

Mizin V.I., Yezhov V.V., Severin N.A., Kruglova A.Y. Синдромно-патогенетический подход к применению лечебно-профилактических эффектов комплекса полифенолов винограда при патологии сердечно-сосудистой системы = Syndrome pathogenic approach to application of the therapeutic and prophylactic effects of grape polyphenol complex under pathology of cardiovascular system. Journal of Health Sciences. 2013;3(16):095-108. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1107. (17.12.2013).

© The Author (s) 2013;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Radom University in Radom, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Conflict of interest: None declared. Received: 29.11.2013. Revised 21.12.2013. Accepted: 25.12.2013.

УДК 616.12-008.331.1-036.8:615.322

В.И. Мизин, В.В. Ежов, Н.А. Северин, А.Ю. Круглова

**СИНДРОМНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМПЛЕКСА
ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.

Георгиевского, г. Симферополь, Республика Крым

Резюме

В.И. Мизин, В.В. Ежов, Н.А. Северин, А.Ю. Круглова

**Синдромно-патогенетический подход к применению лечебно-
профилактических эффектов комплекса полифенолов винограда при
патологии сердечно-сосудистой системы**

Разработан целевой синдромно-патогенетический подход к применению комплекса полифенолов винограда в составе санаторно-курортного восстановительного лечения больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Установлены положительные и негативные эффекты полифенолов винограда на достижение отдельных клинических целей лечения. Определены показания, противопоказания и рекомендации по применению полифенолов винограда.

Ключевые слова: полифенолы винограда, лечебные эффекты, гипертонический синдром, кардио-ишемический синдром

Summary

V.I. Mizin, V.V. Yezhov, N.A. Severin, A.Y. Kruglova

Syndrome pathogenic approach to application of the therapeutic and prophylactic effects of grape polyphenol complex under pathology of cardiovascular system

Syndrome pathogenic targeting approach to the use of grape polyphenols complex in health resort treatment and rehabilitation was developed in patients with hypertensive disease and coronary heart disease. Positive and negative influences of grape polyphenols on some clinical goals of treatment were defined. Indications, contraindications and recommendations for the use of grape polyphenol were elaborated.

Key words: grape polyphenol, health beneficial effect, hypertensive syndrome, heart ischemic syndrome.

Введение и актуальность

В современной физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации, все шире используется целевой синдромно-патогенетический подход. Клинические цели лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), в т.ч. гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) должны предусматривать оптимизацию функций кардиореспираторной системы (КРС), уменьшение действия этиологических факторов и факторов риска развития заболевания, уменьшение выраженности стресса и устранение дистресса и др. [3,5].

В последние годы внимание клиницистов все больше привлекают природные и немедикаментозные лечебные факторы. Одним из перспективных лечебных факторов при патологии ССС являются полифенолы винограда, входящие в состав различных функциональных продуктов питания (ФПП) [2].

Полифенольные соединения обладают наибольшими антиоксидантными эффектами среди известных биоантиоксидантов. Известно, что комплекс полифенолов (КП) виноградной ягоды оказывает достоверные лечебно-профилактические эффекты в отношении окисления

липидов низкой плотности, агрегации тромбоцитов, повышения тонуса гладких мышц стенок артерий и снижения коронарного тока крови, частоты развития приступов стенокардии и инфарктов миокарда. Полифенолы фиксируются пролином коллагена и эластина в стенках артерий, увеличивая их сопротивление давлению крови и восстанавливая в эндотелии нормальный синтез NO, который регулирует релаксацию сосудов и кровотоков [1,2,6,7].

Несмотря на проведенные исследования, остаются не решенными многие вопросы, в т.ч. синдромно-патогенетический подход к применению КП при патологии ССС в зависимости от клинической выраженности гипертонического синдрома (ГС) и ишемического синдрома (ИС).

Целью работы явилась разработка целевого синдромно-патогенетического подхода к применению лечебно-профилактических эффектов полифенолов винограда при патологии сердца и сосудов.

Материалы и методы

Клиническое исследование эффективности применения КП красного винограда сорта Каберне-Совиньон (в виде безалкогольного пищевого концентрата полифенолов винограда «Эноант») проведено в группе 387 больных, в т.ч. 245 больных с ГБ и 142 больных с ИБС, получавших санаторно-курортное лечение на курорте Ялта. Все больные получали индивидуально показанный им комплекс восстановительного лечения, включая поддерживающую медикаментозную терапию.

При изучении влияния КП сравнение полученных данных проводилось между двумя группами: основная «А» (n = 287) - с применением КП на фоне комплексного лечения (99 больных с ГБ, не имевших сопутствующей ИБС; 160 больных с ГБ, имевших сопутствующую ИБС; и 28 больных с ИБС, не имевших сопутствующей ГБ); сравнения «Б» (n = 100) - с применением комплексного лечения без использования КП (48 больных с ГБ, не имевших сопутствующей ИБС; 46 больных с ГБ, имевших сопутствующую ИБС; и 6

больных с ИБС, не имевших сопутствующей ГБ). Средние величины значений исходных параметров и применявшийся комплекс лечения (по составу и среднему числу процедур, за исключением приема КП) в обеих группах (А и Б) существенно не различались.

В группе «А», в дополнение к индивидуально показанному комплексу реабилитации, в рацион питания пациентов был включен «Эноант». Суточную дозу 0,5 мл/кг массы тела делили на три приема. Прием «Эноанта» осуществлялся непосредственно после еды, по желанию пациент запивал или разбавлял его питьевой водой. В среднем курсовые дозы составили 745,6 ($\sigma = 162,7$) мл «Эноанта», принятого в ходе 19,4 ($\sigma = 2,4$) процедур. Общее количество полимерных полифенолов в «Эноанте» составляло 16,37 г/дм³, таким образом, суточная доза КП составила 0,08 г/кг массы тела, курсовая доза КП составила 12,21 ($\sigma = 2,41$) г. Плацебо-контролем (применялся у половины числа больных группы Б) служил виноградный сок в аналогичных суточных и курсовых дозах.

Комплексное обследование проводилось перед началом и по окончании курса санаторно-курортной реабилитации. Контролировались 59 параметров, включая субъективные (жалобы и оценка самочувствия) и объективные (результаты клинических, объективных, лабораторных и функциональных методов исследований), а также специальные тесты (психологический тест-опросник уровня стресса по Ридеру, индивидуальная минута, проба Генча, динамометрия кисти). Все исследования осуществлялись в соответствии со стандартными методиками. Расчетные показатели мощности физиологических функций (в Вт) вычислялись по методике Образцова-Ханина [4].

Результаты исследований анализировались методами вариационной статистики с использованием стандартной компьютерной программы математического анализа Microsoft Excel 2003. В качестве критерия оценки эффектов КП принимались достоверные различия (при $p < 0,05$) средних

значений (M) параметров (до и после курса лечения) и их динамики (динамика показателя = значение показателя в начале курса лечения - значение показателя в конце курса лечения). Эффекты КП оценивались также по наличию достоверных (при $p < 0,05$) коэффициентов парной корреляции (r) доз КП с контролировавшимися параметрами.

Результаты и обсуждение

Статистический характер распределения полученных данных по обеим группам (А и Б) исследованных больных был близок к нормальному. Нами не было отмечено достоверных различий контролировавшихся параметров у больных группы Б, получавших или не получавших плацебо.

В результате проведенного лечения у больных обеих групп отмечена положительная динамика контролировавшихся параметров и высокая общая эффективность лечения. В Табл. 1 представлены эффекты КП (по данным достоверных коэффициентов корреляции и достоверных изменений средних значений контролировавшихся параметров), отражающие влияние полифенолов на достижение сформулированных клинических целей лечения в зависимости от выраженности ГС и ИС.

Универсальное положительное лечебно-профилактическое влияние КП проявляется у всех больных с патологией ССС, имеющих клинически выраженными оба синдрома (больные с ГБ или ИБС). Это влияние носит исключительно положительный характер и проявляется в повышении эффективности кислород-зависимого энергообмена (о чем свидетельствует увеличение пробы Генча), в улучшении обмена липидов (о чем свидетельствует снижение уровня холестерина и β -липопротеидов), а также в повышении активности антиоксидантной системы (о чем свидетельствует увеличение активности каталазы сыворотки крови). В отличие от описанного выше универсального влияния, отмечаются и другие эффекты КП, которые существенно зависят от характера клинической картины заболевания. У больных, имеющих клинически выраженным только ГС (больные с ГБ без

сопутствующей ИБС), дополнительное влияние КП носит двоякий характер – имеют место как положительные (см. параметры №№ 8,18,28), так и негативные эффекты (№№ 15,16,31).

Таблица 1.

Достоверное влияние на достижение клинических целей лечения у больных с клинически выраженным гипертоническим или кардио-ишемическим синдромом и их сочетании (при $p < 0,05$).

№№ параметров	Параметры и единицы их измерения &	Влияние КП по данным достоверных коэффициентов корреляции и достоверной динамики средних значений		
		ГС (ГБ)	ГС и ИС (ГБ + ИБС)	ИС (ИБС)
1	2	3	4	5
<i>Уменьшение стресса и устранение дистресса</i>				
1	Динамика жалоб на тревожность (в баллах) к концу курса лечения			+0,339 !
2	Динамика теста Ридера (усл. ед.) к концу курса лечения			! (\$)
3	Частота феномена (%) уменьшения желания пить вино при выписке			* +0,352 !
4	Частота феномена (%) уменьшения желания пить крепкие алкогольные напитки при выписке	* -0,377 ?	* -0,191 ?	
<i>Оптимизация функций вегетативной нервной системы</i>				
5	Жалобы на потливость (в баллах) при выписке		* -0,233 !	* -0,449 !
6	Жалобы на повышенную влажность кожи (в баллах) при выписке		# -0,202 !	
7	Индекс Кердо (усл. ед) при выписке		# -0,274 !	! (\$)
<i>Улучшение гемодинамики</i>				

8	Динамика жалоб на сердцебиение (в баллах) к концу курса лечения	# +0,165 !		
9	ЧСС (/мин) при выписке		# -0,263 !	! (\$)

Продолжение Табл.1

1	2	3	4	5
10	Динамика САД (мм.рт.ст.) к концу курса лечения			! (\$)
11	Динамика доли больных с САД>140 (мм.рт.ст.) к концу курса лечения		* -0,186 !	! (\$)
12	Динамика ДАД (мм.рт.ст.) к концу курса лечения			# +0,344 !
13	Динамика доли больных с ДАД>90 (мм.рт.ст.) к концу курса лечения		* +0,191 !	
14	Частота больных (%) с удовлетворительным эффектом (¥) снижения повышенного ДАД при выписке		* +0,230 !	
<i>Улучшение функции внешнего дыхания</i>				
15	Динамика ЖЕЛ (жизненной емкости легких, мл) к концу курса лечения	* +0,181 ?		
<i>Улучшение кислородтранспортной функции крови</i>				
16	Эритроциты крови (млн/мл) при выписке	* -0,208 ?		
17	Цветной показатель крови (усл.ед.) при выписке	# +0,243 !	* +0,180 !	
<i>Повышение эффективности кислород-зависимого энергообмена</i>				
18	Динамика мощности сердца в покое (Вт) к концу курса лечения	# +0,173 !		
19	Проба Генча (сек) при выписке	! (\$)	# +0,264 !	# +0,277 !

<i>Уменьшение гипоксических (ишемических) последствий нарушений газообмена и гемодинамики</i>				
20	Жалобы на одышку (в баллах) при выписке		* -0,253 !	* -0,355 !
21	Жалобы на боли в области сердца (в баллах) при выписке		* -0,315 !	

Продолжение Табл.1

1	2	3	4	5
22	Динамика жалоб на головные боли (в баллах) к концу курса лечения			* +0,403 !
23	Динамика жалоб на головокружение (в баллах) к концу курса лечения			+0,319 !
<i>Улучшение обмена липидов и других гуморальных факторов</i>				
24	Холестерин (мМоль/л) при выписке	* -0,241 !	* -0,260 !	* -0,316 !
25	β-липопротеиды (мМоль/л) при выписке	* -0,259 !		! (\$)
26	Лейкоциты крови (тыс/мл) при выписке			* +0,418 ?
27	СОЭ (мм) при выписке			# +0,325 !
28	Фибриноген крови (г/л) при выписке	! (\$)		# +0,302 ?
<i>Увеличение резервов детоксикации и антиоксидантного потенциала</i>				
29	Активность каталазы сыворотки крови (Ммоль/л/с) при выписке	* +0,268 !	* +0,210 !	# +0,324 !
30	Малоновый диальдегид (МДА) крови (мМоль/л) при выписке			# -0,335 !
31	Общий билирубин сыворотки крови (мкмоль/л) при выписке	* +0,187 ?		
<i>Повышение толерантности к физической нагрузке</i>				
32	Жалобы на утомляемость (в баллах) при выписке			-0,305 !

33	Индекс Робинсона (усл. ед) при выписке		# -0,220 !	! (\$)
34	Динамометрия левой кисти (кг) при выписке		# +0,251 !	
<i>Улучшение качества жизни</i>				
35	Количество всех жалоб при выписке		* -0,273 !	-0,257 !
36	Выраженность всех жалоб (баллы) при выписке		-0,203 !	! (\$)

Примечание: & - оценка выраженности жалоб в баллах (0 – нет, 1 – слабо выражены, 1 – умеренно, 2 - сильно, 3 – резко, 4 – сильно); * - корреляция с количеством суточных доз КП; # - корреляция с курсовой дозой КП в г/курс; ! – положительное влияние КП на данный параметр; ? – негативное влияние КП на данный параметр; \$ - качественная оценка влияния основана на достоверном различии средних значений параметров в соответствующих группах А и Б.

У больных, имеющих клинически выраженный только ИС (больные с ИБС), дополнительное моносиндромное влияние КП также носит двоякий характер - положительное (см. №№ 1,2,3,10,12,22,23,27,30 и 32) и негативное влияние (№ 26 и 28).

У больных, имеющих клинически выраженными оба исследуемых синдрома –ГС и ИС, (т.е. у больных с сочетанной патологией), общая картина влияния не сводится к простой сумме эффектов КП, отмеченных для отдельных синдромов. Именно при бисиндромной патологии в наибольшей степени проявляется влияние КП, но и оно носит двоякий характер – имеют место как положительные (№№ 5-7,9,11,13,14,17,20,21,33,34,35,36), так и негативные эффекты (№ 4).

Положительное влияние КП на достижение важных клинических целей делает вполне обоснованным его применение в составе комплексного санаторно-курортного лечения у больных с ГС и ИС, в т.ч. в случае их

сочетания. Особо необходимо отметить, что применение КП у всех больных ИБС способствует повышению активности антиоксидантной системы, что прямо свидетельствует об антиоксидантном механизме действия КП красного винограда [2,6,7]. Отмеченное позитивное влияние КП на качество жизни полностью согласуется с известными данными о повышении качества жизни больных с ИБС при приеме красного столового вина [6,7].

Выводы

На основании анализа полученных данных можно сформировать синдромно-патогенетический целевой подход к применению КП красного винограда у больных с наиболее распространенными заболеваниями ССС.

Показанием к применению КП красного винограда при патологии ССС является наличие у больного одного из двух клинически выраженных синдромов –ишемического или гипертонического, а также их сочетания.

Противопоказанием к применению КП красного винограда при патологии ССС является наличие у больного аллергии на виноград и продукты его переработки, а также возникновение в ходе лечения негативных реакций на прием КП.

Применение КП красного винограда рекомендуется осуществлять в форме приема функционального продукта питания (ФПП) из винограда, в суточной дозе 0,08 г полифенолов на кг массы тела, на курс от 12 до 20 суточных доз. Суточную дозу КП рекомендуется делить на три приема, после еды, по желанию запивая или разбавляя водой или соком. В ходе приема ФПП необходимо контролировать негативные реакции пациентов на прием КП, в т.ч. субъективные (жалобы) и объективные. У больных с ГС необходимо контролировать нежелательную динамику жизненной емкости легких (ЖЕЛ), содержания эритроцитов крови и общего билирубина сыворотки крови. У больных с ИС необходимо контролировать нежелательную динамику содержания лейкоцитов и фибриногена крови.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования должны быть посвящены оценке клинических эффектов отдельных полифенольных соединений красного винограда, входящих в состав КП.

Список литературы

1. Абрамова Ж.И. Человек и противокислительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендлер – Ленинград: Наука, 1985.- 230 с.
2. Биологически активные вещества винограда и здоровье: Монография / Под общ. ред. проф. Загайко А.Л. - Харьков: Изд-во «Форт», 2012.- 404 с.
3. Мизин В.И. Оптимизация технологий санаторно-курортного лечения с использованием полифенолов винограда у пациентов с заболеваниями кардио-респираторной системы. // Материалы науч. конф. «Биологически активные природные соединения винограда – III: гигиенические и медицинские эффекты применения продуктов с высоким содержанием полифенолов винограда». Труды Крым. гос. мед. универс. им. С.И. Георгиевского.- 2005.- Т 141.- Ч 1.- с 22-34.
4. Образцов И.Ф. Оптимальные биомеханические системы /И.Ф. Образцов, М.А. Ханин. - М.: Медицина, 1989.- 272 с.
5. Пономаренко Г.Н. Основы доказательной физиотерапии. - Изд. 2-е перераб. и доп. – К: Куприянова, 2005.- 336 с.
6. Jackson R.S. Wine science. Principles and applications. 3 rd ed. – Oxford: Elsevier, 2008.- 794 p.
7. Masquelier Y. Effects physiologiques du vin. Sa part dans l'alcoholisme. // Bull. O.I.V.-1988.- N 61.- p 554-578.

ANNOTATION

V.I. Mizin, V.V. Yezhov, N.A. Severin, A.Y. Kruglova

Syndrome pathogenic approach to application of the therapeutic and prophylactic effects of grape polyphenol complex under pathology of cardiovascular system

Crimean Medical University named by S. I. Georgievski, Simferopol, Crimea

Key words: grape polyphenol, health beneficial effect, hypertensive syndrome, heart ischemic syndrome.

Introduction

One promising therapeutic factors in the pathology of cardiovascular system are grape polyphenols belonging to the different functional foods.

The aim of research is to develop target syndromic pathogenic approach to the application of therapeutic and preventive effects of grape polyphenols in the pathology of cardiovascular system.

Materials and methods

Clinical trial of red grape variety Cabernet Sauvignon grape polyphenols application efficacy held in the group of 377 patients, including 245 patients with arterial hypertension (AH) and 132 patients with coronary artery disease (or ischemic heart disease - IHD), treated at spa sanatoria in Yalta. All patients have taken individually grounded complex restorative spa treatment, including supportive medical therapy. When studying the effect of the grape polyphenol complex (PC) the comparison of the data obtained was carried out between the two groups: the main group "A" (using the PC at the background of standard treatment) consisting of 287 patients; comparison group "B" (using an standard complex treatment without the use of PC) consisting of 100 patients .

In group "A", in addition to individually grounded complex restorative spa treatment, the diet was supplemented by "Enoant" (alcohol free food concentrate

of the Cabernet Sauvignon PC). The daily dose was 0.08 g of polyphenols per kg of body weight, the course included from 19 to 20 procedures. As a criterion for evaluating the effects of CP were taken statistically significant differences of mean values of the parameters (at $p < 0,05$) and statistically significant correlation coefficients (at $p < 0,05$)

Results

There are 47 positive and 7 negative statistically significant influences of grape polyphenols on 11 clinical goals of treatment were defined. Universal positive therapeutic and preventive effect of CP was detected in all patients with both syndromes (patients with AH or IHD). The impact is extremely positive, and appears to increase the efficiency of oxygen consumption, as well as in improving lipid metabolism and the activity of anti oxidant system. Unlike the above-described universal beneficial influence there are other positive and negative effects of CP, which substantially depend on the nature of the clinical picture of the disease.

Conclusion

Syndrome pathogenic targeting approach to application of grape polyphenol in health resort treatment was developed in patients with hypertensive and heart ischemic syndromes. Indications, contraindications and recommendations for the use of grape polyphenol were elaborated.

Further research should be devoted to assessing the clinical effects of individual polyphenolic compounds of red grapes.

References

1. Abramova Zh.I., Oksengendler G.I. *Chelovek i protivookislitelnye veschestva*. - Leningrad: Nauka, 1985, 230 s.
2. *Biologicheski aktivnye veschestva vinograda i zdorovie: Monografia*. Pod

- obsch. red. prof. Zagayko A.L. - Kharkov: Izd-vo "Fort", 2012, 404 s.
3. Mizin V.I. Optimizacia tekhnologiy sanatorno-kurortnogo lechenia s ispolzovaniem polifenolov vinograda u pacientov s zabolevaniami kardio-respiatornoy sistemy. *Materialy nauch. konf. "Biologicheski aktivnye prirodnye soedinenia vinograda - III: gigenicheskie i medicynskie efekty primeneniya produktov s vysokim sodержaniem polifenolov vinograda"*. Trudy Krym. gos. med. universiteta im. S.I. Georgievskogo, 2005, T 141, Ch 1, ss. 22-34.
 4. Obrazcov I.F., Khanin M.A. *Optimalnye biomekhanicheskie sistemy*. - Moskva: Medicyna, 1989, 272 s.
 5. Ponomarenko G.N. *Osnovy dokazatelnoy fizioterapii. Izd. 2-e peperab. i dop.* - Kiev: Kuprianova, 2005, 336 s.
 6. Jackson R.S. *Wine science. Principles and applications. 3-rd ed.* – Oxford: Elsevier, 2008, 794 p.
 7. Masquelier Y. Effects physiologiques du vin. Sa part dans l'alcoholisme. *Bull. O.I.V.*, 1988, N 61, pp 554-578.