

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-092.19: 663.252

Возможности энотерапии в коррекции эффектов экспериментальной гипоксии

*А. В. Кубышкин¹, Ю. И. Шрамко¹, Л. Л. Алиев¹,
А. А. Бекетов¹, Ю. А. Огай², И. В. Черноусова²,
И. И. Фомочкина¹, К. О. Таримов¹*

¹ Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского,
Российская Федерация, Республика Крым, 295000, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

² Всероссийский национальный научно-исследовательский
институт виноградарства и виноделия «Магарач» РАН,
Российская Федерация, Республика Крым, 298604, Ялта, ул. Кирова, 31

Для цитирования: *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. Т. 13. Вып. 4. С. 366–375. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.404>

Цель — изучение влияния игристых вин на основные маркеры гипоксии. Эксперимент проведен на 25 белых крысах-самцах, массой 180–200 г (возраст 10–12 нед.). Животные 1-й группы (контрольной) получали питьевую воду. Животные 2-й группы получали воду и подвергались кровопусканию на 1-й нед. Животные 3-й группы подвергались кровопусканию на 1-й нед. и получали вместо питьевой воды разведенное игристое вино. Животные 4-й группы не подвергались кровопусканию и получали в течение всего эксперимента вместо питьевой воды разведенное игристое вино. Игристое вино давалось в дозе, эквивалентной 300 мл вина на 70 кг массы тела. В сыворотке крови исследовали маркеры свободнорадикального окисления и маркеры воспаления, образующихся при гипоксическом повреждении. Применение игристых вин для коррекции биохимических нарушений при гипоксии привело к усилению систем антиоксидантной защиты: уровень супероксиддисмутазы вырос на 77% ($p < 0,05$) по сравнению с группой с моделируемой гипоксией; рост каталазной активности — в 5 раз, значения трипсиноподобной активности и эластазоподобной активности оказались ниже гипоксического уровня на 20% ($p < 0,05$) и 59% ($p < 0,01$) соответственно. Применение игристого красного вина в коррекции свободнорадикального и протеолитического повреждения при гипоксии оказало комплексное положительное влияние на целый ряд важнейших показателей антигипок-

сической защиты организма. Это свидетельствует о перспективности проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований в указанном направлении.

Ключевые слова: игристые вина, гипоксия, свободнорадикальное окисление, протеолиз.

Введение

Гипоксия — состояние, возникающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления. Гипоксия наблюдается весьма часто и служит патогенетической основой разнообразных патологических процессов. Разнообразие и взаимозависимость физиологических, патобиохимических и патофизиологических явлений, возникающих в организме при гипоксии, предопределяет возможность применения для профилактики и фармакокоррекции кислорододефицитных состояний широкого спектра лекарственных средств. Предпочтение отдается препаратам, применение которых, во-первых, заметно замедляет течение метаболических реакций и в связи с этим отдалает формирование критического энергодифицита в организме; во-вторых, как правило, учитывается возможность предупреждения или же полной блокады активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях, переживающих состояние гипоксии. Это существенно повышает резистентность клеточных элементов к кислородному дефициту [1]. Регуляция степени выраженности окислительного стресса в организме обеспечивается антиоксидантной системой, обусловленной работой специализированных ферментов, некоторых видов белков и соединений низкомолекулярной природы. Принято считать, что общим признаком надежности и должной эффективности всех элементов физиологической антиоксидантной системы является показатель ее редокс-активности [2]. Имеются сведения, что организмы с высоким уровнем развития ЦНС (человек, высокоорганизованные млекопитающие) не обладают способностью к синтезу низкомолекулярных редокс-агентов, получая их извне. В частности, такого рода редокс-активные факторы включают как органические вещества (витамины, аминокислоты), так и соединения неорганической природы — микроэлементы, преимущественно металлы [3; 4].

Некоторыми исследованиями [5] установлена высокая эффективность цинксодержащих металлокомплексных антигипоксантов при острой гипоксии, отмечена перспективность применения селенсодержащих металлокомплексов с цинком (II). Также сообщается об антигипоксических свойствах производных никотиновой кислоты [6] и аскорбиновой кислоты [7].

В то же самое время практически отсутствуют исследования, посвященные применению комплексных полифенольных соединений в коррекции активации процессов в тканях, переживающих состояние гипоксии. Известно, что полифенолы обладают выраженной антиоксидантной и кардиопротекторной активностью [8], способны стабилизировать мембраны эритроцитов [9]. Нашими исследованиями [10–12] было изучено применение полифенолов, содержащихся в тихих винах и безалкогольных продуктах переработки винограда для коррекции морфофункциональных нарушений при метаболическом синдроме. При этом недостаточно исследовано влияние полифенолов игристых вин на гипоксические нарушения.

Цель работы: изучение влияния игристых вин на основные маркеры гипоксии.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 25 белых крысах-самцах массой 180–200 граммов (возраст 10–12 нед.), разделенных на 4 экспериментальные группы. Содержание животных в виварии было одинаковым, что является необходимым условием создания структурной группы. Температура помещения, где осуществлялись эксперименты, составляла 18–20 °С. Эксперимент проводился в течение 2 нед. Содержание животных и постановку экспериментов проводили в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 года и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 года, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» [13; 14]

В эксперименте использовали игристое выдержанное полусладкое красное вино «Премиум Каберне» с массовой концентрацией фенольных веществ 2,35 г/дм³ и антиоксидантной активностью 1,42 г/дм³ (производство ООО «Абрау-Дюрсо», Краснодарский край) [15].

Животные всех групп получали в течение 2 нед. стандартную пищу. Животные 1-й группы (К) являлись контрольными и получали питьевую воду. Животные 2-й группы (К/П) получали воду и подвергались кровопусканию по методике А. А. Бекетова и соавт. [16] на 1-й нед. Животные 3-й группы (К/П+В) также подвергались кровопусканию на 1-й нед. и получали вместо питьевой воды разведенное игристое вино. Животные 4-й группы (В) не подвергались кровопусканию и получали в течение всего эксперимента вместо питьевой воды разведенное игристое вино. Игристое вино давалось в дозе из расчета 300 мл вина на 70 кг массы тела. У контрольных и опытных животных кровь для исследований получали путем декапитации под эфирным наркозом. В сыворотке крови определяли маркеры свободно-радикального окисления — продукты окисления и антиоксиданты — и маркеры воспаления (неспецифические протеиназы и их ингибиторы), образующиеся при гипоксическом повреждении.

Компоненты системы свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантов определяли комплексом методов, позволяющих оценить основные звенья этого процесса. Интенсивность свободно-радикального окисления липидов в сыворотке крови оценивали по концентрации активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП). Уровень ТБК-АП оценивали по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в присутствии ионов Fe³⁺. Определение антиокислительного потенциала включало исследование пероксидазоподобной (ПА) и каталазоподобной (КА) активности, оценку основного сывороточного антиоксиданта церулоплазмينا (ЦП) и внутриклеточного антиокислительного фермента супероксиддисмутазы (СОД). ПА определяли измерением убыли оптической плотности раствора индиготетрасульффоната калия в процессе его окисления при pH 4,9 в присутствии пероксида (перекиси) водорода и пероксидазы. КА определяли по остаточному количеству перекиси водорода после ее инкубации с биологическим материалом при pH 7,4 и 25 °С. Количество пероксида водорода выявляли образованием окрашенного комплекса с солями молибдена. Уровень церулоплазмينا определяли модифицированным методом Ревина, основанном на окислении *p*-фенилендиамина при участии церулоплазмينا с остановкой реакции раствором фтористого натрия и измерением оптической плотности при 540 нм.

Супероксиддисмутазу определяли в модельной системе образования супероксидных анионов при взаимодействии НАДН₂ и феназинметасульфата. Способность СОД конкурировать за супероксидные анионы выявлялась по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия до гидразинтетразолия. Трипсиноподобную (ТПА) и эластазоподобную (ЭПА) активность, α -1-ингибитор протеиназ (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ) в сыворотке крови определяли энзиматическими методами. Белок оценивали методом Лоури. Все измерения и исследования проводили на оборудовании, прошедшем метрологическую поверку и экспертизу в лаборатории, аттестованной на проведение измерений и метрологических работ (Свидетельство об аттестации № 021/12 от 12.12.2012 г.). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности расхождений (m), с использованием параметрического критерия t -критерия Стьюдента и непараметрического критерия Томпсона; достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возникающий в условиях гипоксии энергодефицит и сопутствующие ему сбой метаболизма способны нарушать функции клеточных мембран [17; 18]. Это создает предпосылки для активации ПОЛ, которое само по себе обладает выраженным мембраноповреждающим эффектом и замыкает порочный круг гипоксического повреждения клетки [19]. Кроме активации ПОЛ, важнейшим биохимическим признаком гипоксии является усиление активности ферментов протеолиза [20].

Настоящим исследованием установлено, что у животных с моделируемой острой гипоксией значительно снижалась активность систем антиоксидантной защиты — уменьшение активности СОД на 30 %, ЦП на 28 %, что объясняется усилением перекисного окисления, о чем косвенно свидетельствовал рост КА на 58 % в группе животных с гипоксией по сравнению с контрольными значениями (таблица). Достоверное снижение АТА на 66 % ($p < 0,05$) по отношению к контрольным значениям также указывало на развивающийся под действием гипоксии дисбаланс между активностью протеолитических ферментов и их ингибиторов.

Прием игристого вина при гипоксии привел к усилению систем антиоксидантной защиты. Так, уровень СОД увеличился на 77 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой с моделируемой гипоксией. Выраженный рост КА (в 5 раз по сравнению с уровнем моделируемой гипоксии) также указывал на нормализующие редокс-защиту эффекты комплекса веществ, содержащихся в игристом вине. Стабилизация антиоксидантных свойств в данной группе животных сопровождалось тенденцией к нормализации активности протеолитических ферментов и их ингибиторов по сравнению с моделируемой гипоксией. Так, АТА в исследуемой группе отличалась от контрольных цифр в 2,6 раза и была выше значений гипоксического уровня на 12 %. Значения ТПА и ЭПА оказались ниже гипоксического уровня на 20 ($p < 0,05$) и 59 % ($p < 0,01$) соответственно.

Комплекс активных веществ, содержащийся в игристом вине, оказывал положительное влияние на систему антиоксидантной защиты и протеолиза и у животных, не подвергавшихся кровопусканию. Это выражалось в достоверном сниже-

нии содержания ТБК-АП в 1,5 раза; росте концентрации ЦП в 1,2 раза; увеличении активности СОД в 1,3 раза и КА в 3 раза и снижению ТПА в 2 раза по сравнению с группой с моделируемой гипоксией. Следует отметить также, что показатели СОД и КА в данной группе были выше таковых у интактных животных, что указывает на позитивное влияние полифенолов винограда, содержащихся в игристом вине, на антиоксидантный потенциал организма даже условно здоровых индивидуумов.

Таблица. Содержание основных маркеров гипоксии в крови животных опытных и контрольной групп

Показатель	Группы			
	Контроль	К/П	К/П+В	В
СОД, Ед/мл	330,12 ± 82,6	233,68 ± 45,36	413,2 ± 79,28*	395,55 ± 68,13
ЦП, мг/л	350,75 ± 97,61	253,8 ± 51,83	226,33 ± 34,95	390,50 ± 42,83
ТБК-АП, нМ МДА/мл	33,89 ± 9,24	20,50 ± 3,42	28,56 ± 5,18	23,55 ± 2,44
ПА, мкМ/gHb в с	563,86 ± 57,94	598,41 ± 51,80	583,63 ± 122,74	684,09 ± 93,92
КА, мМ/gHb в с	12,24 ± 3,3	19,39 ± 6,42*	61,03 ± 23,01*	36,88 ± 4,39*
АТА, ИЕ/мл	56,77 ± 5,56	19,29 ± 5,1*	21,99 ± 11,83*	34,81 ± 7,4
КСИ, ИЕ/мл	8,52 ± 0,46	7,4 ± 0,83	7,3 ± 1,68	8,75 ± 0,59
ТПА, мкМ/мл в мин	0,76 ± 0,02	0,59 ± 0,08	0,47 ± 0,01**	0,34 ± 0,07*
ЭПА, мкМ/мл в мин	2,25 ± 0,28	1,86 ± 0,63	0,77 ± 0,17*	1,76 ± 1,17

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Ранее нами было исследовано влияние насыщенных полифенолами продуктов переработки винограда для профилактики метаболических нарушений в эксперименте [12], где было установлено выраженное положительное влияние безалкогольного концентрата полифенольных соединений «Фэнокор». Так, его применение привело к снижению трипсина- и эластазоподобной активности в 1,2 раза, достоверному увеличению уровня КСИ в 1,6 раза, КА в 2 раза, незначительному снижению ТБК-АП и повышению активности СОД и ЦП в 1,2 раза по отношению к контрольной группе. Таким образом, результаты применения препарата «Фэнокор» с суммарным содержанием полифенолов 181,53 г/дм³ сравнимы с действием игристого выдержанного полусладкого красного вина «Премиум Каберне» с массовой концентрацией фенольных веществ 2,35 г/дм³, а по некоторым показателям (изменения КА, ТБК-АП) последнее превосходит действие полифенольного концентрата.

Анализ научной литературы последних лет демонстрирует отсутствие работ по изучению особенностей действия полифенольных соединений в составе игристых вин. Результаты нашего исследования дают основание полагать, что особенности состава данного продукта (высокое содержание СО₂, присутствие продуктов метаболизма специфических микроорганизмов и т. д. [21]) обуславливают более высокую всасываемость и биодоступность полифенольных соединений игристых вин.

Выводы

Таким образом, применение игристого красного вина в коррекции свободно-радикального и протеолитического повреждения, характерного для гипоксии, выявило комплексное положительное влияние на целый ряд важнейших показателей антиоксидантной и антипротеолитической защиты организма. Это свидетельствует о возможности его применения для коррекции различных гипоксических состояний и перспективности проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований в указанном направлении.

Литература

1. *Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника* / под ред. Ю. Л. Шевченко. СПб.: ООО «Элби-СПб», 2000. 384 с.
2. *Rhieu S. Y., Urbas A. A., Bearden D. W. et al. Probing the intracellular glutathione redox potential by in-cell NMR spectroscopy // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2014. Vol. 53, No. 2. P. 447–450. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201308004>*
3. *Парфенов Э. А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. М., 2000. 48 с.*
4. *Romero-Canelón I., Sadler P. J. Next-generation metal anticancer complexes: multitargeting via redox modulation // Inorg. Chem. 2013. Vol. 52, No. 21. P. 12276–12291. <https://doi.org/10.1021/ic400835n>*
5. *Сосин Д. В., Шалаева О. Е., Евсеев А. В., Шабанов П. Д. Механизмы формирования острой экзотической гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2015. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-formirovaniya-ostroy-ekzogennoy-gipoksii-i-vozmozhnosti-ee-farmakologicheskoy-korreksii-antigipoksantami> (дата обращения: 28.05.2018).*
6. *Гнеушев И. М., Новиков В. Е., Катунина Н. П. Антигипоксический эффект производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2016. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antigipoksicheskiy-effekt-proizvodnyh-nikotinovoy-kisloty-v-usloviyah-ostroy-gipoksii-s-giperkapniey-i-ostroy-gemicheskoy-gipoksii> (дата обращения: 28.05.2018).*
7. *Маркова Е. О., Новиков В. Е., Парфенов Э. А., Пожилова Е. В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2013. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnoe-soedinenie-askorbinovoy-kisloty-s-antigipoksantnymi-i-antioksidantnymi-svoystvam> (дата обращения: 28.05.2018).*
8. *Заднипряный И. В., Третьякова О. С., Кубышкин А. В., Сатаева Т. П. Эффективность применения концентрата полифенолов винограда «Фэнокор» при гипоксическом повреждении миокарда // Бюллетень сибирской медицины. 2017. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-konsentrata-polifenolov-vinograda-fenokor-pri-gipoksicheskom-povrezhdenii-miokarda> DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-34–42 (дата обращения: 28.05.2018).*
9. *Кушнерова Н. Ф., Кушнерова Т. В. Профилактика нарушений физиолого-метаболических характеристик эритроцитов при интоксикации окислами азота // Бюл. физ. и пат. дых. 2010. № 37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-narusheniy-fiziologo-metabolicheskikh-harakteristik-eritrotsitov-pri-intoksikatsii-okislami-azota> (дата обращения: 28.05.2018).*
10. *Шрамко Ю. И., Кубышкин А. В., Давыдова А. А., Алиев Л. Л., Чегодарь Д. В. Коррекция морфофункциональных нарушений в экспериментальном метаболическом синдроме у крыс полифенолами винограда // Патогенез. 2017. Т. 15, № 4. С. 43–48. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9748*
11. *Авидзба А. М., Кубышкин А. В., Гугучкина Т. И. и др. Антиоксидантная активность продуктов переработки красных сортов винограда «Каберне-Совиньон», «Мерло», «Саперави» // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 1. С. 99–109. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25596080> (дата обращения: 28.05.2018).*
12. *Кубышкин А. В., Авидзба А. М., Фомочкина И. И. и др. Эффективность использования насыщенных полифенолами продуктов переработки винограда для профилактики метаболических*

нарушений в эксперименте // *Вопр. питания*. 2017. Т. 86, № 1. С. 100–107. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28369740> (дата обращения: 28.05.2018).

13. Черноусова И. В., Зайцев Г. П., Меледина Т. В. и др. Исследование фенольного состава и антиоксидантной активности игристых вин // *Виноградарство и виноделие*. 2017. № 5. С. 11–16. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32318317> (дата обращения: 28.05.2018).
14. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington, D.C.: The national academies press. 243 p. URL: <http://www.nap.edu/catalog/12910.html> (accessed: 05.07.18).
15. ГОСТ 3 53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. Москва. Стандартинформ. 2010. С. 11.
16. Бекетов А. А., Харченко В. З., Шаланин В. В., Кубышкин А. В. Морфологические изменения в ткани почек крыс при реперфузионном синдроме на фоне кровотечения // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017. Т. 7, № 2. С. 10–17.
17. Зенков Н. К., Лапкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Интерпериодика, 2001. 343 с.
18. Лапкин В. З., Тихадзе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М.: 2001. 78 с.
19. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание, 2000. 344 с.
20. Balaban R. S. Modeling mitochondrial function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. Vol. 126, No. 12. P. 217–231. КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-oppozitnye-linii-krysa-bio-model-individualnoy-chuvstvitelnosti-k-ostroyu-gipobaricheskoy-gipoksii> (accessed: 28.05.2018).
21. Torresi S., Frangipane M. T., Anelli G. Biotechnologies in sparkling wine production. Interesting approaches for quality improvement: A review // *Food Chemistry*. 2011. Dec. 1. Vol. 129, iss. 3. P. 1232–1241. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.05.006>.

Статья поступила в редакцию 9 июля 2018 г.

Статья рекомендована в печать 31 августа 2018 г.

Контактная информация:

Кубышкин Анатолий Владимирович — д-р мед. наук, проф.; Kubyshkin_av@mail.ru

Шрамко Юлиана Ивановна — канд. биол. наук, доц.; julianashramko@rambler.ru

Леонид Леонидович Алиев — канд. мед. наук, доц.; all.spitfire@mail.ru

Бекетов Алексей Алексеевич — felex_ussr@mail.ru

Огай Юрий Алексеевич — канд. техн. наук, доц.; epoant@yandex.ru

Черноусова Инна Владимировна — канд. техн. наук, ст. науч. сотр.;

cherninna1@mail.ru

Фомочкина Ирина Ивановна — д-р мед. наук, проф.; fomochkina_i@mail.ru

Таримов Кирилл Олегович — студент; kirito.k@yandex.ru

The potentialities of enotherapy in the correction of experimental hypoxia's effects

A. V. Kubyshkin¹, Yul. I. Shramko¹, L. L. Aliev¹, A. A. Beketov, Yu. A. Ogai²,

I. V. Chernousova², I. I. Fomochkina¹, C. O. Tarimov¹

¹ S. I. Georgievskii Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7, bul. Lenina, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation

² National Research Institute for Grape and Wine Magarach RAS, Federal Agency of Scientific Organizations, 31, ul. Kirova, Yalta, 298671, Republic of Crimea, Russian Federation

For citation: Kubyshkin A. V., Shramko Yul. I., Aliev L. L., Beketov A. A., Ogai Yu. A., Chernousova I. V., Fomochkina I. I., Tarimov C. O. The potentialities of enotherapy in the correction of experimental hypoxia's effects. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 4, pp. 366–375. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.404> (In Russian)

The aim of the work was to study the influence of sparkling wines on the main markers of hypoxia. Material and methods. The experiment was carried out on 25 white male rats weigh-

ing 180–200 grams (age 10–12 weeks.). Animals of group 1 were control animals and received drinking water. Animals of the second group received water and were subjected to bloodletting on the 1st week. Animals of the 3rd group were subjected to bloodletting on the 1st week and received diluted sparkling wine as drinking water. Animals of group 4 were not subjected to bloodletting and received diluted sparkling wine as drinking water throughout the experiment. Sparkling wine was given at a dose of 300 ml of wine per 70 kg of body weight. In the blood serum, markers of free radical oxidation and markers of inflammation formed in hypoxic damage were studied. Results: the use of sparkling wines for correction of biochemical disorders in hypoxia led to the strengthening of antioxidant protection systems: the level of superoxide dismutase showed an increase of 77 % ($p < 0,05$) comparing to the group with simulated hypoxia, the growth of catalase activity by 5 times, the values of trypsin-like activity and elastase-like activity were lower than the hypoxic level by 20 % ($p < 0,05$) and 59 % ($p < 0,01$), respectively. Conclusion: the use of sparkling red wine in the correction of free-radical and proteolytic damage, typical for hypoxia, revealed a complex positive effect on a number of important indicators of antioxidant and antiproteolytic protection of the body. This indicates the prospects for further experimental and clinical studies in this direction.

Keywords: sparkling wines, hypoxia, free-radical oxidation, proteolysis.

References

1. *Gipoksiia. Adaptatsiia, patogenez, klinika* [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinics]. Ed. by Yu. L. Shevchenko. Saint Petersburg: OOO «Elbi-Spb», 2000. 384 p. (In Russian)
2. Rhieu S. Y., Urbas A. A., Bearden D. W. et al. Probing the intracellular glutathione redox potential by in-cell NMR spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2014, vol. 53, no. 2, pp. 447–450. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201308004>
3. Parfenov E. A. *Fiziologicheski sovместimye antioksidanty. Molekuliarno-mekhanisticheskii aspekt biologicheskoi aktivnosti i povyshenie zashchitnoi effektivnosti prirodnykh antioksidantov v rezul'tate khimicheskoi modifikatsii*. Aithoref. dis. d-ra khim. nauk [Physiologically compatible antioxidants. Molecular-mechanistic aspect of biological activity and increase of protective efficiency of natural antioxidants as a result of chemical modification]. Thesis abstract of doctor of chemistry]. Moscow, 2000. 48 p. (In Russian)
4. Romero-Canelón I., Sadler P. J. Next-generation metal anticancer complexes: multitargeting vi are dx modulation. *Inorg. Chem.*, 2013, vol. 52, no. 21, pp. 12276–12291. <https://doi.org/10.1021/ic400835n>
5. Sosin D. V., Shalaeva O. E., Evseev A. V., Shabanov P. D. Mekhanizmy formirovaniia ostroi ekzogennoi gipoksii i vozmozhnosti ee farmakologicheskoi korreksii antigipoksantami [Mechanisms of acute exogenous hypoxia formation and possibilities of its pharmacological correction with antihypoxants]. *Obzory po klinich. farmakol. i lek. terapii* [Review of clinical pharmacology and drug therapy], 2015, no. 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mekhanizmy-formirovaniya-ostroy-ekzogennoy-gipoksii-i-vozmozhnosti-ee-farmakologicheskoy-korreksii-antigipoksantami> (accessed: 28.05.2018). (In Russian)
6. Gneushev I. M., Novikov V. E., Katunina N. P. Antigipoksicheskii effekt proizvodnykh nikotinovoi kisloty v usloviakh ostroi gipoksii s giperkapniei i ostroi gemicheskoi gipoksii [Antihypoxic effect of derivative of nicotinic acid under conditions of acute hypoxia with hypercapnia and acute hemic hypoxia]. *Vestnik Smolenskoii gosudarstvennoii meditsinskoii akademii* [Bulletin of the Smolensk state medical Academy], 2016, no. 4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antigipoksicheskii-effekt-proizvodnykh-nikotinovoy-kisloty-v-usloviyah-ostroy-gipoksii-s-giperkapniei-i-ostroy-gemicheskoy-gipoksii> (accessed: 28.05.2018). (In Russian)
7. Markova E. O., Novikov V. E., Parfenov E. A., Pozhilova E. V. Kompleksnoe soedinenie askorbinovoi kisloty s antigipoksantnymi i antioksidantnymi svoistvami [Complex compound of ascorbic acid with antihypoxant and antioxidant properties] *Vestnik Smolenskoii gosudarstvennoii meditsinskoii akademii* [Bulletin of the Smolensk state med. Academy], 2013, no. 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnoe-soedinenie-askorbinovoy-kisloty-s-antigipoksantnymi-i-antioksidantnymi-svoystvam> (accessed: 28.05.2018). (In Russian)
8. Zadnipyanyy I. V., Tretyakova O. S., Kubyshkin A. V., Sataeva T. P. Effektivnost' primeneniia kontsen-trata polifenolov vinograda «Fenokor» pri gipoksicheskom povrezhdenii miokarda [Efficacy of a concentrate of grape polyphenols “Fenocor” in hypoxic myocardial injury]. *Biulleten' sibirskoi meditsiny*

[*Bulletin of Siberian medicine*], 2017, no. 3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-kontsentrata-polifenolov-vinograda-fenokor-pri-gipoksicheskompovrezhdenii-miokarda> DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-34-42 (accessed: 28.05.2018). (In Russian)

9. Kushnerova N. F., Kushnerova T. V. Profilaktika narushenii fiziologo-metabolicheskikh kharakteristik eritrotsitov pri intoksikatsii okislami azota [Prevention of violations of physiological and metabolic characteristics of red blood cells during intoxication with nitrogen oxides]. *Biull. fiziol. i patol. dykhanii* [*Bulletin physiol. and pathol. respiration*], 2010, no. 37. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-narushenii-fiziologo-metabolicheskikh-harakteristik-eritrotsitov-pri-intoksikatsii-okislami-azota> (accessed: 28.05.2018). (In Russian)
10. Shramko Yu. I., Kubyshkin A. V., Davyidova A. A., et al. Korreksiia morfofunktsional'nykh narushenii v eksperimental'nom metabolicheskom sindrome u kryss polifenolami vinograda [Correction of morphofunctional disorders in experimental metabolic syndrome in rats with grape polyphenols]. *Patogenez* [*Pathogenesis*], 2017, vol. 15, no. 4, pp. 43–48. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9748 (In Russian)
11. Avidzba A. M., Kubyshkin A. V., Guguchkina T. I. et al. Antioksidantnaia aktivnost' produktov pererabotki krasnykh sortov vinograda «Kaberne-Sovin'on», «Merlo», «Saperavi» [The antioxidant activity of the products of processing of red grape of Cabernet Sauvignon, Merlot, Saperavi]. *Nutrition*, 2016, no. 85(1), pp. 99–109. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25596080> (accessed: 28.05.2018). (In Russian)
12. Kubyshkin A. V., Avidzba A. M., Fomochkina I. I. et al. Effektivnost' ispol'zovaniia nasyshchennykh polifenolami produktov pererabotki vinograda dlia profilaktiki metabolicheskikh narushenii v eksperimente [Efficiency of polyphenol-rich grape products for the prevention of metabolic disorders in the experiment]. *Nutrition*, 2017, no. 1, pp. 100–107. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28369740> (accessed: 28.05.2018). (In Russian)
13. Chernousova I. V., Zaytsev G. P., Meledina T. V. et al. Issledovanie fenol'nogo sostava i antioksidantnoi aktivnosti igristykh vin [Research of the Phenolic Composition and Antioxidant Activity of Sparkling Wines]. *Vinogradarstvo i vinodelie* [*Viticulture and Wine-making*], 2017, no. 5, pp. 11–16. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32318317>. (In Russian)
14. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington, D.C., The national academies press. 243 p. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/12910.html> (accessed: 05.07.18). (In Russian)
15. GOST Z 53434-2009 *Printsipy nadlezhashchei laboratornoi praktiki* [*Principles of good laboratory practice*]. Moscow, Standartinform, 2010, pp. 11. (In Russian)
16. Beketov A. A., Harchenko V. Z., Shalanin V. V., Kubyshkin A. V. Morfologicheskie izmeneniia v tkani pochek kryss pri reperfuzionnom sindrome na fone krovotecheniia [Morphological changes in the kidney tissue of rats with reperfusion syndrome on the background bleeding]. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny* [*Crimean journal of experimental and clinical medicine*], 2017, vol. 7, no. 2, pp. 10–17. (In Russian)
17. Zenkov N. K., Lapkin V. Z., Menschikova E. B. *Okislitel'nyi stress. Biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekty* [*Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects*]. Moscow, Interperiodika Publ., 2001. 343 p. (In Russian)
18. Lapkin V. Z., Tihadze A. K., Belenkov Yu. N. *Svobodnoradikal'nye protsessy v norme i pri patologicheskikh sostoianiiax* [*Free radical processes in norm and at pathological conditions*]. Moscow, 2001. 78 p. (In Russian)
19. Zozulya Yu. A., Baraboy V. A., Sutkovoy D. A. *Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaia zashchita pri patologii golovnogo mozga* [Free Radical oxidation and antioxidant protection in the pathology of the brain]. Moscow, Znanie Publ., 2000. 344 p. (In Russian)
20. Balaban R. S. Modeling mitochondrial function. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.*, 2006, vol. 126, no. 12, pp. 217–231. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-oppozitnye-linii-kryss-kak-biomodel-individualnoy-chuvstvitelnosti-k-ostroy-gipobaricheskoy-gipoksii> (accessed: 28.05.2018).
21. Torresi S., Frangipane M. T., Anelli G. *Biotechnologies in sparkling wine production. Interesting approaches for quality improvement: A review*. *Food Chemistry*, 2011, Dec. 1, vol. 129, iss. 3, pp. 1232–1241. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.05.006>.

Received: July 9, 2018

Accepted: August 31, 2018

Author's information:

Anatoliy V. Kubyshkin — MD, Professor; Kubyshkin_av@mail.ru

Yuliana I. Shramko — PhD, Associate Professor; julianashramko@rambler.ru

Leonid L. Aliev — PhD, Associate Professor; all.spitfire@mail.ru

Alexey A. Beketov — felex_ussr@mail.ru

Yury A. Ogai — PhD, Associate Professor; enoant@yandex.ru

Inna V. Chernousova — PhD; cherninna1@mail.rucherninna1@mail.ru

Iryna I. Fomochkina — MD, Professor; soniashko@mail.ru

Cyril O. Tarimov — student; kirito.k@yandex.ru