

УДК 612.063/616-092.12/577.334/663.252.61/678.746
DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-103-113

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ ПОЛИФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДА

Ю.И. Шрамко¹, А.В. Кубышкин¹, И.И. Фомочкина¹, Л.Л. Алиев¹,
Д.В. Чегодарь¹, Ю.А. Огай², И.В. Черноусова²,
С.В. Литвинова¹, К.О. Таримов¹

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия;

²ООО «Рессфуд», г. Ялта, Россия

Жировая ткань при ожирении производит большее количество активных форм кислорода и воспалительных цитокинов, что приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и метаболического синдрома (МС). В последнее время возрастает интерес к использованию продуктов натурального происхождения для коррекции оксидативного стресса. Поэтому представляется актуальным изучение полифенольных продуктов переработки винограда (ПППВ) для разработки методов профилактики и терапии проявлений окислительного стресса.

Цель – изучение антиоксидантных профилей при МС, а также эффективности его патогенетической коррекции PPPB.

Материалы и методы. Оценивали отношение активности пероксидазы (ПА) и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), а также церулоплазмину (Ц) и ПА.

Результаты. Показана определённая стереотипность изменений в системах антиоксидантной и антипротеолитической защиты при МС. Так, при МС регистрировалось снижение ПА/ТБК-АП (2,3 по сравнению с 16,6 в норме) и повышение Ц/ПА (3,17 по сравнению с 0,62 в норме). В случае применения «Фэнора» для коррекции проявлений МС происходила нормализация содержания супероксиддисмутазы, наблюдался самый высокий среди экспериментальных животных уровень ТБК-активных продуктов. Коррекция МС с помощью «Фэнора» была эффективна: соотношение ПА/ТБК было в 2 раза выше, чем в контроле, а отношение Ц/ПА составляло 0,86. Уровни каталазы и супероксиддисмутазы были в 5 и 1,3 раза выше нормы соответственно.

Заключение. Нормализация отношений ПА/ТБК-АП и Ц/ПА при применении препарата «Фэнор» позволяет использовать PPPB с высоким содержанием полифенолов для коррекции антиоксидантного статуса и снижения проявлений ССВР.

Ключевые слова: оксидативный стресс, полифенолы винограда.

Введение. В норме соотношение активных форм кислорода и антиоксидантов в организме человека сбалансировано. Однако как повышение продукции производных свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, так и истощение антиоксидантных защитных механизмов приводит к развитию так называемого оксидативного, или окислительного, стресса (ОС) [1]. Известно, что одним из важнейших факторов, вызывающих оксидативный стресс, является абдоминальное ожирение [2, 3]. Жировая ткань при ожирении про-

изводит большее количество активных форм кислорода, а также секретирует различные воспалительные цитокины, приводящие к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и метаболического синдрома (МС) [4]. Полагают, что преобладание продукции этих провоспалительных медиаторов над противовоспалительными адипокинами (прежде всего адипонектином) является главным механизмом, лежащим в основе неблагоприятных последствий абдоминального ожирения и последующего оксидативного стресса.

В последнее время возрастает интерес к использованию продуктов натурального происхождения для коррекции оксидативного стресса [5–8]. Клиническими испытаниями последних лет [9–12], а также нашими исследованиями [13–16] подтверждена активность полифенольных продуктов переработки винограда (ПППВ) при ОС и его последствиях. Между тем даже в настоящее время принципы лечения, а особенно профилактики различных нарушений и заболеваний во многом не базируются на общих механизмах, одним из которых и является развитие оксидативного стресса. Поэтому представляется актуальным изучение применения PPPB для разработки методов профилактики и терапии проявлений окислительного стресса.

Цель исследования. Изучение особенностей антиоксидантных профилей при метаболическом синдроме, а также эффективности их патогенетической коррекции при помощи PPPB.

Материалы и методы. Работа выполнена в стандартных условиях вивария. Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [17] и ГОСТ 3 53434-2009 [18]. При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно рекомендациям [19].

Экспериментальные исследования по изучению биологических эффектов PPPB при метаболическом синдроме проведены на 30 белых крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г (возраст 10–12 нед.) с использованием фруктозной модели метаболического синдрома [20]. Животные всех групп в течение 12 нед. получали стандартную пищу.

Крысы были разделены на 3 группы: 1-я контрольная получала питьевую воду; 2-я контрольная и 1-я экспериментальная группы в качестве питья получали 2,5 % раствор фруктозы. 1-я экспериментальная группа дополнительно ежедневно перорально с помо-

щью зонда на протяжении 12 нед. вместе с 0,05 мл воды получала препарат «Фэнокор» (производство ООО «Рессфуд») с суммарным содержанием полифенолов 181,53 г/дм³ (что составляло в среднем 0,05 мл препарата на одну крысу).

У контрольных и опытных животных кровь для исследований получали путем декапитации под эфирным наркозом. У животных всех групп исследовали интенсивность свободнорадикального окисления липидов по концентрации активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), антиокислительный потенциал – по пероксидазной (ПА) и каталазной активности. Проводили оценку основного сывороточного антиоксиданта церулоплазмينا (ЦП) и антиокислительного фермента супероксиддисмутазы. Также определяли активность ферментов протеолиза и их ингибиторов – трипсиноподобную, эластазоподобную активность, активность α -1-антитрипсина и кислотостабильных ингибиторов (по стандартным методикам [21]).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

Результаты. В группах животных с моделированным метаболическим синдромом отмечалось выраженное снижение активности супероксиддисмутазы на 30 %, α -1-антитрипсина на 66 % ($p < 0,05$) и каталазной активности на 60 % ($p < 0,05$) по отношению к контрольным значениям (табл. 1).

Также сниженными были трипсиноподобная (на 55 %) и эластазоподобная активности (на 65 %; $p < 0,05$). Однако уровень ЦП в группе животных с моделируемым метаболическим синдромом незначительно превышал нормальные значения, что сопровождалось увеличением содержания ТБК-активных продуктов на 34 %. В случае применения «Фэнокора» для коррекции проявлений метаболического синдрома происходила нормализация содержания супероксиддисмутазы, наблю-

дался самый высокий среди экспериментальных животных уровень ТБК-активных продуктов. Уровень ЦП был ниже контрольных значений.

Обсуждение. Нашими исследованиями показана определённая стереотипность изменений в системах антиоксидантной и антипро-

теолитической защиты при метаболическом синдроме (табл. 1, 2).

Изменения указывают, по нашему мнению, на активизацию свободнорадикального повреждения вследствие снижения антиоксидантной защиты и последующей активации систем протеолиза.

Таблица 1

Table 1

Сравнительная характеристика параметров оксидативного стресса при МС и его коррекции ПППВ

Comparative characteristics of oxidative stress parameters in MS and its remodeling with GPs

	МС, n=10 MS, n=10	«Фэнэнокор», n=10 "Fenokor", n=10	Норма, n=10 Norm, n=10
СОД SDA	233,68±45,36	317,23±91,88	330,12±82,6
ЦП CC	373,77±77,73	298,38±66,04	350,75±97,61
ТБК-А TBA-A	51,24±12,20	73,47±17,16	33,89±9,24
ПА PA	117,89±58,11*	348,31±111,09	563,86±57,94
КА CA	20,15±3,88	21,23±6,41	12,24±3,30
АТА AAT	19,29±5,10*	18,29±5,19*	56,77±5,56
КСИ ASI	7,40±0,83	8,38±0,66	8,52±0,46
ТПА TLA	0,34±0,07*	0,38±0,07	0,76±0,02
ЭПА ELA	0,77±0,17*	0,88±0,08*	2,25±0,28

Примечания: 1. МС – группа животных с моделированным метаболическим синдромом; «Фэнэнокор» – группа животных с моделированным метаболическим синдромом, корригированным приемом препарата «Фэнэнокор»; норма – группа интактных животных; СОД – активность супероксиддисмутазы (ед./мл); ЦП – концентрация церулоплазмينا (мг/мл); ТБК-А – концентрация ТБК-активных продуктов (нМ МДА/мг); ПА – пероксидазная активность (мМ/(л·с)); КА – каталазная активность (мМ/гНв); АТА – α -1-антитрипсин (ИЕ/мл); КСИ – кислотостабильные ингибиторы (ИЕ/мл); ТПА – трипсиноподобная активность (мкМ/(мл·мин)), ЭПА – эластазоподобная активность (мкМ/(мл·мин)). 2. * – достоверность различий ($p < 0,05$) показателей животных, получавших препараты начиная с 5-й нед., и животных, не получавших препараты.

Notes: 1. MS is a group of animals with a simulated metabolic syndrome; "Fenokor" is a group of animals with a simulated metabolic syndrome, corrected by "Fenokor" intake; norm is a group of intact animals; SDA – superoxide dismutase activity (un./ml); CC – ceruloplasmin concentration (mg/ml); TBA-AP – concentration of TBA-active products (nM MDA/mg); PA – peroxydase activity (mm/(l sec)); CA – catalase activity (mM/gHb); AAT – α -1-antitrypsin (IU/ml); ASA – acid stable inhibitors activity (IU/ml); TLA – trypsin-like activity (mcIU/(ml·min)), ELA – elastase-like activity (mcIU/(ml·min)). 2. * – significance of differences ($p < 0.05$) in animals treated with drugs starting with the 5th week and untreated animals.

Таблица 2

Table 2

**Изменение баланса между продуктами свободнорадикального окисления
и антиоксидантами при развитии метаболического синдрома и его коррекции ПППВ**

**Changes in the balance between free radical oxidation products and antioxidants
under metabolic syndrome and its remodeling with GPs**

Коэффициенты Coefficients	МС, n=10 MS, n=10	Фэнокор, n=10 Fenokor, n=10	Норма, n=10 Norm, n=10
ПА/ТБК-А РА/ТВА-А	2,3	4,8	16,6
ЦП/ПА СС/РА	3,17	0,86	0,62

Особенностью реакции антиоксидантной системы при МС был прежде всего рост уровня ЦП – относительно медленный процесс, характерный для хронических состояний. Также ЦП выступает ингибитором перекисного окисления липидов [22, 23]. В нашем эксперименте, по-видимому, возникла повышенная потребность в антиоксидантах, что подтверждалось увеличением содержания ТБК-активных продуктов. Известно, что продукты, образованные при проведении ТБК-теста, свидетельствуют о присутствии и пропорциональных количествах липидных перекисей [24]. Следовательно, при метаболическом синдроме наблюдалась выраженная активация перекисного окисления липидов, сопровождавшаяся снижением пероксидазной активности более чем в 5 раз. Последнее вместе со снижением активности супероксиддисмутазы и резким снижением соотношения ПА/ТБК-А (2,3 в сравнении с 16,6 в норме) и повышением соотношения ЦП/ПА (3,17 в сравнении с 0,62 в норме) свидетельствовало о срыве антиокислительного потенциала. Также, по-видимому, активные формы кислорода способствуют снижению протеазной и антипротеазной активности (ТПА снизилась в 2 раза, а ЭПА и активность α -1-антитрипсина – в 3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) при сохранной активности КСИ), что отражает повреждающую роль системной воспалительной реакции и оксидативного стресса. Наши результаты согласуются с исследованиями последних лет, показывающими, что, хотя продукция активных

форм кислорода приводит к увеличению митохондриального дыхания во время стимулирования бета-клеток поджелудочной железы глюкозой и другими источниками энергии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа, экспрессия генов антиоксидантной защиты в бета-клетках необычно низка [25].

Коррекция метаболического синдрома при помощи «Фэнокора» была эффективной. Концентрация супероксиддисмутазы – важнейшего антиоксиданта цитозоля клеток – находилась в пределах нормы, как и уровень КСИ (табл. 1, 2). В то же время в этой группе имела тенденция к повышению уровня пероксидазной активности (соотношение ПА/ТБК составляло 4,8, что в 2 раза выше такового при МС). Соотношение ЦП/ПА составляло 0,86, лишь незначительно превышая норму. Кроме того, оставались сниженными активность ТПА, ЭПА и АТА, хотя и отмечалась тенденция к нормализации. Таким образом, высокое содержание полифенолов в препарате «Фэнокор» привело к повышению эффективности антиоксидантной защиты и нормализации ингибиторного потенциала организма экспериментальных животных.

Заключение. Проблема так называемых антиоксидантных профилей в настоящее время является достаточно актуальной [26, 27]. Тем не менее в литературе последних лет отсутствуют четкие критерии, которые позволили бы индивидуализировать и скорректировать антиоксидантную терапию/профилактику в соответствии с соотношением актив-

ных форм кислорода и антиоксидантов. Имеется ряд индексов для оценки окислительного стресса [28–32] при различных заболеваниях и состояниях. Но в большинстве своем их вычисление предполагает оперирование громоздкими формулами с измерением целого ряда показателей, что непригодно для экспресс-оценки тяжести окислительного стресса, которая необходима для контроля лечения и профилактики индуцированных окислительным стрессом состояний.

Нами предлагается экспресс-метод оценки баланса между продуктами свободнорадикального окисления и антиоксидантами. Метод основан на вычислении двух отношений:

– отношение пероксидазной активности (ПА) и содержания ТБК-активных продуктов. Отношение характеризует состояние перекисного окисления липидов, так как ПА активи-

рует образование простагландинов из арахидоновой кислоты, а ТБК-тест основан на способности ТБК реагировать с малоновым альдегидом, промежуточным продуктом этапа ферментативного окисления арахидоновой кислоты и конечным продуктом окислительной деградации липидов. Таким образом, данное отношение прослеживает все основные этапы ПОЛ;

– отношение содержания церулоплазмина (ЦП) и пероксидазной активности. Отношение характеризует состоятельность эндогенной антиоксидантной системы, важнейшим представителем которой является ЦП.

Нормализация этих отношений при применении препарата «Фэнкор» позволяет использовать ПППВ с высоким содержанием полифенолов для коррекции антиоксидантного статуса и снижения проявлений ССВР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
2. Le Lay S., Simard G., Carmen Martinez M., Ramaroson Andriantsitohaina. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014. DOI: 10.1155/2014/908539.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Строев Ю.И. Патологическая физиология. Т. II: Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). СПб.; 2007: 703–722.
4. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Колпаков Ф.А. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/transkriptsionnyy-faktor-nf-b-igraet-klyuchevuyu-rol-v-regulyatsii-genov-uchastvuyuschih-v-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiyah> (дата обращения 12.07.2018).
5. Poljsak B. Strategies for Reducing or preventing the Generation of Oxidative Stress. Hindawi Publishing Corporation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011; 2011. DOI: 10.1155/2011/194586.
6. Hee Soong Jung, Yun Lim, Eun-Kyoung Kim. Therapeutic Phytochemical Compounds for Obesity and Diabetes. *Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15: 21505–21537. DOI: 10.3390/ijms151121505.
7. Deepak M. Kasote, Surendra S. Katyare, Mahabaleshwar V. Hegde, Hanhong Bae. Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. *Int. J. Biol. Sci*. 2015; 11 (8): 982–991. DOI: 10.7150/ijbs.12096.
8. Mingjing Gao, Zhen Zhao, Pengyu Lv, YuFang Li, Juntao Gao, Michael Zhang, Baolu Zhao. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol*. 2015; 6: 206–217. DOI: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
9. Mingjing Gao, Zhen Zhao, Pengyu Lv, YuFang Li, Juntao Gao, Michael Zhang, Baolu Zhao. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol*. 2015; 6: 206–217. DOI: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
10. Vasil Georgiev, Anthony Ananga, Violeta Tsovala. Recent Advances and Uses of Grape Flavonoids as Nutraceuticals. *Nutrients*. 2014; 6 (1): 391–415. DOI: 10.3390/nu6010391.
11. Jeffrey B. Blumberg, Joseph A. Vita, C.-Y. Oliver Chen. Concord Grape Juice Polyphenols and Cardiovascular Risk Factors: Dose-Response Relationships. *Nutrients*. 2015; 7: 10032–10052. DOI: 10.3390/nu7125519.

12. *Urquiaga I., Troncoso D., Mackenna M.J., Urzúa C., Pérez D., Dicenta S., de la Cerda P.M., Amigo L., Carreño J.C., Echeverría G., Rigotti A.* The Consumption of Beef Burgers Prepared with Wine Grape Pomace Flour Improves Fasting Glucose, Plasma Antioxidant Levels, and Oxidative Damage Markers in Humans: A Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1388. DOI: 10.3390/nu10101388.
13. *Paula Silva, Antoni Sureda, Josep A. Tur, Pierre Andreoletti, Mustapha Cherkaoui-Malki, Norbert Latruffe.* How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean Diet, towards alterations during the aging process? *Free Radical Research*. 2019; 1: 1–311. DOI: 10.1080/10715762.2019.1614176.
14. *Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Ogai Y.A., Shramko Y.I., Aliev L.L., Chegodar D.V., Chernousova I.V.* Biological effects of grape polyphenols processing products in experimental metabolic syndrome. *Russian Open Medical Journal*. 2018; 7 (4): 405. DOI: 10.15275/rusomj.2018.0405.
15. *Кубышкин А.В., Шрамко Ю.И., Алиев Л.Л., Бекетов А.А., Огай Ю.А., Черноусова И.В., Фомочкина И.И., Таримов К.О.* Возможности энотерапии в коррекции эффектов экспериментальной гипоксии. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2018; 13 (4): 366–375. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.404.
16. *Кубышкин А.В., Авидзба А.М., Фомочкина И.И., Огай Ю.А., Ханферьян Р.А., Шрамко Ю.И., Маркосов В.А., Гугучкина Т.И., Агеева Н.М., Зайцев Г.П., Черноусова И.В.* Эффективность использования насыщенных полифенолами продуктов переработки винограда для профилактики метаболических нарушений в эксперименте. *Вопросы питания*. 2017; 86 (1): 100–107. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28369740> (дата обращения: 18.07.2018).
17. *Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Давыдова А.А., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Чегодарь Д.В.* Коррекция морфофункциональных нарушений в экспериментальном метаболическом синдроме у крыс полифенолами винограда. *Патогенез*. 2017; 15 (4): 43–48. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9748.
18. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eight edition.* Washington, DC: The National Academies Press.; 2011: 243. URL: <http://www.nap.edu/catalog/12910.html> (дата обращения: 05.07.18). DOI: 10.17226/12910.
19. *ГОСТ 3 53434-2009.* Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартин-форм; 2010. 11.
20. *Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1.* *Laboratory Animals*. 1996; 30 (4): 298–316. Part 2. *Ibid*. 1997; 31 (1): 1–32.
21. *Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю., Сакута Г.А., Кудрявцев Б.Н.* Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений. *Медицинский академический журнал*. 2011; 3 (11): 23–27. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23059239> (дата обращения: 02.02.2019).
22. *Кубышкін А.В., Харченко В.З., Семенець П.Ф., Алиєв Л.Л., Фомочкіна І.І., Анисимова Л.В.* Методи визначення активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах: Методичні рекомендації. Київ; 2010. 28.
23. *Ващенко В.И., Ващенко Т.Н.* Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии. *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии*. 2008; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologiya-i-farmakologiya-tseruloplazmina-ot-eksperimenta-do-lekarstvennoy-terapii> (дата обращения: 19.01.2019).
24. *Игнатенко В.А., Лысенкова А.В., Калинин А.Л., Казушук А.Л.* ТБК-активные продукты перекисного окисления липидов эритроцитов в УЗ-поле и при наличии этанола. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012; 4 (34). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tbk-aktivnye-produkty-perikisnogo-okisleniya-lipidov-eritrotsitov-v-uz-pole-i-pri-nalichii-etanola> (дата обращения: 19.01.2019).
25. *Маханова Р.С.* К вопросу изучения перекисного окисления липидов. *Известия ОГАУ*. 2011; 29 (1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-izucheniya-perekisnogo-okisleniya-lipidov> (дата обращения: 19.01.2019).
26. *Gerber P.A., Rutter G.A.* The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid. Redox Signal*. 2017; 26 (10): 501–518. DOI: 10.1089/ars.2016.6755.
27. *Beharry K.D., Cai C.L., Henry M.M., Chowdhury S., Valencia G.B., Aranda J.V.* Co Enzyme Q10 and n 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Reverse Intermittent Hypoxia Induced Growth Restriction and Improved Antioxidant Profiles in Neonatal Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6 (4): 103. DOI: 10.3390/antiox6040103.

28. Sabir A.A., Bilbis L.S., Saidu Y., Jimoh A., Iwuala S.O., Isezuo S.A., Kaoje A.U., Abubakar S.A. Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North Western Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.* 2016; 19 (1): 128–132. DOI: 10.4103/1119 3077.173705.
29. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Коэффициенты окислительного стресса как способ персонифицирования фармакотерапии в дебюте СД 2 типа. *Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн.* 2015; 1 (14). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868> (дата обращения: 20.02.2019).
30. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А., Солодова Е.И. Оценка окислительного стресса у женщин с нарушениями в постменопаузе с использованием интегрального показателя. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 12: 29–32.
31. Басов А.А., Павлюченко И.И., Быков И.М., Федосов С.Р., Губарева Е.А. Патент РФ № 2436101; 2010.
32. Абакумов М.М., Давыдов Б.В., Голиков А.П., Голиков П.П., Полумисков В.Ю., Матвеев С.Б. Патент РФ № 2226286; 2004.
33. Колесникова Л.И., Толтыгина О.А., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Дашиев Б.Г. Коэффициент окислительного стресса у мужчин репродуктивного возраста при бесплодии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2011; 5 (81): 72–75.

Поступила в редакцию 28.05.2019; принята 14.10.2019.

Авторский коллектив

Шрамко Юлия Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: julianashramko@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4946-7317>.

Кубышкин Анатолий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: Kubyshkin_av@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>.

Фомочкина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: fomochkina_i@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-5748>.

Алиев Леонид Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: all.spitfire@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>.

Чегодарь Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: dvcheg77@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8067-6411>.

Огай Юрий Алексеевич – кандидат технических наук, доцент, директор, ООО «Рессфуд». 298604, Россия, г. Ялта, ул. Кирова, 31; e-mail: enoant@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7619-0766>.

Черноусова Инна Владимировна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник, исполнительный директор, ООО «Рессфуд». 298604, Россия, г. Ялта, ул. Кирова, 31; e-mail: cherninna1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5374-7683>.

Литвинова Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: slanatfiz2007@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8271-3415>.

Таримов Кирилл Олегович – студент, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: kirito.k@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>.

Образец цитирования

Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Чегодарь Д.В., Огай Ю.А., Черноусова И.В., Литвинова С.В., Таримов К.О. Особенности продукции активных форм кислорода и антиоксидантов при экспериментальном метаболическом синдроме и его коррекции полифенолами винограда. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 103–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-103-113.

CHARACTERISTICS OF ACTIVE OXYGEN FORMS AND ANTIOXIDANTS AT EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME AND ITS REMODELING BY GRAPE POLYPHENOLS

Yu.I. Shramko¹, A.V. Kubyshevskiy¹, I.I. Fomochkina¹, L.L. Aliev¹, D.V. Chegodar¹, Yu.A. Ogay², I.V. Chernousova², S.V. Litvinova¹, K.O. Tarimov¹

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

²Ressud, Yalta, Russia

Adipose tissue in obesity produces more active oxygen forms and inflammatory cytokines, which results in the development of a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and a metabolic syndrome (MS). Recently, there has been a growing interest in natural products for oxidative stress remodeling. Therefore, it is relevant to study grape polyphenols (GPs) to develop certain techniques for oxidative stress prevention and treatment.

The goal of the paper is to examine antioxidant profiles in MS, and the efficacy of its pathogenetic correction with GPs.

Materials and Methods. The authors estimated the ratio of peroxidase (PA) activity and thiobarbituric acid active products (TBA-APs), and the ratio of ceruloplasmin (C) and PA.

Results. The authors observed stereotypical changes in the systems of antioxidant and antiproteolytic protection in MS. Thus, with MS, there was recorded a decrease in PA/TBA-AP ratio (2.3 compared with 16.6 in norm) and an increase in C/PA ratio (3.17 compared with 0.62 in norm). In the case of "Fenokor" administration for MS remodeling, the level of superoxide dismutase became normal. Moreover, the authors observed the highest level of TBA-active products in experimental animals. MS remodeling with Fenokor was effective: PA/TBA ratio was 2 times higher than in the control, and C/PA ratio was 0.86. Catalase and superoxide dismutase levels were 5 and 1.3 times higher than in norm, respectively.

Conclusion. Normalization of PA/TBA-AP and C/PA ratios under "Fenokor" allows us to GPs with a high polyphenol content to correct antioxidant status and reduce systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: oxidative stress; grape polyphenols.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
2. Le Lay S., Simard G., Carmen Martinez M., Ramaroson Andriantsitohaina. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014. DOI: 10.1155/2014/908539.
3. Zaychik A.Sh., Churilov L.P., Stroeve Yu.I. *Patologicheskaya fiziologiya. T. II: Patokhimiya* (endokrinno-metabolicheskie narusheniya) [Pathological physiology. Vol. II: Pathochemistry (Endocrine and metabolic disorders)]. St. Petersburg; 2007: 703–722 (in Russian).
4. Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Kolpakov F.A. Transkriptsionnyy faktor NF-κB igraet klyuchevuyu rol' v regulatsii genov, uchastvuyushchikh v vospalitel'nykh i immunnykh reaktsiyakh [Transcription factor NF-κB as a key factor in gene regulation involved in inflammatory and immune responses]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009; 3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/transkriptsionnyy-faktor-nf-b-igraet-klyuchevuyu-rol-v-regulyatsii-genov-uchastvuyushchih-v-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiyah> (accessed: 12.07.2018) (in Russian).

5. Poljsak B. Strategies for Reducing or preventing the Generation of Oxidative Stress. Hindawi Publishing Corporation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011; 2011. DOI: 10.1155/2011/194586.
6. Hee Soong Jung, Yun Lim, Eun-Kyoung Kim. Therapeutic Phytogetic Compounds for Obesity and Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 21505–21537. DOI: 10.3390/ijms151121505.
7. Deepak M. Kasote, Surendra S. Katyare, Mahabaleshwar V. Hegde, Hanhong Bae. Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. *Int. J. Biol. Sci.* 2015; 11 (8): 982–991. DOI: 10.7150/ijbs.12096.
8. Mingjing Gao, Zhen Zhao, Pengyu Lv, YuFang Li, Juntao Gao, Michael Zhang, Baolu Zhao. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6: 206–217. DOI: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
9. Vasil Georgiev, Anthony Ananga, Violeta Tsoleva. Recent Advances and Uses of Grape Flavonoids as Nutraceuticals. *Nutrients*. 2014; 6 (1): 391–415. DOI: 10.3390/nu6010391.
10. Jeffrey B. Blumberg, Joseph A. Vita, C.-Y. Oliver Chen. Concord Grape Juice Polyphenols and Cardiovascular Risk Factors: Dose-Response Relationships. *Nutrients*. 2015; 7: 10032–10052. DOI: 10.3390/nu7125519.
11. Urquiaga I., Troncoso D., Mackenna M.J., Urzúa C., Pérez D., Dicenta S., de la Cerda P.M., Amigo L., Carreño J.C., Echeverría G., Rigotti A. The Consumption of Beef Burgers Prepared with Wine Grape Pomace Flour Improves Fasting Glucose, Plasma Antioxidant Levels, and Oxidative Damage Markers in Humans: A Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1388. DOI: 10.3390/nu10101388.
12. Paula Silva, Antoni Sureda, Josep A. Tur, Pierre Andreoletti, Mustapha Cherkaoui-Malki, Norbert Latruffe. How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean Diet, towards alterations during the aging process? *Free Radical Research*. 2019; 1: 1–311. DOI: 10.1080/10715762.2019.1614176.
13. Kubyshevskiy A.V., Fomochkina I.I., Ogai Y.A., Shramko Y.I., Aliev L.L., Chegodar D.V., Chernousova I.V. Biological effects of grape polyphenols processing products in experimental metabolic syndrome. *Russian Open Medical Journal*. 2018; 7 (4): 405. DOI: 10.15275/rusomj.2018.0405.
14. Kubyshevskiy A.V., Shramko Yu.I., Aliev L.L., Beketov A.A., Ogai Yu.A., Chernousova I.V., Fomochkina I.I., Tarimov K.O. Vozmozhnosti enoterapii v korrektsii effektivov eksperimental'noy gipoksii [Enotherapy in experimental hypoxia remodeling]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2018; 13 (4): 366–375. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.404 (in Russian).
15. Kubyshevskiy A.V., Avidzba A.M., Fomochkina I.I., Ogai Yu.A., Khanfer'yan R.A., Shramko Yu.I., Markosov V.A., Guguchkina T.I., Ageeva N.M., Zaytsev G.P., Chernousova I.V. Effektivnost' ispol'zovaniya nasyschennykh polifenolami produktov pererabotki vinograda dlya profilaktiki metabolicheskikh narusheniy v eksperimente [Efficacy of grape polyphenols for metabolic disorder prevention in experiment]. *Voprosy pitaniya*. 2017; 86 (1): 100–107. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28369740> (accessed: 18.07.2018) (in Russian).
16. Shramko Yu.I., Kubyshevskiy A.V., Davydova A.A., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Chegodar' D.V. Korrektsiya morfofunktsional'nykh narusheniy v eksperimental'nom metabolicheskom sindrome u krys polifenolami vinograda [Remodeling of morphofunctional disorders with grape polyphenols in experimental metabolic syndrome in rats]. *Patogenez*. 2017; 15 (4): 43–48. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9748 (in Russian).
17. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*: Eight edition. Washington, DC: The National Academies Press.; 2011: 243. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/12910.html> (accessed: 05.07.18). DOI: 10.17226/12910.
18. GOST Z 53434-2009. Printsipy nadlezhashchey laboratornoy praktiki [Principles of Good Laboratory Practice.]. Moscow: Standartin-form; 2010. 11.
19. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. *Laboratory Animals*. 1996; 30 (4): 298–316. Part 2. Ibid. 1997; 31 (1): 1–32.
20. Reshetnyak M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N., Frolova M.Yu., Sakuta G.A., Kudryavtsev B.N. Model' metabolicheskogo sindroma, vyzvannogo kormleniem fruktozoy: patogeneticheskie vzaimosvyazi obmennyykh narusheniy [Model of a fructose-induced metabolic syndrome: pathogenetic correlation of metabolic disorders]. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*. 2011; 3 (11): 23–27. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23059239> (accessed: 02.02.2019) (in Russian).
21. Kubyshevskiy A.V., Kharchenko V.Z., Semenets' P.F., Aliev L.L., Fomochkina I.I., Anisimova L.V. Metodi viznachenniya aktivnosti nespetsifichnykh proteinov ta ikh inhibitorov u sirovatki krovi i biologichnykh

- ridinakh*: Metodichni rekomendatsii [Methods for determining the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors in serum and biological fluids: Guidelines]. Kiiv; 2010. 28 (in Ukraine).
22. Vashchenko V.I., Vashchenko T.N. Biologiya i farmakologiya tseruloplazmina: ot eksperimenta do lekarstvennoy terapii [Biology and pharmacology of ceruloplasmin: from experiment to drug therapy]. *Obzory po klinich. farmakol. i lek. terapii*. 2008; 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologiya-i-farmakologiya-tseruloplazmina-ot-eksperimenta-do-lekarstvennoy-terapii> (accessed: 19.01.2019) (in Russian).
23. Ignatenko V.A., Lysenkova A.V., Kalinin A.L., Kazushchik A.L. TBK-aktivnye produkty perekisnogo okisleniya lipidov eritrotsitov v UZ-pole i pri nalichii etanola [TBA-active products of redox lipid peroxidation in a supersonic field and under ethanol]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2012; 4 (34). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tbk-aktivnye-produkty-perikisnogo-okisleniya-lipidov-eritrotsitov-v-uz-pole-i-pri-nalichii-etanola> (accessed: 19.01.2019) (in Russian).
24. Makhanova R.S. K voprosu izucheniya perekisnogo okisleniya lipidov [Some aspects of lipid peroxidation]. *Izvestiya OGAU*. 2011; 29 (1). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-izucheniya-perekisnogo-okisleniya-lipidov> (accessed: 19.01.2019) (in Russian).
25. Gerber P.A., Rutter G.A. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid. Redox Signal*. 2017; 26 (10): 501–518. DOI: 10.1089/ars.2016.6755.
26. Beharry K.D., Cai C.L., Henry M.M., Chowdhury S., Valencia G.B., Aranda J.V. Co Enzyme Q10 and n 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Reverse Intermittent Hypoxia Induced Growth Restriction and Improved Antioxidant Profiles in Neonatal Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6 (4): 103. DOI: 10.3390/antiox6040103.
27. Sabir A.A., Bilbis L.S., Saidu Y., Jimoh A., Iwuala S.O., Isezuo S.A., Kaoje A.U., Abubakar S.A. Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North Western Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.* 2016; 19 (1): 128–132. DOI: 10.4103/1119 3077.173705.
28. Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V. Koeffitsienty okislitel'nogo stressa kak sposob personifitsirovaniya farmakoterapii v debyute SD 2 tipa [Oxidative stress coefficients as a way of personifying pharmacotherapy in early type 2 diabetes]. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn.* 2015; 1 (14). Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868> (accessed: 20.02.2019) (in Russian).
29. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Grebenkina L.A., Solodova E.I. Otsenka okislitel'nogo stressa u zhenshchin s narusheniyami v postmenopauze s ispol'zovaniem integral'nogo pokazatelya [Evaluation of oxidative stress in women with postmenopausal disorders using integral indicators]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 12: 29–32 (in Russian).
30. Basov A.A., Pavlyuchenko I.I., Bykov I.M., Fedosov S.R., Gubareva E.A. *Patent RF № 2436101*; 2010 (in Russian).
31. Abakumov M.M., Davydov B.V., Golikov A.P., Golikov P.P., Polumiskov V.Yu., Matveev S.B. *Patent RF № 2226286*; 2004 (in Russian).
32. Kolesnikova L.I., Tolpygina O.A., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I., Dashiev B.G. Koeffitsient okislitel'nogo stressa u muzhchin reproduktivnogo vozrasta pri besplodii [Oxidative stress coefficient in men of reproductive age with infertility]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2011; 5 (81): 72–75 (in Russian).

Received 28 May 2019; Accepted 14 October 2019.

Information about the authors

Shramko Yuliana Ivanovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: julianashramko@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4946-7317>.

Kubyshkin Anatoliy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor Head of the Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: Kubyshkin_av@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>.

Fomochkina Irina Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: fomochkina_i@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-5748>.

Aliev Leonid Leonidovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: all.spitfire@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>.

Chegodar' Denis Vladimirovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: dvcheg77@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8067-6411>.

Ogay Yuriy Alekseevich, Candidate of Sciences (Technical Sciences), director, Ressfud LLC. Russia, Yalta, Kirov St., 31; e-mail: enoant@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7619-0766>.

Chernousova Inna Vladimirovna, Candidate of Sciences (Technical Sciences), Senior Researcher, Executive Director, Ressfud LLC. 298604, Russia, Yalta, Kirov St., 31; e-mail: cherninna1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5374-7683>.

Litvinova Svetlana Viktorovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: slanapatfiz2007@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8271-3415>.

Tarimov Kirill Olegovich, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: kirito.k@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>.

For citation

Shramko Yu.I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Chegodar' D.V., Ogay Yu.A., Chernousova I.V., Litvinova S.V., Tarimov K.O. Osobennosti produktsii aktivnykh form kisloroda i antioksidantov pri eksperimental'nom metabolicheskom sindrome i ego korrektsii polifenolami vinograda [Characteristics of active oxygen forms and antioxidants at experimental metabolic syndrome and its remodeling by grape polyphenols]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 103–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-103-113.