

путствующей патологией респираторного тракта. Установлено, что применение АГТП (лимфомизот, энгистол, эхинаея композитум; эуфорбиум композитум, вибуркол) в комплексное лечение детей с данной патологией оказывает позитивное влияние как в клиническом плане, так и в отношении иммунного статуса, а именно способствует нормализации уровня циркулирующих иммунных комплексов и их фракционного состава.

Ключевые слова: антигомтоксические препараты, ЛОР-патология, дети, лечение.

Резюме

Д'яченко Т.В., Гарник Т.П. *Ефективність застосування антигомтоксичних препаратів у дітей, що часто хворіють на ЛОР-захворювання.*

Проведено дослідження ефективності комплексного використання антигомтоксичних препаратів (АГТП) в лікуванні і профілактиці дітей з гіпертрофією глоткової мигдалини, аденоїдами і супутньою патологією респираторного тракту. Встановлено, що застосування АГТП (лімфоміозот, енгістал, ехінаея композитум, еуфорбіум композитум, вібуркол) в комплексне лікування дітей з даною патологією оказує позитивний вплив як в клінічному плані, так і відносно імунного статусу, а саме сприяє нормалізації рівня циркулюючих імунних комплексів і їх фракційного складу.

Ключові слова: антигомтоксичні препарати, ЛОР-патологія, діти, лікування.

Summary

D'yachenko T.V., Garnik T.P. *The application efficiency of antyhomotoxic preparations for the children with LOR-pathology.*

The application efficiency of antyhomotoxic preparations (AGTP) for the children with hypertrophy of oesophageal amygdale, adenoiditis and concomitant pathology of respiratory tract was investigated. It was set that application of AGTP (lymphomiozot, engistol, Eechenaceae compositum, eufirbium compositum, viburcol) in the holiatry of children with this pathology renders positive influence both in a clinical plan and in regard to immune status, namely instrumental in normalization of level of circulatory immune complexes and theirfraction composition.

Key words: antyhomotoxic preparations, LOR-pathology, children, treatment.

Рецензент: д. мед. н., проф. І. Б. Єршова

УДК 615.272.6

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛІВ ВІНОГРАДУ НА ЗМІНИ ВМІСТУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ ЗА ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ АДРЕНАЛІНУ

**А.Л.Загайко, Л.М. Вороніна, Г.Б. Кравченко,
М.В. Волощенко**

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом пуринового метаболізму. Це слабка органічна кислота, понад 98% якої іонізується в мононатрієвий урат. За концентрацією останнього визначається рівень сечової кислоти. Сечова кислота синтезується головним чином у селезінці, потім надходить до загального кровотоку, де тільки невеликий її відсоток (менш 4%) зв'язується з білком. Екскретується СК нирками [11].

Останнім часом накопичується все більше даних про роль СК у розвитку серцево-судинних захворювань, порівняну з іншими метаболічними факторами ризику. Виявлено, що в пацієнтів з артеріальною гіпертонією, ІХС, застійною серцевою недостатністю і/чи порушенням ниркової функції спостерігається більш високий рівень сечової кислоти, ніж у здоровій популяції [1,9]. Злоякісна гіпертонія також пов'язана зі значимим підвищенням вмісту сечової кислоти.

Вважають, що рівень СК крові може збільшуватися в результаті того, що на останній фазі пуринового метаболізму утворюються реактивні оксигенові радикали, що відіграють важливу роль в ушкодженні тканин, і їхня кількість підвищується в пацієнтів з артеріальною гіпертонією. Сечова кислота може також впливати на атеросклеротичний процес шляхом впливу на утворення цитокінів [3].

Оксидативний стрес і підвищення окиснення ліпопротеїнів низької щільності в стінці артерій може відігравати роль у прогресуванні атеросклерозу. Сечова кислота може бути залучена

до адгезії й агрегації тромбоцитів. Це породило гіпотезу про те, що гіперурікемія підвищує ризик коронарного тромбозу в пацієнтів із уже наявними коронарними захворюваннями [8].

Разом з тим, вплив антиоксидантів на вміст СК, а також зміни цього вмісту на різних термінах стресу, вивчені недостатньо.

Метою даної роботи було дослідження динаміки змін вмісту сечової кислоти в тканинах шурів за тривалого введення адреналіну та вплив введення поліфенолів винограду на ці показники.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в Національному фармацевтичному університеті в рамках розділу 1.7 "Вивчення механізмів дії та фармакологічної активності біологічно активних речовин природного походження та механізмів розвитку патологій, при яких доцільне застосування цих біологічно активних речовин" науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України "Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів синтетичного та рослинного походження та їх застосування в медичній практиці" (№ державної реєстрації 0103U000478).

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували безпородних шурів-самців, масою 180-220 г, що утримувалися у віварії Національного фармацевтичного університету. Тривалий стрес моделювали щоденним підшкірним введенням адреналіну в дозі 1 мг на 100 г маси тіла [2], яке проводили впродовж 3 тижнів. Починаючи з 2 тижня введення адреналіну, тваринам протягом 15 діб щодня перорально вводили поліфенольний концентрат з насіння винограду сорту "Каберне", що містить близько 25 г поліфенолів в літрі та отримані в Національному інституті винограду і вина "Магарач", у заздалегідь підбраній ефективній дозі (в перерахунку на поліфеноли - 9 мг на 100 г ваги тіла). Контрольним тваринам вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину.

Усі маніпуляції з тваринами проводили під хлоралозо-уретановим наркозом. Дослідження проводилися відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями "Європейської

конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985).

Печінку перфузували холодним фізіологічним розчином, нирки відмивали на холоді. Кров збирали для одержання сироватки. Вміст сечової кислоти визначали за реакцією з фосфорно-вольфрамовим реактивом (набір реактивів фірми "Реагент" (Україна). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Отримані результати та їх обговорення

Як видно з отриманих нами даних (рис. 1), тривале введення адреналіну призводить до наростання вмісту СК в сироватці крові дослідних тварин. Так, вже на 2 тижень стресування рівень СК перевищує контрольні значення на 20%, а на 3 тижень - на 50 %.

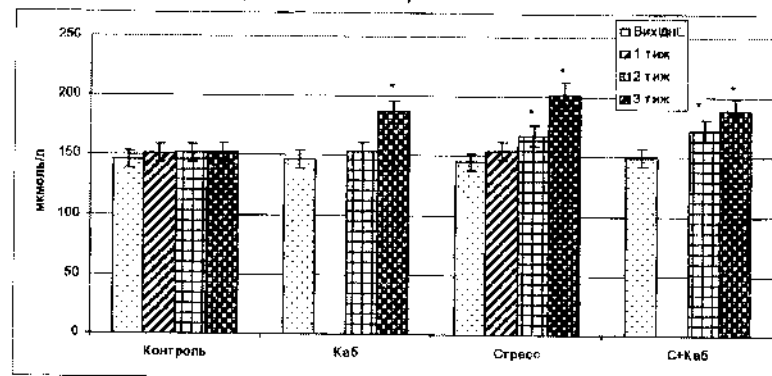


Рисунок 1. Зміни вмісту сечової кислоти в сироватці крові шурів за тривалого введення адреналіну, $M \pm m$, $n=6$. * - зміни достовірні ($p < 0,05$ відносно контролю).

Вважають, що підвищення вмісту СК відбиває ушкодження ендотелію [13]. Ендотеліальна дисфункція, що виявляється зниженням ендотелій-залежної судинної релаксації в результаті дії NO, звичайна для пацієнтів з цукровим діабетом і артеріальною гіпертонією і відіграє роль у розвитку атеросклерозу [9].

В печінці (рис. 2) вміст СК за тривалого введення адреналіну також зростає в ранні строки стресування (на 1 тижень експерименту він перевищує контрольний рівень в 2,7 рази),

та нормалізується в більш пізні строки. Ми припускаємо, що таке нетривале зростання вмісту СК відображає інтенсифікацію синтезу (та розпаду) РНК в гострій фазі стресу, необхідну для підсиленого синтезу білків гострої фази. Нормалізація вмісту СК в більш пізні терміни відображає спроби організму до адаптації за постійної гіперадреналінемії.

Разом з тим, таке зростання утворення СК має супроводжуватися прогресуванням оксидативного стресу, оскільки за цих умов зростає активність ключового ферменту деградації пуринів - ксантинооксидази, яку розглядають як одне з головних джерел активних форм кисню. Незважаючи на певні антиоксидантні властивості самої СК, активації ксантинооксидази все ж має зрушувати баланс в системі прооксиданти антиоксиданти в бік перших.

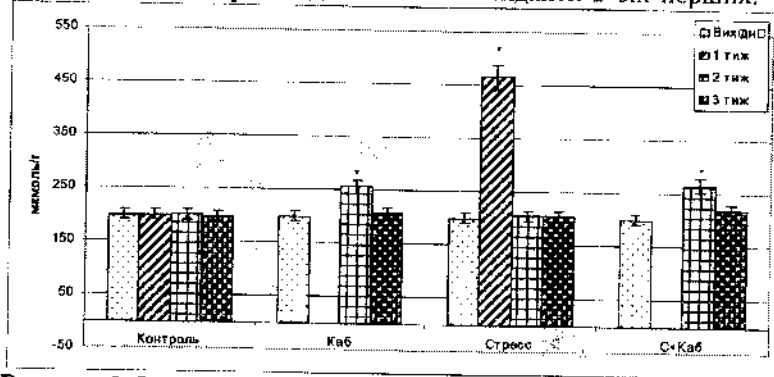


Рисунок 2. Зміни вмісту сечової кислоти в печінці щурів за тривалого введення адреналіну, $M \pm m$, $n=6$. * - зміни достовірні ($p < 0,05$ відносно контролю).

В нирках (рис. 2) рівень СК за тривалого введення адреналіну також істотно зростає. Ймовірно, що цей факт пояснюється затримкою СК в канальцях нирок.

Припускають, що підвищення рівня СК у пацієнтів з артеріальною гіпертонією виникає саме внаслідок порушення ниркової екскреції, а саме зменшення канальцевої секреції цієї сполуки [7]. Таке зниження секреції може бути зв'язане з підвищенням канальцевої реабсорбції натрію, індукованої інсуліном. Селективна інсулінорезистентність характерна для пацієнтів з артеріальною гіпертонією, а інсулін володіє силь-

ним натрійзатримуючим ефектом, що супроводжується зниженням ниркової екскреції СК. Гіперінсулінемія також здатна підвищувати активність симпатичної нервової системи, що може сприяти підвищенню вмісту СК у крові [5].

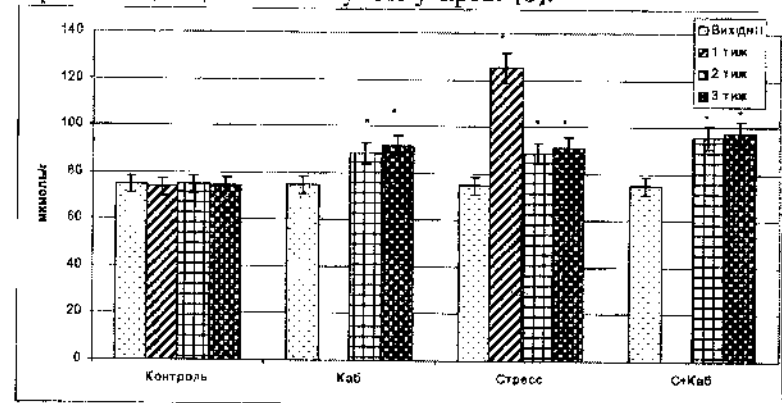


Рисунок 3. Зміни вмісту сечової кислоти в нирках щурів за тривалого введення адреналіну, $M \pm m$, $n=6$. * - зміни достовірні ($p < 0,05$ відносно контролю).

Дані про те, що гіперурікемія може бути показником інсулінорезистентності, підтвердилося 8-річним дослідженням, що довело зв'язок між рівнем СК та інсулінорезистентністю [10]. Таким чином, гіперурікемія в пацієнтів з артеріальною гіпертонією може свідчити про інсулінорезистентність, що пов'язана з підвищенням серцево-судинної захворюваності.

Підвищений рівень СК, ймовірно, пов'язаний також з нирковою судинною резистентністю і має зворотну залежність від ниркового кровообігу [12]. Вміст СК корелює з екскрецією альбуміну із сечею, що є провісниками розвитку нефросклерозу, а порушення ниркової гемодинаміки передують порушенню метаболізму сечової кислоти в пацієнтів з нефропатією. Таким чином, гіперурікемія в пацієнтів з артеріальною гіпертонією найбільше ймовірно відбиває порушення ниркової гемодинаміки.

Введення тваринам екстракту насіння винограду "Каберне" дешево знижувало прояви стресорної гіперурікемії (рис.1-3). Разом з тим, відзначалося зростання вмісту СК поза залежністю від введення адреналіну. Останній ефект може пояснюватися вмістом пуринів

у скалді червонного винограду, що і веде до появи заміщених ксантинів в крові тварин та перетворенню цих сполук на СК. Спостерегану дію екстракту насіння винограду можна трактувати неоднозначно. З одного боку, антиоксиданти, що містяться в даному екстракті, зменшують прояви оксидативного стресу за введення адреналіну, а фітоестрогени підвищують чутливість до інсуліну.

Відомо, що жінки, що приймають препарати естрогенів і прогестерону, мають значно більш низький рівень СК, ніж ті, які їх ніколи не приймали. Жінки в постменопаузі мають більш високий рівень СК, ніж молодші [4].

Висновки

1. Тривале введення адреналіну спричиняє зростання вмісту сечової кислоти в сироватці крові, печінці та нирках шурів.

2. Лікувальне введення тваринам поліфенольного комплексу, отриманого з насіння винограду сорту "Каберне", зменшує прояви гіперурикемії.

3. Досліджуваний поліфенольний комплекс самостійно викликає незначну гіперурикемію, що вказує на необхідність подальших досліджень з метою зниження вмісту пуринів в концентратах, отриманих з винограду.

Література

1. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А.В. Бильченко // *Медицина газета "Здоров'я України"*. - 2009. - № 10/1. - С. 46-48

2. Соболев В.И. Влияние многократных инъекций адреналина на энергетику мышечного сокращения / В.И. Соболев, Т.П. Короткова // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. - 2001. - Т. 10, № 2. - С. 216-217.

3. Феофанова Е.С. Цитокиновый профиль у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с подагрой / Е.С. Феофанова, Л.А. Князева // *Вестник новых медицинских технологий*. - 2007. - № 2. - С.34-37.

4. Alderman M. H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / M. H. Alderman // *Current Hypertension Reports*. - 2001. - V. 3. - P.184-189.

5. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension / R.Butler, A.D.Morris, J.J.F. Belch [et al.] // *Hypertension*. - 2000. - V. 35. - P. 746-751.

6. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality - The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992 / J.Fang, M.N.Alderman // *JAMA*. - 2000. - V. 283. - P. 2404-2410.

7. Garcia P. J. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension / P. J.Garcia, L.M.Ruilope // *J. Hypertens*. - 1999. - V. 17. - P. 869-872.

8. Goya W. S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease / W. S. Goya // *Current Hypertension Reports*. - 2001. - V. 3. - P. 190-196.

9. Hyperuricemia, Oxidative Stress, and Carotid Artery Tone in Experimental Renal Insufficiency / V. Kurra, A. Eraranta, P. Jolma [et al.] // *American Journal of Hypertension*. - 2009. - V. 22, N 9. - P. 964-970.

10. Kerkalainen P. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance / P.Kerkalainen, H.Sarlund, M.Laakso // *Metabolism*. - 2000. - V. 49. - P. 1247-1254.

11. Liberman M. *Marks Essentials of Medical Biochemistry. Clinical Approach* / M.Liberman, Marks A. - Noth American Edition, 2008. - 1024 p.

12. Ruilope L. M. Hyperuricemia and Renal Function / L. M.Ruilope, J.Garcia-Puig // *Current Hypertension Reports*. - 2001. - V. 3. - P. 197-202.

13. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid / M. Bagnati, C.Perugini, C. Cau [e.a.] // *Biochem J*. - 1999. - V. 340. - P. 143-152.

Резюме

Загайко А.Л., Вороніна Л.М., Кравченко Г.Б., Волощенко М.В. Вплив поліфенолів винограду на зміни вмісту сечової кислоти за тривалого введення адреналіну.

В роботі досліджено вплив лікувального введення поліфенольних екстрактів, отриманих з насіння винограду різних сортів, на динаміку змін вмісту сечової кислоти в тканинах шурів за тривалого введення адреналіну. Показано, що надлишок адреналіну у піддослідних шурів супроводжується гіперурикемією та накопиченням сечової кислоти в

тканинах. Ці зміни свідчать про активацію катаболічних процесів в клітинах, посилення вільнорадикального окиснення та порушення процесів виділення. За цих умов одночасне застосування екстрактів винограду значно полегшувало протікання стрес-реакції, що відображалось в зниженні вмісту сечової кислоти. Разом з тим, сам комплекс з винограду "Каберне" дещо підвищував вміст сечової кислоти, що вказує на необхідність подальших досліджень.

Ключові слова: насіння винограду, поліфеноли, стрес, сечова кислота.

Резюме

Загайко А.Л., Воронина Л.Н., Кравченко А.Б., Волощенко М.В.
Влияние полифенолов винограда на изменения содержания мочевой кислоты при продолжительном введении адреналина.

В работе исследовано влияние лечебного введения полифенольных экстрактов, полученных из семян винограда разных сортов, на динамику изменений содержания мочевой кислоты в тканях крыс при продолжительном введении адреналина. Показано, что избыток адреналина у подопытных крыс сопровождается гиперурикемией и накоплением мочевой кислоты в тканях. Эти изменения свидетельствуют об активации катаболических процессов в клетках, усилении свободнорадикального окисления и нарушении процессов выделения. В этих условиях применение экстрактов винограда значительно облегчало протекание стресс-реакции, что отображалось в снижении содержания мочевой кислоты. Вместе с тем, сам комплекс из винограда "Каберне" несколько повышал содержание мочевой кислоты, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: семена винограда, полифенолы, стресс, мочевая кислота

Summary

Voronina L.M., Zagayko A.L., Kravchenko G.B., Voloshchenko M.V.
Influence of a grape polyphenols on changes of the uric acid contents under prolonged epinephrine introduction.

The influence of prophylactic administration of the polyphenol extracts obtained from the seed of vine grape "Cabernet" on the dynamic changes of the uric acid contents in rat tissues under prolonged epinephrine introduction was investigated in this work. It was shown that epinephrine excess in experimental rats was accompanied by hyperuricemia and accumulation of uric acid in tissues. These changes are the evidence of activation of the catabolic and free-radical processes in cells and excretory processes derangements. Under these conditions the grape extracts application significantly facilitated stress-reaction development that led to decrease of uric acid contents. At the same time, complex from vine grape "Cabernet" insignificantly increased uric acid contents that pointed the necessity of the further researches.

Key words: grape seeds, polyphenols, stress, uric acid.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П.Гудзенко

АНАЛІЗ ЗАЛЕЖНОСТІ "СТРУКТУРА-ДІЯ" В РЯДУ ПОХІДНИХ ЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ R-N-ОКСАМОІЛГІДРАЗІДІВ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ 2-D-(+)-ГЛЮКОЗИЛ-АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ, ПОТЕНЦІЙНИХ КОРЕКТОРІВ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МІОКАРДА

І.А.Зупанець, А.М.Семенов, С.Г.Ісаєв, О.І.Павлій
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Відомо, що запальні захворювання міокарда, такі як міокардити, кардіоміопатії, інфаркт міокарда та інші, становлять 10% в загальному числі захворювань серцево-судинної системи [1-5]. В комплексному лікуванні запальних захворювань міокарда поряд з кардіопротекторами - засобами базисної терапії (нітрати, β -адреноблокатори, блокатори Ca^{2+} каналів тощо) застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та препарати метаболічної дії [1,2,3,9]. НПЗП поряд з основними проявляють ряд характерних побічних ефектів, пов'язаних з механізмом їх дії, таких як гастротоксичність, гепатотоксичність, дистрофогенний вплив на внутрішні органи, в тому числі і міокард, здатність порушувати регіонарну гемодинаміку, підвищуючи при цьому вживання кисню міокардом [2,3,6,7, 8,9]. Препарати з метаболітною активністю відновлюють енергетичний обмін, гліколітичні процеси, оптимізують потребу міокарда в кисні і таким чином попереджують деструктивні зміни в кардіоміоцитах та сприяють швидкому відновленню порушених функцій міокарда [2,5,9], але на відміну від НПЗП, не мають значної протизапальної дії - складової кардіопротекторного ефекту при захворюваннях міокарда запального генезу. Глюкозамін - коректор метаболізму сполучної тканини, яка широко представлена в серцевому м'язі та відіграє