результаты на уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

С применением ЭМДЯ было проведено несколько серий экспериментов, разделенных на ряд этапов.

На первом этапе были выполнены две серии исследований, включившие опыты, проведенные на четырех группах животных, каждая из которых состояла из 10 особей (Н. Н. Богданов, А. Н. Богданов, В. В. Мешков). Результаты этих исследований представлены в табл. 2 и уже подвергнуты анализу.

Второй этап исследований, проведенный одновременно с первым и самостоятельно выполненный к. м. н. В. В. Мешковым с участием аспиранта А. М. Хадж, был представлен III и IIIд (дополнительной) сериями опытов, в которые вошли три группы животных по 10—12 особей в каждой), в первой из которых (3.3) за неделю до в/м инъекции цистеамина ежедневно три раза в день в последовательном порядке в желудок вводились эноант (в соответствующей, рассчитанной выше дозе 0,5 мл/кг), а затем ЛМВ “Савлук-Су”. Их введение продолжалось и после введения цистеамина. Для сравнения в группе 3.4 тот же комплекс воздействий дополнялся аэрозольным введением даларгина (10 мкг/кг), а в группе 3.5 в качестве возможных корректоров использовалась озонированная “Савлук-Су”. Сводные данные по описанным этапам и вошедшим в них, наряду с I-й и II-й, также III-й и IIIд сериями, представлены в табл. 3, подробный анализ итогов которых получил свое отражение в отдельном докладе к. м. н. В. В. Мешкова.

По завершении 1-го и 2-го этапов с использованием той же (цистеаминовой) модели теми же авторами (В. В. Мешков, А. М. Хадж) с участием научного руководителя Богданова Н. Н., был начат и завершён 3-й этап работы, представленный IV-й, самостоятельной серией исследований, куда вошли четыре испытываемые группы по 13 особей каждая, где по аналогичной предыдущим сериям программе было исследовано в

Таблица 3.

**Динамика экспериментального язвообразования
под влиянием эноанта в сочетании с ЭМИ КВЧ и без таковых**

Се- рия опы- тов	№ груп- пы	Характеристика групп животных по примененным к ним воздействиям	Исходное кол-во особей в группе	Летальность животных после введения цистеамин	Кол-во животных, подверженных после введения цистеамин лечебным воздействиям	Динамика вызванных цистеамином патоморфологических изменений слизистой 12-перстной кишки, обусловленная примененными в опытных группах лечебно-профилактическими воздействиями по следующим критериям:				
						По абсолютному количеству обнаруженных в группе		По относительным (расчетным)		
						Эрозии	Язвы	Частота язвообра- зования (ЧЯ)	Индекс язвообра- зования (ИЯ)	Тяжесть пора- жения (ТЯ)
IV	4.1	Цистеамин+физ. р-р внутрь	13	3	10	25	27	0,9	6,0	4,2
	4.2	Цистеамин+эноант внутрь	13	1	12	18	20	0,84	4,77	3,09
	4.3	Цистеамин+КВЧ+эноант внутрь	13	0	13	17	12	0,69	3,22	1,84
	4.4	Цистеамин+до и после него КВЧ	13	0	13	15	23	0,92	4,8	3,0

сравнительном плане влияние на развитие патологической модели (ЦМДЯ) собственно эноанта (гр. 4.2) и только ЭМИ КВЧ (гр. 4.4), и одновременно эноанта и ЭМИ КВЧ, взятых в единый превентивно-оздоровительный комплекс (группа 4.3). Итоги этого этапа нашли отражение в данных табл. 4. и также подробно рассмотрены в отдельном сообщении к. м. н. В. В. Мешкова, что позволяет нам не касаться конкретики этого фрагмента всей намеченной нами экспериментальной программы, но в то же время предполагает необходимость обращения к нему при заключительном анализе полученных фактов.

Наряду с описанным и реализованным нами подходом, основанном на применении ЦМДЯ, мы сочли также необходимым на 4-м этапе экспериментальных изысканий в качестве дополнительного, но необходимого предмета наших исследований использовать поражение слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, вызванное индометацином и проследить возможную динамику его проявления под влиянием испытываемых нами факторов (эноант, ЭМИ КВЧ, даларгин). Обращение к этой модели не было случайностью. Оно обосновывалось рядом практически важных обстоятельств, связанных, во-первых, с тем, что из числа показанных и поступающих в здравницы ЮБК для санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации больных, многие, в связи с сопутствующими основной (показанной для курорта) патологии заболеваниями и синдромами нередко используют НПВП, а лица, страдающие болезнями органов кровообращения и cerebro-vasкулярными расстройствами, также нередко и по прямым показаниям с известной профилактической целью используют препараты аспиринового ряда, ulcerогенное действие которых на ГДЗ (гастро-дуоденальную зону) общеизвестно, широко дискутируется в литературе и подтверждается их подавляющим влиянием на синтез простагландинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Известно также, что индометацин усиливает желудочную моторику и, в связи с повышением миоэлектрической активности, увеличивает свой вклад в процесс обуславливаемого им развития ulcerогенных поражений ЖКТ.

Что же касается механизма эрозивно-язвенных поражений, вызываемых индометацином в тонкой кишке, то их формирование Del Soldato P., Foschi D. (1985) прямо связывают не столько с влиянием на биосинтез простагландинов, сколько с усилением образования свободных кислородных радикалов — факт, подтверждение и учет которого — на примере рассматриваемой модели — имели для нас принципиальное значение, поскольку позволяли объективизировать представление об антирадикальных эффектах эноанта.

Вот почему на следующем, четвертом этапе наших исследований, представленном соответственно V-й серией опытов и охватывавшем 40 особей, в качестве ulcerогена использовался индометацин, который с помощью специального зонда вводился животным внутрижелудочно в форме суспензии в дозе 20 мг/кг в физиологическом растворе (0,5 мл). В первой контрольной (5.1) группе этой (V-й) серии, курировавшейся В. М. Монченко, никаких корректирующих воздействий ни до, ни после индометацина не предпринималось.

В последующей, основной (5.2) и в группах сравнения (5.3 и 5.4) в качестве возможных корректоров ulcerогенеза использовались или эноант, или он же, комбинированный с даларгином, или, наконец, последний комплекс, дополненный воздействием ЭМИ КВЧ согласно описанным ранее методикам. Численный состав каждой из четырех групп был одинаков и включал по 10 особей. Спустя 24 часа после внутрижелудочного введения индометацина производился забой животных и извлекался желудочно-кишечный комплекс. Желудок разрезался по большой кривизне, а тонкая кишка делилась на четыре сегмента с последующим выворачиванием каждого слизистой оболочкой наружу на металлическом стержне диаметром 3 мм. После промывания физиологическим раствором состояние слизистых оценивалось визуально бинокулярным микроскопом с миллиметровой сеткой. Поскольку эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка носили в основном линейный характер, то, соответственно, определялась суммарная длина повреждений в мм. На этой основе затем рассчитывался язвенный индекс (ЯИ), как средняя суммарная длина эрозивно-язвенных поражений. Полученные при этом данные нашли свое итоговое отражение в табл. 5. Что же касается кишечного комплекса, то, как это и следует из литературных данных (Ezer E., 1987; Rainsford K. D., 1985), преимущественная локализация достаточно типичных индометациновых язв (округлых, четко отграниченных, с геморрагическим дном) была зафиксирована в дистальном сегменте тонкой кишки, 30-сантиметровый отрезок которой и брался для визуального исследования. Таковое сводилось к подсчету количества язв, обнаруженных у каждой особи, затем суммировавшихся в целом по группе с последующим расчетом язвенного индекса, осуществлявшимся путем деления групповой суммы на количество входящих в нее особей. Результаты этих исследований в сводной форме представлены в табл. 6. Поскольку подробное освещение результатов этого этапа исследований представлено в специальном отдельном сообщении В. М. Монченко с соавторами, повторим лишь главный авторский вывод, утверждающий антиulcerогенную активность эноанта (гр. 5.2) в отношении индометациновых язв, формирующихся как в желудке, так и в тонкой кишке, возраставшую при его сочетанном применении с даларгином (гр. 5.3) и особенно при комбинации таковых с ЭМИ КВЧ (гр. 5.4).

Заключительный (пятый) этап эксперимента был представлен VI-й, но, как затем оказалось, не последней серией опытов, в которых в качестве экспериментальной патологической модели была избрана модель имобилизационного стресса у крыс.

Подобная модель широко используется экспериментаторами ввиду высокой воспроизводимости стрессорных экспериментальных язв желудка. Однако наше внимание она привлекла прежде всего потому, что при стрессе повреждениям слизистой оболочки желудка содействует ряд факторов, среди которых особо выделяют (Guth P. H., Yabana T. и др., 1985) нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, сопровождающееся повышением сосудистой проницаемости, т. е. возникновением таких патологических сдвигов, при которых в первую очередь можно было ожидать корректирующего действия со стороны эноанта, поскольку

Таблица 4.

Влияние эноанта и других биологически активных факторов и их сочетаний на эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка крыс, вызванные индометацином

№ группы	Количество животных в группе	Характеристика группы животных по предпринятым воздействиям	Язвенный индекс (мм)	% к контролю
5.1	10	Контроль (до и после введения индометацина животные превентивным и коррегирующим воздействиям не подвергались)	14,44±1,72	100,00
5.2	10	Эноант вводился внутрь в течение недели до, вместе с индометацином и после него (спустя 1 и 4 часа)	8,94±2,05	61,91
5.3	10	Эноант в том же режиме, что в группе 5.2 + далаггин аэрозольно в дозе 10 мкг/кг спустя 1 и 6 часов после введения индометацина	6,22±1,96	43,10
5.4	10	Эноант и далаггин в том же режиме, что в группе 5.3 + КВЧ на затылочную область	5,15±2,14	35,66

Таблица 5.

Влияние эноанта и его комбинаций с другими биокорректорами на язвенные поражения слизистой оболочки тонкой кишки крыс, вызванные индометацином

№ группы	Количество животных в группе	Характеристика группы животных по предпринятым воздействиям	Язвенный индекс (мм)	% к контролю
6.1	10	Контроль (до и после введения индометацина животные превентивным и коррегирующим воздействиям не подвергались)	56,6±2,91	100,00
6.2	10	Эноант вводился внутрь в течение недели до, вместе с индометацином и спустя 4 часа после него	41,24±3,54	72,90
6.3	10	Эноант в том же режиме, что в группе 6.2 + далаггин аэрозольно в дозе 10 мкг/кг спустя 1 и 6 часов после введения индометацина	32,44±4,12	57,30
6.4	10	Эноант и далаггин в том же режиме, что в группе 6.3 + КВЧ в дозе 10 мкг/кг спустя 1 и 6 часов после введения индометацина	26,12±3,18	46,15

“основным характерным действием флавоноидов и других растительных полифенолов является действие на капилляры, выражающееся в понижении пропускаемости их стенок” (Н. П. Максютин, 1985, стр. 96), что вполне согласуется с выдвинутой Bejler J., Martin J. (1947) концепцией (цит. по Н. П. Максютин) о тормозящем влиянии флавоноидов на активность гиалуронидазы.

Известно, также, что при стрессорных язвах наблюдается повышение продукции HCl в желудке (Brodie D. A., Marshall R., et al., 1962; Murakami M., Lam S. K. Inada M. et al. 1985; Булгаков С., 1989). Утверждается также немаловажная роль усиления желудочной моторики (Garrick T. R., Leung F. M., Buack S. et al., 1985; Watanabe K., 1966), на которую, возможно, влияет исследуемый нами агент. Немаловажным следует признать и то, что при иммобилизационном стрессе снижается содержание цамф в слизистой преимущественно антрального отдела (Balint I. A., Vargo V., 1987), а так же выявлено влияние на тиролиберин (Bagarani M., Materia A., Ienko A. et al., 1985) и дофаминэргическую систему (Herrandes D. E., Adcock J. W., Stanley D. A., Prange A. J., 1985).

Учитывая вышеуказанные патогенетические особенности формирования стрессорных язв, мы сочли необходимым использовать в нашем эксперименте и модель иммобилизационного стресса, что достигалось фиксацией крыс в положении навзничь в течение 24 часов на специальной деревянной пластине. В контрольной группе (6.1) этой (VI) серии, кроме момента фиксации (иммобилизации) животных, предшествовали те же условия биоклиники, в которых животные пребывали. Во 2-й (основной) группе (6.2) формированию иммобилизационного стресса предшествовало введение эноанта по описанной ранее методике, в 3-й группе (сравнения, 6.3) введение эноанта сочеталось с воздействием ЭМИ КВЧ, и в 4-й (также группе сравнения 6.4) последняя комбинация (эноант + ЭМИ КВЧ) сочеталась спустя 1 и 8 часов после иммобилизации с аэрозольным введением далагина. Всего в серию вошло 40 подопытных животных, равномерно (по 10 особей) распределенных по группам (табл. 7). С использованием этой же модели был проведен еще один дополнительный, принципиально важный эксперимент (7-я серия). В нем (Н. Н. Богданов, А. Н. Богданов, В. В. Мешков) предполагалось, с учетом уже полученных в предыдущих 1, 2, 3, 4, 5, и 6-й сериях результатов, основанных в значительной мере на подходах к методике назначения и дозировке эноанта, рекомендованных Н. В. Богадельниковым и Р. Е. Веремьевой (1994 г.) и вытекающих из установок Припутинной Л. С. с соавт. 1990; Швец Н., Яценко О., 1996; Нужный В. П., 1996 и лишь уточненных (индивидуализированных) нами лечебных доз путем приведения их (доз) к единице массы тела, осуществить экспериментальную попытку оптимизации таковых, т. е. подходов к дозированию и методике назначения эноанта. Методическая особенность этого эксперимента состояла в том, что при сохранении традиционной технологии формирования иммобилизационного стресса и выполнении намеченных нами подготовительных процедур в течение недели до иммобилизации животные получали тот же эноант, но в каждой из групп дозировка концентрата, в отличие от исходно избранной (0,5 мл/кг), градиентно уменьшалась или возрастала, а

режим приема эноанта, помимо своей неинвазивности, также был максимально приближен к естественным условиям обитания животных, допускаемых возможностями биоклиники. И хотя обработка материалов этой серии пока ещё не завершена, однако ряд уже установленных фактов оказался настолько существенным, что на их рассмотрении мы специально остановимся в следующем, заключительном разделе работы.

3. Результаты исследований и их обсуждение

Разработанная и реализованная нами частная методология проведения эксперимента, основанная на применении трех патогенетически неоднотипных экспериментальных моделей, включающих “цистеаминовую дуоденальную язву”, “индометациновую язву слизистых оболочек желудка и тонкой кишки” и “модель иммобилизационного стресса”, позволила осуществить в сравнительном аспекте изучение влияния собственно эноанта, а также комбинированного и сочетанного его применения с другими факторами, широко используемыми в санаторно-курортных условиях (лечебная минеральная вода “Савлух-Су”, ЭМИ, КВЧ, регуляторные пептиды — на примере далагина), на динамику основных местных и общих проявлений исследуемых форм экспериментальной патологии. При этом удалось не только выявить существование ряда благоприятных тенденций в их последующем течении, требующих, однако, — для своего уточнения и расшифровки — проведения дальнейших углубленных, как экспериментальных, так и специальных клинических исследований, но и обнаружить совершенно очевидные, позитивной направленности закономерности, ставшие характерными для дальнейшего развития избранных нами экспериментальных патологических моделей, последующий ход формирования которых оказывался уже контролируемым, предопределялся именно тем, что в числе действенных корректоров развивавшихся патологических состояний оказывался именно эноант, примененный к тому же по заранее избранной методике и при заранее предопределенной (0,5 мл/кг), а в дальнейшем и индивидуально скорректированной дозе.

В самом общем виде сущность обнаруженных тенденций и закономерностей заключалась в том, что подвергнутый экспериментальному изучению объект (эноант), будучи сам, как концентрат естественных растительных соединений полифенольного ряда, действенным корректором по отношению к проявлениям ряда патофизиологических и патоморфологических состояний, присущую использованным в опытах экспериментальным патологическим моделям, проявил следующую, оказавшуюся пока основной, но доказательно присущей его действию (при избранных и использованных в эксперименте условиях и требованиях) биологическую активность, выразившуюся в способности к усилению (стимуляции) механизмов цитопротекции, наиболее явно выразившуюся прежде всего в противоульцерозном действии как при системном (цистеамин и иммобилизация), так и местном (цистеамин, индометацин) действии различных патогенов на слизистую желудочно-кишечного тракта (желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника).

Учитывая эти патогенетические особенности из-

Таблица 6.

Влияние эноанта и его комбинаций с другими корректорами на эрозивно-язвенные поражения гастро-дуоденальной зоны, вызванные иммобилизационным стрессом

№ группы	Количество животных в группе	Характеристика группы животных по предпринятым воздействиям	Язвенный индекс (мм)	% к контролю
7.1	10	Контроль (до и после введения индометацина животные превентивным и коррегирующим воздействиям не подвергались)	11,58±1,08	100,00
7.2	10	Эноант вводился внутрь в течение недели до и спустя 1, 4 и 8 часов от начала иммобилизации	6,15±1,39	53,11
7.3	10	Эноант в том же режиме, что в группе 7.2 + КВЧ на затылочную область	4,14±0,68	35,75
8.4	10	Эноант и даларгин в том же режиме, что в группе 7.3 + даларгин аэрозольно в дозе 10 мкг/кг спустя 1 и 8 часов от начала иммобилизации	3,11±0,76	26,85

бранных и использованных в опытах моделей и, в частности, обязательность соучастия в их формировании нарушений в микроциркулярном русле и включения воспалительной компоненты, можно было с достаточным основанием говорить о коррелирующем влиянии эноанта и на эти проявления.

Имея ввиду далее, что к числу важных, если не ведущих, "пусковых" факторов в действии и индометацина и цистеамина, как патогенов, относится повышение активности свободных радикалов, то с опосредованной уверенностью можно было утверждать, на основании уже констатированных цитопротективных влияний, существование антирадикального действия эноанта.

С не меньшей долей вероятности следует утверждать и наличие у эноанта выраженной стресслимитирующей активности, о чем свидетельствуют не только убедительные результаты такого влияния, полученные в экспериментах с "иммобилизационным стрессом", но и итоги исследований, где использовались "индометациновая" и "цистеаминовая" модели, являющие собой по сути процесс развития общей интоксикации организма животных, неотъемлемым звеном которой является развитие метаболического стресса.

Очевидно также и дезинтоксикационное влияние эноанта, механизм которого многокомпонентен и, несомненно, сложен, однако в ходе проведенных экспериментов доказанным следует признать сохранение и поддержание энтерального звена "эшлонированной" и, несомненно, многоуровневой системы антиоксикационной защиты организма, первым и, возможно, основополагающим (решающим) этапом которой, наряду с печенью, является слизистая оболочка системы пищеварения и, в первую очередь, желудка и тонкой кишки.

Наряду с выявленными и доказанными, — прямо или косвенно, — но существующими и присущими эноанту эффектами (цитопротекторным, стресс-лимитирующим, антирадикальным, антиоксическим и противовоспалительным), не менее важным итогом проведенных экспериментов, вытекающим из их результатов, представленных в таблицах 2, 3, 4, 5 и 6, является, во-первых, обнаружение потенцирующего влияния эноанта на общеизвестное позитивное действие на различные патологические проявления, характерные для использованных в эксперименте моделей, лечебной минеральной воды "Савлук-Су" и ЭМИ КВЧ, что выражалось в сравнительно более высокой эффективности при тех же условиях опыта их сочетанного (или комбинированного) применения, что в целом может служить обоснованной экспериментальной предпосылкой целесообразности использования эноанта как элемента диетического питания и весомой составляющей санаторно-курортного превентивно-реабилитационного лечебного комплекса, способствующей его оптимизации.

Изложенные выше положения, концентрированно выражающие основные следствия проведенного эксперимента, нуждаются, однако, в дальнейшем развитии и детализации, подтверждением чему, в плане как их утверждения, так и прогноза, могут служить следующие конкретные данные, которые мы сочли необходимыми вынести в заключительную часть данного раздела.

Памятью об установках, данных в заглавных док-

ладах настоящей конференции, остановимся лишь на тех их фрагментах, которые оказывались опорными, т. е. получили статистическое подтверждение.

Как уже отмечалось во вводном разделе, исходно принятая нами гипотеза о противоульцерозном действии эноанта по показателю ЧЯ во II-й серии опытов статистического подтверждения не получила, как и не была доказана в III-й серии ни для эноанта, ни для такового, использованного в сочетании с ЛМВ "Савлук-Су". И лишь для группы 3.4 III-й серии, где использовалось сочетанное применение эноанта и "Савлук-Су", комбинированное с даларгином, она была доказана. В то же время использование в качестве отправного оценочного критерия не ЧЯ, а более глубинных качественно-количественных сдвигов, нашедших свое выражение в тяжести и скорости развития патологического процесса, о чем говорило появление спустя 24 часа прободных, пенетрирующих и множественных язв в одних случаях (без эноанта) и, наоборот, отсутствие таковых и обнаружение лишь одиночных язв или только эрозий, было четко констатировано и в группе 2.3 (цистеамин + эноант) и в группе 3.3 (цистеамин + эноант + ЛМВ С-Су).

Аналогичное "ускользание" столь, казалось бы, ожидаемого противоульцерозного эффекта как от эноанта, так и особенно от его сочетания с ЭМИ КВЧ было констатировано в III-й серии опытов при применении в качестве контролирующего теста ЧЯ. И только обращение к динамике процесса в его количественно-качественном выражении позволило доказать, что кажущаяся явной, но все же лишь тенденция к снижению язвообразования при использовании только эноанта или только КВЧ, получила свое закономерное подтверждение при их сочетании (эноант + КВЧ).

Столь сложная мозаика реагирования исследуемых выборок особей на применение патогена при предваряющем его действии и продолжающемся после него систематическом влиянии эноанта и его сочетаний с ЛМВ "С-Су" или КВЧ заставила предположить, что основной "зоной" приложения этих факторов являются не столько механизмы патогенеза и их адекватная коррекция (хотя этот факт не исключен, но требует дополнительного изучения), сколько собственные механизмы защиты особей, их резервные энерго-репаративно-саногенетические возможности, на потенциал которых, его активизацию и, очевидно, восполнение и компенсацию, и оказывает свое влияние эноант как таковой и, особенно, его сочетания с ЛМВ "С-Су", ЭМИ КВЧ и тем более с аналогом лейэнкефалинов (даларгин), составляющих основу собственной системы цитопротекции и стресс-лимитации у испытуемых животных. Справедливость такой гипотезы подтверждалась тем, что в основу ее легли уже не предположения, а факты, получившие статистическое подтверждение. Причем не только на ЦМДЯ, но и других использованных нами экспериментальных моделях.

Так, применение эноанта как такового, а также в сочетании его с даларгином или ЭМИ КВЧ, в сравнении с контролем лишь в первом случае (индометацин + эноант) способствовало, но не закономерно, снижению эрозивно-язвенных поражений в слизистой желудка ($t=2,055$) и обеспечивало таковое, т. е. достоверное, падение значений ЯИ при применении эноанта в его

комбинации с даларгином ($t=3,379$) или ЭМИ КВЧ ($t=3,384$). Ещё более убедительными были результаты исследований, полученные при изучении динамики эрозивно-язвенного процесса в тонком кишечнике. Его существенное снижение наблюдалось во всех группах VI серии, начиная от группы 6.2 (индометацин + эноант, $t=3,352$), и группы 6.3 (индометацин+эноант+даларгин; $t=4,879$) и 6.4 (индометацин + эноант + КВЧ + даларгин; $t=7,071$).

Та же и столь же закономерная направленность сдвигов имела место в случае применения "иммобилизационного стресса" (VII серия), при развитии которого только эноант ($t=3,085$) и эноант в сочетании с ЭМИ КВЧ ($t=5,829$), и последняя комбинация, дополненная даларгином ($t=6,636$) вызывали существенную задержку развития эрозивно-язвенных процессов в слизистой оболочке желудка, демонстрируя тем самым наличие выраженных превентивных потенциалов, заложенных в подвергнутых исследованию факторах, включая эноант. И особенно убедительными и, главное, доказательными оказались данные, характеризующие позитивную динамику показателя выживаемости животных при включении в процесс формирования патологической модели эноанта и, тем более, его сочетаний с ЛМВ "Савлх-Су", ЭМИ КВЧ и с даларгином (синтетическим аналогом лейэнкефалина).

Литература

1. Богданов А. Н., Богданов Н. Н., Мешков В. В. Новые аспекты и методы лечения и профилактики пептических язв.— Ялта, Симферополь, 1997.— 183 с.
2. Булгаков С. В. Синтетические опиоидоподобные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта.— Автореферат дисс. д-ра мед. наук.— Москва, 1988.
3. Валушко Г. Г., Арпенин Г. Н., Боевко И. Д., Лютов А. И. Виноградное вино как система антиалкогольных веществ.// Виноградарство и виноделие СССР.— 1990.— № 5.
4. Веремьева Р. Е. Нарушения микробного биоценоза кишечника и иммунитета у детей, больных рецидивирующими бронхитами и пути их коррекции.— Автореферат дисс. канд. мед. наук.— Симферополь, 1994.— 21 с.
5. Максютин Н. П. Флавоноиды. В кн.: "Растительные лекарственные средства. Под ред. проф. Н. П. Максютинной.— Киев: Здоровье, 1985.— С. 85—102.
6. Нужный В. П. Умеренное потребление алкоголя, вино и французский парадокс.// Виноград и вино России.— 1996.— № 4.— С. 34—40.
7. Огай Ю. А., Загоруйко В. А., Богадельников И. В., Богданов Н. Н., Веремьева Р. Е., Мизин В. И. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина. // "Магарач" Виноградарство и виноделие.— 2000.— №4.— С. 25—26.
8. Погодина Л. И. Полимерные феолльные соединения. В кн.: "Растительные лекарственные средства". Под ред. проф. Н. П. Максютинной.— Киев: Здоровье, 1985.— С. 102—107.
9. Припутина Л. С., Ингре В. Г., Гиль Н. А., Матаскар И. Т., Зарницын М. И., Покровская С. С. Влияние винограда и продуктов его переработки на выведение из организма радионуклидов.// Бюлл. отрасл. науч. цен-

тра по произв. и перераб. винограда.— Ялта, 1990.— Вып. 4(7).— С. 5—8.

10. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. Лиганды опиатных рецепторов.— Москва, 1983.— 271 с.
11. Стурца З. Ш., Анакидзе М. З. Фенольный состав винограда и продуктов его переработки.// Пищевая промышленность.— 1988.— № 7.— С. 53—54.
12. Швед Н., Яценко О. Французский парадокс или роль красного вина в профилактике и лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца // Проблемы питания и здоровья.— 1996.— №2.— С. 4—9.
13. Шаталов В. Н., Полонский В. М. Экспериментальные модели дуоденальной язвы. В кн.: "Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (патогенез, диагностика, лечение).— Москва, 1981.— С. 28—33.
14. Bagarani M., Materia A., Genco A. Et al. Ulcerogenic effect of TRH and prevention of stress ulcer formation by TRH-antiserum.// Dig. Dis. Sci.— 1985.— v. 30.— p. 367.
15. Balint G. A., Varro V. Changes of camp and cgmp levels of rat antral and fundic gastric mucosa in different ulcer models.// Biochem. Med. Metab. Biol.— 1987.— v. 37.— p. 121—124.
16. Brodie D. A., Marshall R. W., et al. Effect of restraint on gastric acidity in the rat.// Am. J. Physiol.— 1962.— v. 202.— p. 812—814.
17. Del Soldato P., Poschi D. Indometacin-induced intestinal ulcers in the rat as model of human inflammatory bovel disease.// Dig. Dis. Sci.— 1985.— v. 30.— p. 372.
18. Ezer E. Quantitative analysis of intestinal ulceration induced by indomethacin in rats.// Agents and actions.— 1987.— v. 71.— p. 173—176.
19. Garrick T. R., Leung F. M., Buack S. Et al. Cold restraint-induced gastric lesion, formation in anesthetized rats is associated with increased gastric motility but unchanged blood flow.// Dig. Dis. Sci.— 1985.— v. 30.— p. 376.
20. Guth P. H. Gastric blood flow in restraint stress.// Dig. Dis. Sci.— 1972.— v. 17.— p. 25—31.
21. Hernandez D. E., Adcock J. W., Stanley D. A., Prange A.J. Involment of dopamine in stress gastric ulceration.// Dig. Dis. Sci.— 1985.— v. 30.— p. 380.
22. Murakami M., Lam S.K., Inada M. et al. Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions after hypothermic restraint stress in rats.// Gastroenterology.— 1985.— v. 88.— p. 660—665.
23. Rainsford K. D. Biochemical pathology of gastrointestinal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in laboratory animals.// Dig. Dis. Sci.— 1985.— v. 30.— p. 396.
24. Selye H., Szabo S. An experimental for the production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. // Nature.— 1973.— v. 244.— p. 458—459.
25. Szabo S., Selye H. Duodenal ulcers produced by propionitrile in rats. // Arch. Pathol.— 1972.— v. 93.— p. 390—391.
26. Szabo S. Animal model: cysteamine-induced acute and chronic duodenal ulcer in the rat.// Amer. J. Pathol.— 1978.— v. 93.— p. 273—276.
27. Watanabe K. Some pharmacological factors involved in formation and prevention of stress ulcers in rats.// Chem. Pharm. Bull (Tokyo).— 1966.—v.14.— p.101—107.

Ю.А. Огай, Г.Г. Валуйко, В.А. Загоруйко, А.М. Костогрыз

ПИЩЕВОЙ КОНЦЕНТРАТ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА “ЭНОАНТ”; ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ В ПИТАНИИ

О пользе вина было известно людям еще во времена глубокой древности. Врачи Египетского государства, врачи Персии, древней Греции и Римского государства считали вино лечебным средством. В период раннего средневековья врачевание вином вместе с латинской культурой проникло в страны Западной Европы. Конечно, не обходилось и без того, что вину приписывались преувеличенные целебные и даже целиком исцеляющие свойства. Современная медицина считает, что виноградные вина обладают гигиенической, диетической и терапевтической ценностью.

Биологически активные свойства винограда и вина, их благотворное влияние на здоровье человека впоследствии десятилетия вновь привлекают все возрастающий интерес мировой общественности. Начало этому было положено в результате освещения на американском телевидении итогов эпидемиологических исследований Всемирной организации здравоохранения в промышленно развитых странах Европы, получивших впоследствии название “французский парадокс”. Парадокс заключается в том, что во Франции в районе Тулузы смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при высоком уровне потребления насыщенных жиров молочного происхождения оказалась минимальной по сравнению с аналогичным показателем в других европейских странах.

Позднее было экспериментально доказано, что “французский парадокс” объясняется кардиопротекторным воздействием полифенолов красного вина, являющегося традиционным продуктом питания среднестатистического француза. При этом полифенолы красного вина выступают в роли эффективных антиоксидантов, гасящих свободные радикалы, снижающих активность оксидативных ферментов, уменьшающих концентрацию пероксидных липидов в плазме крови. [1]

Работами ученых института “Магарач” под руководством профессора Валуйко Г.Г. было установлено радиозащитное действие натуральных виноградных вин. Если давать больным, пострадавшим в Чернобыле, по стакану красного столового вина в день, то через три недели содержание радиоактивного цезия в крови больных снижается в три раза. Это говорит о защитном свойстве красных вин при радиационном поражении, а точнее о радиопротекторных свойствах полифенолов винограда. [2]

Практически все полифенолы виноградной ягоды сосредоточены в кожице и семечке; в процессе виноделия “по-красному” часть полифенолов экстрагируется из них и переходит в вино. В результате последующих технологических обработок, связанных с необходимостью придания вину прозрачности и стабильности, концентрация полифенолов в красном вине обычно составляет 0,2 г/дм³. Таким образом, в вино переходит не более 10% полифенолов виноградной ягоды.

В 1988 г. в институте “Магарач” были начаты работы по созданию технологии производства пищево-

го концентрата полифенолов винограда. Мотивация начала этих работ была очевидной — мы хотели извлечь остальные 90% полифенолов из виноградной ягоды в удобном для потребления виде. В 1989 году было получено авторское свидетельство СССР за № 1754745 на “Способ получения пищевого красителя из виноградных выжимок”. Уже через год удалось получить экспериментальные образцы энокрасителя в условиях щадящих технологических воздействий, что обеспечило гарантийную стабильность полифенолов в концентрате в течение не менее полугода. Технология производства натурального красителя из виноградной выжимки не нашла внедрения, так как с распадом СССР была разрушена система финансирования постановки на производство законченных научно-технических разработок. В связи с этим нами были предприняты дополнительные исследования, связанные с желанием усовершенствования технологии производства энокрасителя в направлении получения пищевого продукта, содержащего биологически активные суммарные полифенолы винограда в концентрированном виде.

Полифенолы винограда и вина представлены различными классами фенольных соединений, которые можно разделить на две группы — флаваноиды и нефлаваноиды. Среди флаваноидов в наибольшем количестве содержатся антоцианы, лейкоантоцианы и катехины различной степени полимеризации (танины, проантоцианидины). В меньшем количестве присутствуют другие флаваноиды — кверцетин, кемпферол, мирицетин, апигенин. Из фенольных веществ нефлаваноидной группы идентифицированы производные оксикоричной кислоты транс-кофейная кислота, транс-кумаровая кислота, а также производное бензойной кислоты — галловая кислота и производное стильбена — ресвератрол.

Исчерпывающие данные о суммарных полифенолах винограда и вина пока отсутствуют, вместе с тем широко известны установленные в научно-исследовательских работах и клинических испытаниях биологически активные свойства полифенолов винограда и вина.

К моменту начала наших работ по совершенствованию технологии в направлении получения пищевого концентрата суммарных полифенолов винограда с биологически активными свойствами были опубликованы результаты серьезных исследований, подтвердившие биологическую активность полифенолов винограда и вина.

Р-витаминная активность танин-катехинового комплекса фенольных веществ винограда была определена “in vivo” еще в 1951 году в работе Дурмишидзе С.В. и Нуцубидзе Н.Н. [3] Аналогичная активность была выявлена “in vivo” для другой группы флаваноидов винограда — антоцианов в 1971–74 гг. Работами Валуйко Г.Г., Сиашвили А.И., Стуруа З.Ш. [4, 5] Позднее очищенные антоцианы винограда (Бурзекс М. 1979 г., Фырцов К. 1986–1989 гг.) [6, 7, 8] были успешно применены в суточной дозе 600 мг для лечения и профилактики

больных, страдающих атеросклерозом, диабетом, коронарными заболеваниями, кровоизлияниями, ретинопатией, старением сосудов. Биологически активный танин-катехиновый продукт, содержащий 47,9% свободных катехинов, был получен в 1970 году из виноградных семян Бокучавой М.А. и Валушко Г.Г. [9] Для аналогичного продукта из виноградных семян во Франции (1986–1988) Бурзексом М. [10] и Маскулье Д. [11] был доказан терапевтический эффект связывания свободных радикалов проантоцианидинами винограда.

Анализ результатов этих работ позволил принять основное направление совершенствования технологии — получение стабильного концентрата суммарных полифенолов винограда, так как производство индивидуальных полифенолов винограда неизбежно обедняет спектр биологической активности продукта, ведет к резкому удорожанию технологии.

В 1993 г. была наработана экспериментальная партия пищевого концентрата суммарных полифенолов винограда и передана для испытаний на биологическую активность кафедре инфекционной педиатрии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. Исследования, завершившиеся в 1994 г., позволили установить, что при дозе 20 мл. Концентрата в сутки и курсе лечения 15 дней использование концентрата в составе лечебной диеты уже через 7–10 дней лечения у 60% детей дает положительную динамику со стороны диспепсических и болевых проявлений дисбактериального синдрома. Одновременно наблюдали статистически достоверное увеличение общего количества кишечной палочки на 18,9%, ингибирование кокковой флоры и грибов при одновременном увеличении *V.bifidum*. Полная нормализация микробиотенноза произошла у 80% больных. Эти исследования, проведенные Богдельниковым И.В. и Веремьевой Р.Е., позволили разработать и утвердить в 1996 г. для Крыма “Инструкцию по применению концентрата “эноант” для лечения дисбактериозов кишечника у детей с рецидивирующими бронхитами”. Одновременно были разработаны и утверждены в первой редакции технические условия и технологическая инструкция по производству опытной партии пищевого концентрата “эноант” в Крыму. [12]

Что сегодня представляет собой пищевой концентрат суммарных полифенолов винограда “эноант”?

Концентрат “эноант” производится по ТУУ 00334830.018–99 из винограда сорта “Каберне-Совиньон”. Он не содержит алкоголя, полифенолы винограда представлены в основном антоцианами, лейкоантоцианами, катехинами. В составе концентрата “эноант” присутствует весь спектр полифенолов винограда, существующих в красном вине, так как технология производства концентрата максимально адаптирована к условиям перехода полифенолов из виноградной ягоды в винноматериал при производстве вина “по красному”. Общее содержание суммарных полифенолов винограда в концентрате составляет 18–20 г/дм³.

Органолептически концентрат “эноант” — это жидкость темно-гранатового цвета с характерным ароматом винограда, сладковатым вкусом, без негативных ощущений при пероральном употреблении.

По токсико-химическим и микробиологическим показателям продукт соответствует требованиям безо-

пасности, установленным ГОСТ 12.1.004, ГОСТ 12.3.002, ГОСТ 5964, допущен к применению гигиеническим заключением СЭС АРК № 994 от 23.11.99 г. Гарантийный срок хранения при обычных температурных условиях 6 месяцев. Технология производства защищена авторским свидетельством СССР, патентом Украины и ноу-хау. Производство пищевого концентрата суммарных полифенолов винограда “эноант” осуществляется по лицензиям ивив “Магарач” малым частным предприятием “Рессфуд”. Планируемый объем производства концентрата “эноант” в 2000–2001 гг. составляет 2000 литров. Этот объем по нашим расчетам достаточен для того, чтобы продолжить серию исследовательских работ по биологической активности концентрата, доклиническим и клиническим испытаниям, а также получить опыт целевого маркетинга концентрата “эноант” в Украине и других странах.

По результатам доклинических исследований, которыми мы уже располагаем, известно, что антиоксидантная активность суммарных полифенолов винограда в концентрате “эноант” более чем в 3000 раз превосходит антиоксидантную активность плазмы крови [13]; при минимальном действующем содержании 1,25 г/дм³ “эноанта” в среде он обладает антимикробным действием относительно золотистого стафилококка [14]; показано, что в дозе 0,52 мг/кг веса животного (крыс) концентрат “эноант” обладает антимуtagenным действием — применение концентрата в течение 30-ти суток снижает частоту аберрантных гепатоцитов в 1,8 раз по отношению к контролю на 30-ые сутки и в 1,3 раза по отношению к частоте аберрантных гепатоцитов в начале эксперимента. [15] Об этих и других результатах исследований по выявлению биологической активности концентрата “эноант” будет более подробно доложено в ряде докладов на нашей конференции. Поэтому в заключении мы хотели бы лишь отметить наиболее перспективные направления исследований и лечебно-профилактического применения концентрата “эноант”.

Наиболее перспективными направлениями доклинических исследований на наш взгляд являются исследования по:

- цитогенетической активности;
- иммунитету;
- радиопротекторному действию;
- кардиопротекторному действию.

Представляют наибольший интерес данные клинических исследований при лечении и профилактике:

- заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- заболеваний кардио-респираторной и иммунной систем;
- заболеваний верхних и нижних дыхательных путей;
- аллергии;
- дисбактериоза;
- последствий химиотерапии;
- постоперационных состояний;
- болезней, связанных с облучением и радиационным поражением;
- болезней старения;
- диабета.

В этих направлениях сейчас активно рекламируются и распространяются на рынке СНГ проантоцианидин содержащие препараты производства США, Фран-

ции, Италии и других стран. Среди них можно назвать такие как "мега-про", "антиокс", "шестой элемент" и другие, изготавливаемые, в основном, из виноградных семян. Отпускная цена за 1 грамм проантоцианидинов в таких препаратах колеблется от 8-ми до 10 долларов США, что превосходит отпускную цену за 1 грамм суммарных полифенолов в концентрате "эноант" в 3,5-4 раза.

Нам представляется, что отечественный жидкий концентрат, содержащий в себе суммарные полифенолы винограда и обладающий в связи с этим более широким спектром биологической активности и высокой биодоступностью, сможет в ближайшее время успешно конкурировать с импортными аналогами.

Литература

1. P.L. Teissedre, R.L. Walzem, A.L. Waterhouse, Y.B. German, E.N. Frankel, S.E. Ebeler, A.Y. Clifford. *Revue des Oenologues*, №79, 1996, 7-14. Composes phenoliques du rasin, du vin et sante.
2. Г.Н. Арпентин, докт. дисс. "Основы технологии столовых вин с повышенной пищевой ценностью и их медико-биологическая оценка. 1994 г., Ивив "Магарач" г. Ялта.
3. С.В. Дурмишидзе, Н.Н. Нуцубидзе. Доклады АН ССР 1951, 74, №5, 703. Физиологические свойства дубильных и красящих веществ винограда.
4. З.Ш. Стуруа, М.А. Бокучава, Г.Г. Валуйко, Н.Н. Ерофеева, А.И. Сиашвили. Прикладная биохимия и микробиология, 1971, VI, вып. 5, стр. 66. Биологическое действие антоцианового комплекса винограда.
5. А.И. Сиашвили, канд. дисс. "Исследование состава эноанина, виноградного масла и энорасителя и разработка технологии их получения, 1974, ивив "Магарач", г. Ялта.
6. M. Bourzeix. *Assem.Gen.Annu. Groupe polyphenols, Logrono*, 1979, 190, 367, 369-394. La matiere colorante du rasin: son extraction en vie d'utilisation dans diverses industries.
7. К. Фърцов. Лазарство и винарство, №6, 1986, 5-6. Нови решения за малоотходните и безотходните технологии.
8. К. Фърцов. Лазарство и винарство, №2, 1989, 12-13. Сух антоцианов багрилен концентрат от червен вина.
9. М.А. Бокучава, А.М. Князева, Г.Г. Валуйко, А.М. Филиппов. Виноградарство и виноделие СССР, 1970, №1, 7-11. О полифенолах винограда.
10. M. Bourzeix, D. Weyland, N. Heredia. *Bull. O.I.V.*, 1986, 59, p.1171-1254. Etude des catechines et des procianidols de la grappe de rasin du vin de'autres derives de la vigne.
11. Y. Masquelier. *Bull. O.I.V.*, 1988, 61, 554-578, 689-690. Effets physiologiques du vin. Sa part dans l'alcoolisme.
12. А. Огай, В.А. Загоруйко, И.В., Богдельников, Р.Е. Веремьева. Магарач, Виноградарство и виноделие, №1, 1997, 20-21 Биологически активный концентрат из виноградной выжимки.
13. Ю.А. Огай. Магарач, Виноградарство и виноделие, №1, 2000, 37-38. Антиоксидантная "эноант".
14. Е.Г. Мельниченко (в сб.).
15. О. И Тимченко (в сб.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Авидзба А.М. директор института винограда и вина "магарач", доктор сельскохозяйственных наук, член корреспондент Украинской академии аграрных наук, заслуженный работник агропромышленного комплекса Автономной Республики Крым
- Бабанин А.А. ректор Крымского государственного медицинского университета им. С.и. георгиевского, доктор медицинских наук, профессор
- Бобров М.А. заместитель главного врача санатория "Ливадия"
- Богдельников И.В. заведующий кафедрой инфекционной педиатрии Крымского государственного медицинского университета им. С.и. георгиевского, доктор медицинских наук, профессор, академик Академии технологических наук Украины
- Богданов А.Н. старший научный сотрудник Института доклинической и клинической экспертизы лекарств Академии медицинских наук Российской Федерации, доктор медицинских наук
- Богданов Н.Н. заведующий кафедрой физиотерапии и курортологии Крымского государственного медицинского университета им. С.и. Георгиевского, доктор медицинских наук, профессор
- Бойко Н.В. заведующая медицинским отделением санатория "Украина"
- Брезицкая Н.В. научный сотрудник лаборатории генетического мониторинга Украинского научного генетического центра Академии медицинских наук Украины, кандидат медицинских наук
- Валуйко Г.Г. президент Союза виноделов Крыма, доктор технических наук, профессор, заслуженный деятель науки Украины, лауреат государственных премий Украины, Молдовы и Автономной Республики Крым
- Веремьева Р. Е. ассистент кафедры госпитальной педиатрии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, кандидат медицинских наук
- Данилов В.В. заведующий медицинским отделением санатория "Ай-Петри"
- Душина К.И. врач санатория "Украина"
- Загоруйко В.А. заместитель директора Института винограда и вина "Магарач", доктор технических наук, профессор, академик Академии технических наук Украины, лауреат Государственной премии Украины, лауреат премии Ленинского комсомола
- Иванченко В.И. заместитель директора Института винограда и вина "Магарач", доктор сельскохозяйственных наук, профессор, член-корреспондент Украинской академии аграрных наук, заслуженный деятель науки и техники Автономной Республики Крым
- Карпушева М.Б. заведующая медицинским отделением санатория "Мисхор"
- Костогрыз А.М. президент Севастопольской агропроизводственной ассоциации "Алькадар", кандидат экономических наук
- Литвяк Е.Г. заведующий медицинским отделением санатория "Ливадия"
- Мельниченко Е.Г. старший научный сотрудник лаборатории микробиологии цнкл Крымского государственного медицинского университета у им. С.И. Георгиевского, кандидат биологических наук
- Мешков В.В. главный врач санатория "Мисхор", кандидат медицинских наук, заслуженный врач Украины
- Мизин В.И. заместитель генерального директора дп "Ялтакурорт", кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
- Михайлова Р.Д. заместитель главного врача санатория "Мисхор"
- Монченко В.М. генеральный директор дп "Ялтакурорт", заслуженный врач Украины
- Огай Ю.А. заведующий отделом технологии вина Института винограда и вина "Магарач", кандидат технических наук, старший научный сотрудник
- Плахотный А.С. главный врач санатория "Ливадия", заслуженный врач Украины
- Понхальская М. консультант Краковского реабилитационного центра, доктор медицинских наук, профессор
- Скрипник Т.М. врач санатория "Ливадия"-
Соколовская И.А. врач санатория "Мисхор"
- Стоянов В.С. заместитель главного врача санатория "Ай-Петри"
- Тимошенко В.Д. главный врач санатория "Украина", заслуженный врач Украины
- Тимченко О.М. заведующая лабораторией генетического мониторинга украинского научного генетического центра амн Украины, доктор медицинских наук, профессор
- Хмара А.А. заместитель главного врача санатория "Украина"
- Шалагин А.М. главный врач санатория "Ай-Петри", кандидат медицинских наук, заслуженный врач Украины

Научное издание

**Биологически активные природные
соединения винограда:
перспективы производства и применения
в медицине и питании**

Материалы международной научно-практической конференции

В авторской редакции

Корректор: Т. С. Николаева

Компьютерная верстка: Л. В. Рыбина, С. С. Корсак, А. А. Прусаков

Свідоцтво ДК №463 від 24.05.2001 р.
про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції

Сдано в набор 3.3.2001
Подписано в печать 25.5.2001
Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Физ. печ. л. 8.
Тираж 700 экз. Заказ № 01-425

Издательство "СОНАТ", 95026, Симферополь, ул. Гагарина, 14-а, оф. 408.
Тел./факс (0652) 25-30-16, тел. 31-85-91. E-mail: sonat@crimea.com
Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Харьков»,
г. Харьков, Московский пр., 247.