

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, ПОДВЕРГНУТЫХ ВИБРАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

УДК 616.127:599.325

<https://doi.org/10.7816/RCF183213-224>

© **В.В. Воробьева¹, О.С. Левченкова², П.Д. Шабанов¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Для цитирования: Воробьева В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Патопфизиологические механизмы неврологических нарушений у экспериментальных животных, подвергнутых вибрационному воздействию. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 213–224. <https://doi.org/10.7816/RCF183213-224>

Поступила: 27.07.2020

Одобрена: 28.08.2020

Принята: 25.09.2020

В обзоре представлен анализ литературных источников, посвященных изучению изменений со стороны нервной системы у экспериментальных животных, подвергнутых вибрационному воздействию. Гипоксический тип клеточного метаболизма, возникающий на фоне вибрации, является следствием стимуляции сосудистых механорецепторов и спазма сосудов, фазовых колебаний внутрисосудистого давления, нарушения крово- и лимфооттока. Гемодинамические расстройства и микроангиопатии в центральной нервной системе могут достигать уровня нарушения церебрального кровообращения и капиллярно-трофической недостаточности мозга. Наряду с нарушением кровоснабжения нервной ткани у пациентов с вибрационной болезнью наблюдается изменение кальциевого гомеостаза на клеточном и тканевом уровнях, являющееся одним из ключевых механизмов деструкции нейронов. Длительное воздействие вибрации способствует снижению тканевого дыхания в структурах головного мозга экспериментальных животных, наиболее выраженное в коре и ведущее к патологическому изменению

спонтанной электрической активности структур мозга. Острый вибрационный стресс стимулировал синтез и выделение серотонина, не только в гиппокампе и гипоталамусе, но и в мозжечке, что может объяснить отмечаемые при вибрации нарушения глазодвигательных реакций в системе контроля вертикального вестибуло-окулярного рефлекса. На фоне изменения уровней нейромедиаторов обнаружено снижение общего числа нейронов, увеличение количества клеток астроглии на фоне параваскулярного отека ткани. Повышение концентрации биомаркера структурно-функционального повреждения ткани мозга специфического белка S-100B сопровождается развитием профессиональной нейросенсорной тугоухости и дисфункции вегетативной регуляции церебрального уровня.

◆ **Ключевые слова:** вибрация; митохондрии; Neuroxia Inducible Factor; модель вибрационно-опосредованной гипоксии; головной мозг; нейродистрофия; биомаркеры; убиквитинирующий комплекс; Factor inhibiting HIF; серотонин; астроглиоз.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN EXPERIMENTAL ANIMALS EXPOSED TO VIBRATION

© **V.V. Vorobieva¹, O.S. Levchenkova², P.D. Shabanov¹**

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

For citation: Vorobieva VV, Levchenkova OS, Shabanov PD. Pathophysiological mechanisms of neurological disorders in experimental animals exposed to vibration. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(3):213-224. <https://doi.org/10.7816/RCF183213-224>

Received: 27.07.2020

Revised: 28.08.2020

Accepted: 25.09.2020

The review presents an analysis of literature on the study of nervous system changes in experimental animals exposed to vibration. The hypoxic type of cellular metabolism against the background of vibration is the result of vascular mechanoreceptors stimulation and spasm of blood vessels as well as intravascular pressure phase fluctuations and impaired blood and lymph outflow. Hemodynamic disorders and microangiopathy in the central nervous system can reach the level of cerebral vascular impairment and capillary-trophic insufficiency of the brain. Changes in calcium homeostasis at the cellular and tissue levels is a key mechanism of neu-

ronal destruction occurring alongside with impaired blood supply to the nervous tissue in patients with vibrational disease. Long-term exposure to vibration results in reduced tissue respiration in the brain structures of experimental animals, that is most pronounced in the cortex and leads to a pathological change of spontaneous electrical activity of brain structures. Acute vibration stress stimulated the synthesis and excretion of serotonin not only in the hippocampus and hypothalamus but also in the cerebellum, which explains the disturbances of the oculomotor reactions observed in vibration exposure in the control system

of the vertical vestibular ocular reflex. A decrease in the total number of neurons as well as an increase in the number of astroglia cells against the background of paravascular tissue edema were revealed against the background of changes in neurotransmitters levels. An increase in the concentration of the biomarker of structural and functional damage to brain tissue specific protein S-100B accompanies

the development of professional sensorineural hearing loss and dysfunction of cerebral level vegetative regulation.

◆ **Keywords:** vibration; mitochondria; Hypoxia Inducible Factor; model of vibration-mediated hypoxia; brain; neurodystrophy; biomarkers; ubiquitinating complex; Factor inhibiting HIF; serotonin; astrogliosis.

ВВЕДЕНИЕ

Способность митохондрий обеспечивать динамическое равновесие между различными путями метаболизма известна благодаря многочисленным исследованиям [38, 42]. Митохондриальные дисфункции представляются одними из ведущих элементов в иерархии звеньев патогенеза многих соматических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатии [19, 67, 69]. Мутация генов, ответственных за синтез митохондриальных белков [37] ведет к развитию неврологических заболеваний и синдромов, таких как наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, синдром NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), синдром MERRF (миоклонус, эпилепсия с «рваными» красными волокнами в скелетных мышцах), синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультподобные эпизоды), синдром Кернса – Сейра (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, блокада сердца, птоз, мозжечковый синдром) и др.

Однако не менее значимы нарушения функций митохондрий в патогенезе некоторых профессиональных заболеваний, вибрационной болезни, в частности. Результаты анализа механизмов формирования биоэнергетической гипоксии на фоне варьирования факторов вибрационного воздействия подтверждают универсальный характер изменений на уровне дыхательной цепи тканей экспериментальных животных, подвергнутых воздействию вибрации [4–6] и соответствуют аналогичной картине «смены метаболических путей» на фоне целого ряда других видов неблагоприятных воздействий [67]. Этот факт позволил использовать вибрацию с определенными физическими характеристиками амплитуды, частоты и длительности (0,5 мм, 56 сеансов, 44 Гц) в качестве новой неинвазивной модели гипоксического типа клеточного метаболизма [3], не сопряженной с хирургической, наркозной агрессией, подобной, например, одномоментной двусторонней окклюзии общих сонных артерий под хлоралгидратным наркозом у крыс с оценкой выживаемости животных и неврологического дефицита по шкале Stroke Index McGrow [27], и позволяющей поступательно проследить развитие патофизиологических феноменов на уровне системы энергопродукции органов и тканей, не только для изучения биологического воздействия вибрации, но и возможностей фармакологической защиты от вибрации.

Анализ вибрационно-опосредованных перестроек и повреждений на клеточном уровне с позиций со-

временных взглядов на биоэнергетическую гипоксию и митохондриальные дисфункции проводился в таких тканях, как миокард, печень, почка, выявив некоторые тканеспецифические особенности их метаболизма [5]. Однако в современных исследованиях, посвященных вибрационной патологии [68, 70–72], особая роль отводится изучению состояния нервной ткани [12, 31–34]. Детально изучают нейрофизиологические и морфологические эффекты в контактном [31, 39] и постконтактном [35, 43] периодах, включая оценку эффективности применения ишемического прекодиционирования [18] для коррекции нейровегетативных нарушений при вибрационной болезни [44], роль нейроаутоиммунной интеграции в патогенезе вибрационной болезни [32], иммунохимические изменения регуляторных белков нервной ткани (NF-200, GFAP S-100 основному белку миелина), рецепторов (Глу-Р, ГАМК-Р, DA-Р, АХ-Р), ионных каналов (вольтаж-зависимый Са-канал) [32], биологических маркеров, свидетельствующих о нейрохимических изменениях в специализированных структурах нервной ткани [14, 29, 33], ответственных за генерацию и проведение нервного импульса, память и механизмы обучения [7].

С учетом высокой медико-социальной значимости вибрационной болезни, исследование, анализ и обобщение сведений о патогенетических механизмах формирования нарушений со стороны нервной ткани в эксперименте [43] и клинике [7, 31, 32, 35], приобретает особое значение для предотвращения утраты не только профессиональной [10], но и общей трудоспособности [13, 15, 23] путем улучшения профилактики, лечения и реабилитации пациентов с вибрационной болезнью.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВИБРОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОСИСТЕМЫ

Первоначальная реакция организма на вибрацию — реакция клетки пропорциональна частоте, амплитуде смещения, колебательного ускорения и длительности воздействия. Величина колебательной энергии, поглощенной телом человека (Q) прямо пропорционально площади контакта (S), времени воздействия (T) и интенсивности раздражителя [22, 46, 49, 55, 61].

Мишенями, на которые направлено действие механической энергии, выступают специализированные рецепторы нервно-мышечного веретена, сухожильные органы Гольджи и тельца Фатера – Пачини.

Они являются рецепторами глубокой чувствительности, к которой и относится вибрационная чувствительность [9]. Являясь одним из вариантов сенсорной деятельности коры больших полушарий мозга, вибрационная чувствительность имеет свои периферические рецепторы, проводники и анализирующие нейроны. Афферентная импульсация от виброрецепторов идет по задним столбам спинного мозга (пучки Голля и Бурдаха), а также совместно с волокнами болевой и температурной чувствительности по спинно-таламическим путям. Коровое представительство локализовано в теменной области мозга, в то время как другие отделы головного мозга представляют периферические части сенсорной вибросистемы. Причем те участки кожного покрова, которые лучше представлены в коре головного мозга, имеют наиболее низкий порог вибрационной чувствительности.

Важным фактором взаимодействия клетки с вибрацией является наличие собственных электро-механических ритмов функционирования, взаимодействующих с периодически изменяющимися механодеформирующими силами вибрации. Результирующие векторы оказывают независимое повреждающее воздействие на клетки, мембраны, органеллы. При этом максимально негативным эффектом обладает частота, резонансная к частоте данной ткани или органа, так как материальной основой резонанса в биологических объектах являются масса и ее упругие свойства [22, 60]. Известно, что вибрация оказывает прямое действие на биологические структуры [14], связанное с нарушением структурной организации тканей и клеток, отражаемое тканевыми биомаркерами [74].

ВИБРАЦИЯ И НЕЙРОСОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Воздействие вибрации приводит к направленным сосудистым реакциям не только местного, но и общего характера; в процесс вовлекается вся сердечно-сосудистая система [4, 6, 22, 24, 44, 50, 63]. В основе механизма воздействия вибрации на сердце лежит не только рефлекторная регуляция его деятельности центральной нервной системой, но и местная саморегуляция [24, 49].

Считается, что вибрационный фактор, порождающий гидродинамические силы, вызывает стимуляцию сосудистых механорецепторов, фазовые колебания центрального и периферического внутрисосудистого давления, изменяет периферический крово- и лимфоотток, влияющий на метаболизм всех систем и органов. В результате периодических колебаний давления в артериолах и венах возникают фазовые изменения сопротивляемости сосудов, ведущие к перепадам капиллярного давления, спазму сосудов с последующей ишемизацией или застоем. Это обуславливает значительные изменения ультраструктуры клеток мышечного слоя артерий, деграда-

цию нейрогуморальной регуляции их тонуса [1, 30]. Согласно многочисленным литературным источникам, между нейроэндокринными нарушениями, мембранопатиями, активацией системы перекисного окисления липидов, торможением антиоксидантной системы и состоянием сосудов при вибрационной болезни существуют тесные взаимообратные связи, формирующие системные микроангиопатии и ведущие к капиллярно-трофической недостаточности вследствие нарушения диффузии кислорода на уровне тканевых капилляров. Формирующийся гипоксический тип клеточного метаболизма [3], уменьшение синтеза макроэргов влечет за собой развитие дистрофии органов и тканей [5, 12, 36]. Гипоксия и гипоксемия, являясь обязательным компонентом патогенеза большинства нозологических форм хронических заболеваний, и вибрационной болезни, в том числе, реализует комплекс морфологических и метаболических изменений, завершающихся дистрофическими перестройками в виде вибрационной висцеропатии [36]. В центральной нервной системе гемодинамические расстройства могут достигать уровня нарушения церебрального кровообращения, вызывая гипоксию смешанного типа [31, 32].

ВИБРАЦИЯ, КАЛЬЦИЕВЫЙ ГОМЕОСТАЗИС, НЕЙРОН

Наряду с нарушением кровоснабжения органов и тканей у пациентов с вибрационной болезнью наблюдается изменение кальциевого гомеостаза на клеточном и тканевом уровнях. За поглощение ионов кальция митохондриями в клетке [59, 66] ответственен митохондриальный Ca^{2+} -унипортер, функционирующий параллельно с эндоплазматическим ретикуломом благодаря наличию MAM-контактов (мембраны, ассоциированные с митохондриями), обогащенных IP_3 -рецепторами (IP_3R — рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата) и VDAC-каналами (порин). Доказано, что вышедший из эндоплазматического ретикула Ca^{2+} свободно проникает в митохондрии через VDAC-каналы митохондриальной мембраны благодаря функционированию белка-шаперона GRP75 (glucose-regulated protein 75), митофузина 2 (MFN2) и восьми белков, содержащих домен PDZ (domain-containing protein 8), которые физически связывают все компоненты системы входа кальция в клетку [26] и работают в зависимости от их окислительно-восстановительного потенциала [58].

В митохондриях функционирует целый ряд кальций-зависимых ферментов (пируватдегидрогеназа, НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа, пирофосфатазы, аденозинтрифосфат-синтазы (АТФ)), благодаря которым между уровнями кальция и функциями митохондрий осуществляется взаимообратная связь, влияющая на интенсивность тканевого дыхания и окислительное фосфорилирование [17]. Ионы Ca^{2+} , поступающие в клетку через

потенциал-зависимые медленные кальциевые каналы, могут подавлять интенсивность дыхания в клетке, усиливать гликолиз, снижать содержание АТФ, разобщать окислительное фосфорилирование, активировать АТФ-потребляющие ферменты, что ведет на уровне нервной ткани к феномену нейротоксичности [51].

Внутриклеточное накопление кальция, обусловленное высокой плотностью агонист-зависимых кальциевых каналов, контролируемых NMDA-рецепторами, — ключевой механизм дегенерации и деструкции нейрона, возникающий на фоне разобщения окислительного фосфорилирования и усиления катаболических процессов. Переход ионов Ca^{2+} в активную форму посредством соединения с внутриклеточным рецептором кальмодулином активизирует кальмодулин-зависимые протеинкиназы, липазы и эндонуклеазы, вызывает фрагментацию ДНК и апоптоз.

Наиболее интенсивно на фоне гиперкальциемии происходит распад фосфолипидов в наружной клеточной мембране и мембранах органелл (фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина) и освобождение свободной арахидоновой кислоты, сопряженный с образованием простагландинов, тромбоксанов, гидроксид- и гидропероксижирных кислот, лейкотриенов, липоперекисей и реактивных свободных радикалов. Активизация цикла арахидоновой кислоты (амфилипическая кислота) приводит к накоплению вторичных ее продуктов — эйкоаноидов, способствующих агрегации форменных элементов и вазоконстрикции и усугублению окислительных процессов на фоне недостаточности антиоксидантной защиты в виде оксидативного стресса в центральной нервной системе [45].

Митохондрии и эндоплазматический ретикулум — две органеллы, ответственные за продукцию активных форм кислорода, благодаря наличию в зоне их локализации регуляторов окислительного состояния, таких как шапероны (кальнексин и кальретикулин), редокс-активные белки (ERp57, ERp44, ERO1 α , NADPN оксидаза 4, селенопротеин N1 и др.) [53]. При снижении мозгового кровотока и развитии церебральной ишемии основным источником интермедиатов кислорода являются нарушенные процессы митохондриального окислительного фосфорилирования.

Наблюдаемое изменение кальциевого гомеостаза у больных с вибрационной болезнью, зависит от многочисленных факторов: глюкокортикоидов, соматотропина, гормонов, регулирующих обмен кальция, (паратгормон, кальцитонин) и витамина D. Дисбаланс кальция на организменном уровне обусловлен снижением кальций-связывающей способности сыворотки крови, уменьшением почечного клиренса кальция, повышением содержания в сыворотке крови общего и особенно ионизированного кальция. В совокупности эти эффекты формирует так называемую «кальциевую триаду» вибрационной болезни [16], влияющую на многообразные кальций-зависимые посреднические и регулирующие физиологические функции. Доказанные феномены нарушения биоэнергетических

процессов у животных, подвергнутых вибрации [3–6, 80, 81], эффективность блокаторов кальциевых каналов в предупреждении морфофункциональных нарушений со стороны некоторых тканей (миокард) свидетельствуют о важной роли митохондрий в дисбалансе кальциевого обмена на фоне вибрации.

ВИБРАЦИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА

Энергетические возможности органов с импульсным характером функционирования (сердце, мышцы) отличаются от органов с постоянным уровнем функциональной активности, таких, например, как мозг [5]. В работах Л.Д. Лукьяновой [20, 21] и В.А. Хазанова [41] показано, что вибрационное раздражение изолированной нервной ткани ведет к изменению энергетического обмена и уменьшает устойчивость параметров функциональной активности митохондрий при длительном хранении суспензии. Митохондрии мозга, полученные от животных, подвергнутых вибрационным стрессирующим воздействиям *in vivo*, быстрее деградируют при хранении, а средства фармакологической защиты замедляют этот процесс [20, 21, 41].

С помощью теста «временной деградации митохондрий» [21, 41] удалось доказать изменение оснащенности некоторых тканей эндогенными энергетическими субстратами в зависимости от различных режимов вибрационного воздействия, подтверждая, тем самым, нарушение функций митохондрий. Более того, динамика показателя скорости эндогенного дыхания в тесте «Временная деградация митохондрий» на фоне вибрационного воздействия косвенно свидетельствует о нарушении функции митохондриально-ретикулярной сети, ее распаде и утрате регулирующей функции в адаптации. Нарушение состояния клеток и мембран, вследствие вибрационного воздействия, оценивается как вибрационно-опосредованные цитопатии и мембранопатии, и играют важную роль в патогенезе гипоксии вибрационной болезни [36].

Сопоставление вибрационно-опосредованных изменений электрической активности мозга кроликов в условиях хронического вибрационного воздействия (с частотой 60 Гц, амплитудой 0,4 мм по 3 ч ежедневно в течение 3 мес.) с уровнем окислительного метаболизма, проведенная С.М. Минаян [25], выявило определенную взаимосвязь. У животных регистрировали биоэлектрическую активность биопотенциалов мезенцефалической ретикулярной формации, латерального вестибулярного ядра, вентрального постлатерального ядра таламуса с помощью биполярных константовых электродов. Электрическую активность сенсомоторной, затылочной и височной областей коры регистрировали при помощи электродов, а биопотенциалы изучаемых структур — на электроэнцефалографе [25].

В начальной фазе воздействия вибрации (60 мин) наблюдалось увеличение поглощения кислорода мозговыми структурами, особенно в коре (на 25 % в височной области коры, на 45 % — в сенсомоторной), повышение активности сукцинатдегидрогеназы, как ключевого фермента цикла трикарбоновых кислот в поддержании энергообеспечения, мембранного потенциала и других функций митохондрий [40]; 3-часовая вибрация приводила к снижению потребления кислорода во всех изучаемых структурах мозга. После 15-дневного воздействия вибрации отмечалось увеличение потребления кислорода мозговыми структурами: в сенсомоторной зоне коры на 28 %, в височной — на 44 %, в подкорковых структурах — всего на 10–12 %. В мезенцефалической ретикулярной формации поглощение кислорода увеличилось на 15 %, в латеральном вестибулярном ядре — на 16 %.

Вибрация на протяжении 3 мес. вызывала значительное снижение тканевого дыхания в структурах головного мозга кроликов (наиболее выраженное в коре), которое сопровождалось снижением активности сукцинатдегидрогеназы во всех областях головного мозга, особенно в корковых зонах. Результаты исследований дают основание заключить, что потребление кислорода мозговыми структурами находится в прямой зависимости от длительности вибрации и соотносится с результатами, полученными авторами применительно к другим тканям (сердца, печени, почки) экспериментальных животных (кролики, крысы) [5].

Установлена положительная связь между изменением спонтанной электрической активности структур мозга и уровнем поглощения кислорода. Сравнение процентного соотношения альфа- и бета-активности корковых областей с поглощением кислорода в начальной фазе воздействия вибрации (15–30 дней) показало высокий коэффициент корреляции (сенсомоторная область — $r = 0,93$ и $0,97$, височная — $r = 0,84$ и $0,85$). Достоверная положительная связь выявлена также между медленноволновой Δ -активностью и уменьшением утилизации кислорода при длительном воздействии вибрации (сенсомоторная область — $r = 0,85$, височная — $r = 0,89$). Полученные данные доказывают наличие корреляций между изменением электрофизиологических показателей и обменными процессами мозговых структур на фоне вибрации [25].

Исследования ряда авторов свидетельствуют об определенной фазности протекания окислительных процессов головного мозга в условиях вибрации [21]. Детальный анализ вибрационно-опосредованных механизмов гипоксии свидетельствует об их универсальном характере, и выражается в том, что по мере снижения активности НАД-зависимого звена дыхательной цепи митохондрий той или иной ткани, постепенно включаются амиталрезистентные метаболические потоки, выполняющие компенсаторную роль в условиях гипоксии и способствующие сохранению синтеза АТФ на цитохромном участке [2, 67]. При пролонгации вибрационного воздействия ткани

вступают в 1-ю фазу биоэнергетической гипоксии [4, 67, 80, 81]. Доказано, что изменения, характерные для этой фазы, начинаются на субстратном участке дыхательной цепи, в области железосерных центров I фермент-субстратного комплекса (НАД · Н: убихинон-оксидоредуктаза). Гипоксическое снижение парциального давления кислорода (результат начальной активации окислительного фосфорилирования) сопровождается полным восстановлением пиридиннуклеотидов (НАД · Н и НАДФ) и подавлением переноса электронов на участке НАД · Н – CoQ. В результате этого падает интенсивность окисления НАД · Н-зависимых субстратов, окислительного фосфорилирования, снижается чувствительность к специфическим ингибиторам НАД · Н-оксидазного участка дыхательной цепи. Подавление работы малат-аспаратного шунта, а также дефицит альфа-кетоглутарата и аспартата способствуют реализации молекулярных механизмов адаптации клетки к гипоксии через специфический белок HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) [73, 76, 77, 79], изучение уровня которого в супернатанте головного мозга проводят ряд авторов в инвазивной модели ишемии мозга с помощью иммуноферментного анализа [27].

Белок HIF-1 формируется из двух субъединиц: HIF β , количество которой в клетках относительно постоянно и не зависит от концентрации кислорода, и HIF α , локализованной в цитоплазме клетки при нормоксии, и в резко возросшем количестве — в ядре различных типов клеток организма при гипоксии [76, 77]. После транслокации HIF-1 в ядро начинается экспрессия широкого спектра HIF-1 α зависимых генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков [8, 48], тем самым обеспечивая молекулярные механизмы адаптации клетки к стрессу. Полный ответ на гипоксию развивается при парциальном давлении кислорода около 1 % нормы или ниже, и белок VHL (опухольный супрессор), курсирующий вместе с другими компонентами убиквитинирующего комплекса (элонгины В и С, CUL-2) между ядром и цитоплазмой, не взаимодействует с HIF α [56]. При нормализации доступа кислорода происходит убиквитинирование белка HIF α , опосредованное его взаимодействием с VHL, после чего HIF α экспортируется в цитоплазму и разрушается протеасомами [62]. Протеасомы узнают белки-мишени по пришитым убиквитиновым меткам при участии белка VHL [64, 65].

Для взаимодействия с VHL требуется появление гидроксильных групп (–OH) на двух остатках пролина и аспарагина в молекуле HIF α . Гидроксилирование осуществляется ферментами PHD (Prolyl hydroxylase) и FIH $_1$ (Factor inhibiting HIF) при непосредственном участии молекулярного кислорода в присутствии ионов железа и аскорбиновой кислоты. При недостатке какого-то из этих компонентов, прежде всего кислорода, реакция гидроксилирования становится невозможной, что приводит к прекращению взаимодействия HIF α с VHL, и количество белка HIF α начинает расти. Регуляция с участием HIF затрагивает большое

количество генов, функция которых заключается в обеспечении снабжения тканей кислородом, стимулировании регенеративных процессов и включения защитных механизмов внутри клеток, подвергшихся воздействию гипоксии [75]. Так как HIF α связан с эритропоэтином, происходит стимуляция эритропоэза, а благодаря синтезу и секреции фактора роста эндотелия сосудов VEGF стимулируется ангиогенез. В нервной ткани в ответ на колебания снабжения мозга кислородом происходит выраженная реакция в астроцитах, так как выделяемый ими эритропоэтин не только участвует в активации эритропоэза, но и стимулирует миграцию нейробластов в область ишемического повреждения мозга, то есть регенерацию нервной ткани [52].

Вся система реакций на уровне молекул, клеток и организма включает множественные взаимодействия, как положительные, так и отрицательные, формирующие разнообразие обратные связи. Если в условиях гипоксии ингибируется НАД \cdot Н-оксидазное звено дыхательной цепи, то флавопротеиды (ФАД \cdot Н) и цитохромный участок сохраняют окисленность и способны работать при потенциале полувосстановления субстратных пар близком к 0V и это обеспечивает преимущественный метаболизм эндогенной янтарной кислоты на уровне II фермент-субстратного (сукцинатзависимого) комплекса [6, 54, 67, 57]. Пролонгация вибрационного воздействия приводит не только к фазным изменениям интенсивности окислительных процессов и их энергетической регуляции во внутренних органах экспериментальных животных, но к гиперактивации системы окисления янтарной кислоты с явлениями торможения и разобщения окислительного фосфорилирования и нарушением межорганных взаимосвязей функциональной активности митохондрий [6].

ВИБРАЦИЯ И НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Влияние острого вибрационного стресса на уровни серотонина головного мозга крыс

В ходе изучения изменений содержания серотонина (5-окситриптами, 5-ОТ) и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в некоторых отделах мозга крыс-самцов массой 250–280 г в ответ на острый вибрационный стресс, воспроизводимый воздействием общей вертикальной вибрации на протяжении 45 мин однократно на вибростенде УВ 70/200 с частотой 44 Гц, амплитудой 1,5 мм, виброускорением 1,2 м/с², шумовой нагрузкой 60 дБ (тест-вибрация).

Количественный анализ содержания 5-ОТ и 5-ОИУК в теменной области, striatum, гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, мозжечке и продолговатом мозге крыс, проводимый модифицированным спектрофлуориметрическим методом, показал, что вибрация вызывала увеличение уровня 5-ОИУК в большинстве изучаемых областей мозга, сопровождающееся повышением содержания 5-ОТ. Однако выраженность изменений значительно ва-

рировала в различных отделах. Наименьшие сдвиги уровня 5-оксииндолуксусной кислоты отмечались в среднем и продолговатом мозге, где сосредоточены тела серотонинергических нейронов, а наиболее значимые — в гиппокампе и гипоталамусе. В частности, в гиппокампе уровень 5-ОТ увеличился на 51,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с фоновыми значениями и превысил рост уровня 5-ОИУК. В гипоталамусе резкое, на 80,3 % ($p < 0,05$), увеличение содержания 5-ОИУК сопровождалось снижением величины 5-ОТ, вероятно вследствие возросшей утилизации последнего (см. рисунок, а).

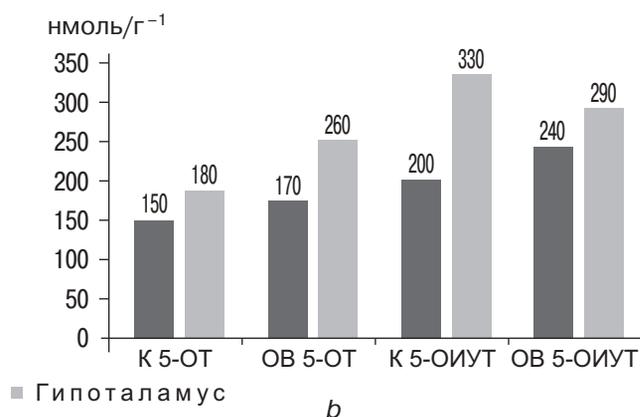
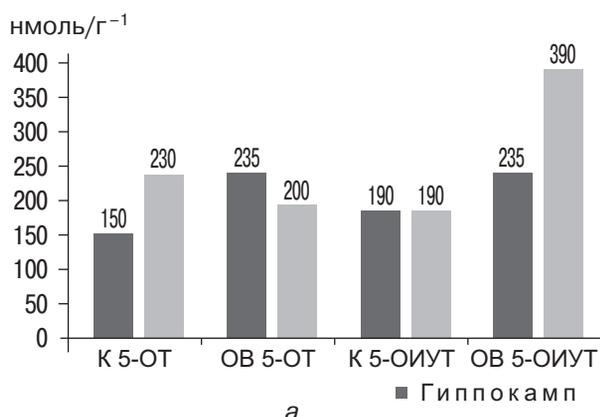
Возможно, что активизация серотонинергических нейронов гиппокампа и гипоталамуса стимулирует выработку адренкортикотропного гормона и кортикостероидов, в ответ на развитие стрессорной реакции, а сдвиги 5-ОТ и 5-ОИУК представляют собой составляющую комплекса реакций адаптивного характера в ответ на вибрационный стресс, обеспечивая медиаторные, модуляторные и гормональные функции. В таламусе преобладали процессы утилизации 5-ОТ, на что указывало увеличение индекса 5-ОИУК/5-ОТ — косвенного показателя степени метаболизма и утилизации 5-ОТ в ткани мозга, в мозжечке уровни серотонина достоверно ($p < 0,05$) повышались на 44,4 %.

Так как серотонин оказывает преимущественно тормозное влияние на нейроны мозга, достоверное увеличение его содержания в мозжечке может объяснить отмечаемые при вибрации нарушения глазодвигательных реакций, вследствие возможного угнетения активности клеток Пуркинью, являющихся необходимым звеном обратной связи в системе контроля вертиального вестибуло-окулярного рефлекса.

Влияние хронического вибрационно-шумового воздействия на уровни серотонина головного мозга крыс

В ходе изучения изменений содержания серотонина (5-ОТ) и 5-ОИУК в различных отделах мозга (теменная область, striatum, гиппокамп, гипоталамус, таламус, средний мозг, мозжечок и продолговатый мозг) самцов белых крыс Вистар массой 250–280 г, подвергавшихся вначале воздействию общей вертикальной вибрации на протяжении 56 дней по 2 ч в день на вибростенде УВ 70/200 с частотой 8 Гц, амплитудой 1,5 мм, виброускорением 1,2 м/с², шумовой нагрузкой 60 дБ, а затем дополнительного острого 45 мин воздействия (тест-вибрация). Метод количественного анализа содержания 5-ОТ и 5-ОИУК в мозге крыс модифицированным спектрофлуориметрическим методом количественного определения катехоламинов и серотонина показал, что у животных, подвергнувшихся длительному действию вибрации, изменился исходный фон состояния серотонинергической системы по сравнению с контрольной группой.

В коре отмечалось достоверное увеличение содержания 5-ОТ, а в хвостатом ядре и гипоталамусе уровень 5-ОТ был понижен, вероятно, вследствие усиления его утилизации, так как концентрация



Содержание серотонина (5-окситриптами, 5-ОТ) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гиппокампе и гипоталамусе мозга крыс на фоне острого (а) и хронического (б) вибрационно-шумового воздействия

5-ОИУК по сравнению с соответствующим фоном у контрольных животных была выше. В таламусе и мосту индекс соотношения 5-ОИУТ/5-ОТ на фоне длительной вибрации был выше, что свидетельствовало о некоторой активации метаболизма 5-ОТ в этих отделах мозга. В гипоталамусе и таламусе крыс опытной группы тест-вибрация вызывала повышение содержания 5-ОТ, в то же время — резкое уменьшение уровня 5-ОТ в гиппокампе. В мозжечке, напротив, отмечалось увеличение 5-ОТ на 66,8 % ($p < 0,05$), в продолговатом мозге — на 27,2 % по сравнению с показателями контрольной группы. О замедлении процессов катаболизма 5-ОТ в стриатуме свидетельствовало достоверное (на 28 и 26,8 %) уменьшение содержания 5-ОИУК (см. рисунок, б). Изменения уровней нейромедиаторов сопровождалось ярко выраженными морфогистологическими изменениями, очевидно лежащими в основе профессиональной нейросенсорной тугоухости и дисфункции вегетативной регуляции церебрального уровня [34].

Полученные данные соотносятся с тем, что уже в первые месяцы вибрационного воздействия доказано повышение концентрации специфического белка нервной ткани S-100B, как биомаркера структурно-функционального повреждения ткани мозга.

Вибрация и морфогистологические изменения нервной ткани экспериментальных животных

Большинство исследователей в основу всех патологических сдвигов при вибрационном воздействии ставят нарушения в нервной системе и нервно-мышечном аппарате [30]. При рассмотрении морфофункциональных изменений при локальном действии вибрации на организм следует отметить, что на участке воздействия механических колебаний низкой частоты снижаются болевая, вибрационная и другие виды чувствительности. Наиболее сильный обезболивающий эффект выявлен на частоте 100 Гц, что приближается к анестезии. Чем сильнее вибрация, тем более выражено запредельное охранное торможение в коре головного мозга при усиленном притоке афферентных импульсов, активирующих ретикулярную формацию [22].

С помощью гистологического анализа ткани коры головного мозга животных (крысы) установлено, что воздействие шума и вибрации по 4 ч в сутки с уровнем виброускорения 7,9 м/с² на частоте 40 Гц в течение 15 дней приводит к увеличению числа гиперхромных нейронов, клеток астроглии, снижению общего числа нейронов на единицу площади. После 30 дней воздействия — морфологические изменения ткани мозга характеризуются образованием вакуолей в нейропиле, которые имеют различный диаметр и окаймлены нормальными нейронами. После воздействия вибрации на протяжении 60 дней в коре головного мозга наблюдается дальнейшее увеличение числа гиперхромных нейронов, что, возможно, является следствием возрастающего давления на нейроны в результате снижения пластичности последних; выявлены признаки астроглиоза. Через 120 дней вибрационного воздействия морфологические изменения характеризуются развитием параваскулярного отека, резким снижением числа нормальных нейронов, связанным с истощением клеток и их гибелью [28].

Исключительный интерес представляет работа, посвященная изучению влияния общей вибрации на гистохимическую активность окислительно-восстановительных ферментов нейронов мозжечка крыс, подвергнутых вибрации с частотой 8 Гц по 18 ч в сутки на протяжении от 1 до 30 сут [11]. Изменения морфологической картины, наблюдаемые авторами, соотносятся с изменением активности ферментов и согласуются с этапами развития общего адаптационного синдрома. Также выявлено изменение сывороточной концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , ФНО- α , IL-10), свидетельствующее об их дисбалансе. Заслуживает внимания тот факт, что уже в первые месяцы вибрационного воздействия установлено повышение концентрации эндогенного белка S-100B, являющегося одним из специфических белков нервной ткани. Это возможно вследствие структурно-функциональных повреждений, прежде всего, глиальных клеток мозга и повышения проницаемости ГЭБ.

В динамике постконтактного периода (через 30, 60 и 120 сут после вибрации), анализ которого играет исключительную роль в понимании прогрессивного

течения вибрационной болезни, обнаружено, что в ткани коры головного мозга крыс достоверно продолжает уменьшаться количество нормальных нейронов на единицу площади [28], несмотря на прекращение действия стрессорного фактора. Морфогистологические изменения отражаются на поведенческой активности животных: сохраняется возбуждение и повышенная тревожность, негативно-эмоциональное состояние, снижена ориентировочная активность животных [28]. Биоэлектрическая активность головного мозга в динамике отдаленного периода характеризуется нестабильностью фоновой биоэлектрической активности головного мозга, ведущей к нарушениям работы зрительного и слухового анализаторов [34], имеющих прогрессирующее и необратимое течение [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на социологические и экономические концепции перехода общества в «постиндустриальный период», огромное количество людей продолжает подвергаться воздействию неблагоприятных производственных физических факторов в виде вибрации и шума, способствующих профессиональной заболеваемости, инвалидизации и требующих инновационных способов лечения, профилактики и виброзащиты.

Анализ литературных источников и результаты собственных исследований свидетельствуют об изменениях в состоянии центральной и периферической нервной системы, эмоционального статуса у экспериментальных животных, подвергнутых вибрационному воздействию. Вследствие накопления эффектов воздействия вибрации на организм (вибрационная доза) повреждаются механизмы специализированной виброрецепции, запускаются нейрососудистые механизмы гипоксии, нарушается кальциевый гомеостазис и выработка нейромедиаторов (серотонина). Морфогистологический анализ изменений нервной ткани подтверждает деструктивный характер воздействия вибрации на нервную систему экспериментальных животных не только в контактный, но и постконтактный период [35, 43].

Детальное изучение функциональных и морфогистологических изменений в основных структурах центральной и периферической нервной системы в эксперименте позволило перейти от узколокальных представлений о вибрационной болезни, как синдрома «белого пальца», к симптомокомплексу «вегетативно-сенсорной полинейропатии» и обобщающей теории «сенсорного конфликта» [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова В.Г., Колесова Е.Б., Кускова Л.В., Швалев О.В. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 2. – С. 1–4. [Artamonova VG, Kolesova EB, Kuskova LV, Shvalev OV. Nekotorye sovremennye aspekty patogeneza vibratsionnoy bolezni. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 1999;(2):1-4. (In Russ.)]
2. Васин М.В., Ушаков И.Б. Активация комплекса II дыхательной цепи во время острой гипоксии как индикатор ее переносимости // Биофизика. – 2018. – Т. 63. – № 2. – С. 329–333. [Vasin MV, Ushakov IB. Activation of respiratory chain complex II as a hypoxia tolerance indicator during acute hypoxia. *Biophysics*. 2018;63(2): 329-333. (In Russ.)]
3. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрационная модель гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененная на кардиомиоцитах кролика // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. – № 6. – С. 712–715. [Vorobieva VV, Shabanov PD. Vibration model for hypoxic type of cell metabolism evaluated on rabbit cardiomyocytes. *Biull Eksp Biol Med*. 2009;147(6):712-715. (In Russ.)]
4. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Экзогенная янтарная кислота уменьшает вибрационно-опосредованные нарушения энергетического обмена в кардиомиоцитах кролика // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95. – № 8. – С. 857–864. [Vorobieva VV, Shabanov PD. Exogenous succinate reduces vibration-induced disorders of energy metabolism in rabbit cardiomyocytes. *Russian journal of physiology*. 2009;95(8):857-864. (In Russ.)]
5. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Тканеспецифические особенности вибрационно-опосредованной гипоксии сердца, печени и почки кролика // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 46–62. [Vorobieva VV, Shabanov PD. Tissue specific peculiarities of vibration-induced hypoxia of the rabbit heart, liver and kidney. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):46-62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF14146-62>.
6. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Клеточные механизмы формирования гипоксии в тканях экспериментальных животных на фоне варьирования характеристик вибрационного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 59–70. [Vorobieva VV, Shabanov PD. Cellular mechanisms of hypoxia development in the tissues of experimental animals under varying characteristics of vibration exposure. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019; 17(3): 59-70. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF17359-70>.
7. Ганович Е.А., Семенихин В.А. Дисфункция когнитивно-мнестической сферы при вибрационной болезни у горнорабочих Кузбасса // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 12. – С. 44–51. [Ganovitch EA, Semenikhin VA. Dysfunction of cognitive and memory spheres during vibration disease in miners of Kuzbass. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2011;(12):43-48. (In Russ.)]
8. Григорьев А.И., Тоневицкий А.Г. Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95. – № 10. – С. 1041–1057.

- [Grigoriev AI, Tonevitsky AG. Molecular mechanisms of stress adaptation: immediate early genes. *Russian Journal of physiology*. 2009;95(10):1041-1057. (In Russ.)]
9. Проприоцепция. В кн.: Дуус П. Топический диагноз в неврологии. – М.: Вазар-Ферро, 1997. – С. 2–11. [Proprioseptsiya. In: Duus P. Topicheskiy diagnoz v nevrologii. – Moscow: Vazar-Ferro; 1997. P. 2-11. (In Russ.)]
 10. Дымочка М.А., Чикинова Л.Н., Запарий Н.С. Инвалидность вследствие профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2012–2016 гг. // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 4. – С. 10–13. [Dymochka MA, Chikinova LN, Zaparyi NS. Disablement due to occupational diseases in Russian Federation in 2012–2016. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(4):10-13. (In Russ.)]
 11. Ильин И.И., Насибуллин Б.А., Жеребицкий В.А. Изменения структуры нейронов и активности некоторых окислительно-восстановительных ферментов в мозжечке при непрерывном длительном действии общей низкочастотной вибрации // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1991. – № 2. – С. 9–15. [Il'in II, Nasibullin BA, Zherebitskiy VA. Izmeneniya struktury neyronov i aktivnosti nekotorykh oksislitel'no-vosstanovitel'nykh fermentov v mozzhechke pri nepreryvnom dlitel'nom deystvii obshchey nizkochastotnoy vibratsii. *Arkh Anat Gistol Embriol*. 1991;(2):9-15. (In Russ.)]
 12. Каргапольцева Н.В., Катаманова Е.В., Русанова Д.В. Особенности поражения нервной системы при стрессовом воздействии физических факторов производственной среды // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 6. – С. 43–47. [Kartapoltseva NV, Katamanova EV, Rusanova DV. Features of nervous system involvement under stress influence by occupational physical factors. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2007;(6):43-47. (In Russ.)]
 13. Карецкая Т.Д., Пфаф В.Ф., Чернов О.Э. Профессиональные заболевания на железнодорожном транспорте // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 1. – С. 1–5. [Karetskaya TD, Pfaf VF, Chernov OE. Occupational diseases on railway transport. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;(1):1-5. (In Russ.)]
 14. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Сухова А.В. Критерии выбора информативных лабораторных биомаркеров в медицине труда (аналитический обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 12. – С. 22–27. [Kiryakov VA, Pavlovskaya NA, Soukhova AV. Criteria for informative laboratory biomarkers selection in occupational medicine (analytic literature review). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2010;(12): 22-27. (In Russ.)]
 15. Корзенева Е.В., Синева Е.Л. Заболевания сердечно-сосудистой системы у рабочих ведущих профессий горнорудной и машиностроительной промышленности // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 10. – С. 26–31. [Korzenyova EV, Sinyova EL. Cardiovascular diseases in workers engaged into metal mining industry and mechanical engineering. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2007;(10):26-31. (In Russ.)]
 16. Костюк И.Ф., Капустник В.А. Роль внутриклеточного обмена кальция в развитии вазоспастических реакций при вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 7. – С. 14–18. [Kostjuk IF, Kapoustnik VA. Role of intracellular calcium metabolism in vasospasm formation during vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2004;(7):14-18. (In Russ.)]
 17. Кудюков Д.Н., Векшин Н.Л. О «набухании» митохондрий под действием пальмитиновой кислоты, кальция и гипотонии // Биофизика. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 736–743. [Kurdukov DN, Vekshin NL. On the “swelling” of mitochondria under palmitic acid, calcium, and hypotension treatment. *Biophysics*. 2016;61(4): 622-628. (In Russ.)]
 18. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондicionирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71. – № 1. – С. 16–24. [Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of pharmacological preconditioning. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2016;71(1): 16-24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vra mn626>.
 19. Леонтьева И.В., Клембовский А.И., Сухоруков В.С., и др. Митохондриальные нарушения у детей с кардиомиопатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – Т. 42. – № 3. – С. 30–35. [Leont'eva IV, Klembovskiy AI, Sukhorukov VS, et al. Mitokhondrial'nye narusheniya u detey s kardiomiopatiey. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 1997;42(3):30-35. (In Russ.)]
 20. Лукьянова Л.Д., Кольцова А.В., Мейзеров Е.С., и др. Влияние факторов космического полета на функции центральной нервной системы. – М., 1966. [Luk'yanova LD, Kol'tsova AV, Meyzerov ES, et al. Vliyanie faktorov kosmicheskogo poleta na funktsii tsentral'noy nervnoy sistemy. Moscow; 1966. (In Russ.)]
 21. Лукьянова Л.Д. Окислительный метаболизм и реактивность нервной ткани в переживающих препаратах и в условиях целостного организма: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1971. – 31 с. [Luk'yanova LD. Okislitel'nyu metabolizm i reaktivnost' nervnoy tkani v perezhivayushchikh preparatakh i v usloviyakh tselostnogo organizma. [dissertation] Moscow; 1971. 31 p. (In Russ.)]
 22. Лытаев С.А., Шангин А.Б. Физиологические механизмы действия на организм инфра- и низкочастотной вибрации // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – Т. 6. – № 2. – С. 11–14. [Lytaev SA, Shangin AB. Fiziologicheskie mekhanizmy deystviya na organizm infra- i nizkochastotnoy vibratsii. *Journal of new medical technologies*. 1999;6(2):11-14. (In Russ.)]
 23. Медицина труда рабочих виброопасных профессий в авиастроительной промышленности / под ред. В.А. Панкова, В.С. Рукавишников. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМА-ПО, 2014. – 208 с. [Meditsina truda rabochikh vibroopasnykh professiy v aviastroitel'noy promyshlennosti. Ed. by V.A. Pankov, V.S. Rukavishnikov. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMA-PO; 2014. 208 p. (In Russ.)]
 24. Мелентьев А.В., Серебряков П.В., Жеглова А.В. Влияние шума и вибрации на нервную регуляцию сердца // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 9. – С. 19–23. [Melentev AV, Serebryakov PV, Zheglova AV. Influence of noise and vibration on nervous regulation of hear. *Russian Journal of Occupational Health and*

- Industrial Ecology*. 2018;(9):19-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-9-19-23>.
25. Минасян С.М., Бахлаваджян О.Г., Саакян С.Г. Влияние общей вибрации на электрическую активность и окислительный метаболизм различных структур мозга // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1989. – № 12. – С. 22–26. [Minasyan SM, Baklavadzhyan OG, Saakyan SG. Vliyanie obshchey vibratsii na elektricheskuyu aktivnost' i okislitel'nyy metabolizm razlichnykh struktur mozga. *Gig Tr Prof Zabol*. 1989;(12): 22–26. (In Russ.)]
 26. Нестеров С.В., Скоробогатов Ю.А., Ягузинский Л.С. О специфических свойствах системы окислительного фосфорилирования митохондрий, функционирующей в режиме суперкомплекса // Биофизика. – 2014. – Т. 59. – № 6. – С. 1113–1120. [Nesterov SV, Skorobogatova YuA, Yaguzhinsky LS. Specific properties of the mitochondrial oxidative phosphorylation system operating as a supercomplex. *Biophysics*. 2014;59(6):1113-1120. (In Russ.)]
 27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического прекондиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 37–44. [Novikov VE, Levchenkova OS, Klimkina EI, Kulagin KN. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):37-44. (In Russ.)] <https://doi.org/10.7816/RCF17137-44>.
 28. Панков В.А., Катаманова Е.В., Кулешова М.В., и др. Динамика морфофункционального состояния центральной нервной системы у белых крыс при вибрационном воздействии // Медицина труда и промышленная экология — 2014. – № 4. – С. 37–44. [Pankov VA, Katamanova EV, Kuleshova MV, et al. Dynamics of morphofunctional state of central nervous system in white rates exposed to vibration. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2014;(4):37-44. (In Russ.)]
 29. Потеряева Е.Л., Амирнова Е.Л., Никифорова Н.Г. Прогнозирование формирования и течения вибрационной болезни на основе изучения генно-метаболических факторов // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 6. – С. 19–23. [Poteriaeva EL, Amirnova EL, Nikiforova NG. Forecasting the formation and course of vibration disease on basis of genetic metabolic markers study. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;(6):19-23. (In Russ.)]
 30. Рахимов Я.А., Санин М.Р., Белкин В.Ш., Этинген Л.Е. Морфология внутренних органов при действии вибрации. – Душанбе: Высшая школа, 1979. [Rahimov YaA, Sanin MR, Belkin VSh, Etingen LE. Morfologiya vnutrennikh organov pri deystvii vibratsii. Dushanbe: Vyshaya shkola; 1979. (In Russ.)]
 31. Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В., и др. К теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов: основные положения и закономерности формирования // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 4. – С. 1–6. [Rukavishnikov VS, Pankov VA, Kuleshova MV, et al. On theory of sensory conflict under exposure to physical factors: main principles and concepts of formation. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;(4):1-6. (In Russ.)]
 32. Рукавишников В.С., Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И., и др. Роль нейроаутоиммунной интеграции в патогенезе вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 1. – С. 17–20. [Rukavishnikov VS, Bodienkova GM, Kurchevenko SI, et al. Role of neuroautoimmune integration in pathogenesis of vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(1):17-20. (In Russ.)]
 33. Сааркопель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 2. – С. 6–11. [Saarkoppel' LM, Kir'yakov VA, Oshkoderov OA. Role of contemporary biomarkers in vibration disease diagnosis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(2):6-11. (In Russ.)]
 34. Саркисян С.Г., Чавушян В.А., Каменецкий В.С., и др. Влияние стимуляции гипоталамических ядер на нейроны нижнего вестибулярного ядра после длительного вибрационного воздействия и введения обогащенного пролином пептида-1 // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101. – № 5. – С. 538–549. [Sarkisyan SH, Chavushyan VA, Kamenecki VS, et al. The effects of the stimulation of hypothalamic nuclei on the inferior vestibular nucleus after long-term vibration action and administration of proline rich peptide-1. *Russian journal of physiology*. 2015;101(5):538-549. (In Russ.)]
 35. Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г. Роль процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в формировании особенностей течения вибрационной болезни в различные сроки послеконтактного периода // Справочник врача общей практики. – 2015. – № 1. – С. 25–30. [Smirnova EL, Poteryaeva EL, Nikiforova NG. Role of processes lipid peroxidation and antioxidant protection forming features of the current vibration disease in different date period post-exposure. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2015;(1):25-30. (In Russ.)]
 36. Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И., и др. Микроангио- и висцеропатии при вибрационной болезни. – Новосибирск, 2000. [Sukharevskaya TM, Efremov AV, Nepomnyashchikh GI, et al. Mikroangiо-i vistseropatii pri vibratsionnoy bolezni. Novosibirsk; 2000. (In Russ.)]
 37. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108. – № 3. – С. 83–90. [Suhorukov VS. The mitochondrial pathology and problems of pathophysiology of mental disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2008;108(3):83-90. (In Russ.)]
 38. Темнов А.В., Сирота Т.В., Кондрашова М.Н. Экспериментальная модель структурных взаимодействий митохондрий в клетке / Тезисы международной конференции «Митохондрии, клетки и активные формы кислорода»; Пуццино, 2000 г. – Пуццино, 2000. – С. 22–23. [Temnov AV, Sirota TV, Kondrashova MN. Экспериментальная модель структурных взаимодействий митохондрий в клетке / Тезисы международной конференции «Митохондрии, клетки и активные формы кислорода»; Пуццино, 2000 г. – Пуццино, 2000. – С. 22–23. (In Russ.)]

- Ehksperimental'naya model' strukturnykh vzaimodeystviy mitokhondriy v kletke / In: Proceedings of the International Conference "Mitokhondrii, kletki i aktivnyye formy kislороda"; Pushchino, 2000. Pushchino; 2000. P. 22-23. (In Russ.)]
39. Тихонова Г.И., Пиктужанская Т.Е., Горчакова Г.Ю., и др. Влияние длительности и интенсивности воздействия производственных факторов на уровни смертности шахтеров-угольщиков // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 7. – С. 16–21. [Tikhonova GI, Piktushanskaya TE, Gorchakova TYu, et al. Influence of duration and intensity of exposure to occupational hazards on mortality levels of coal miners. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(7): 16-21. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-7-16-21>.
 40. Федотчева Н.И., Кондрашова М.Н., Литвинова Е.Г., и др. Модуляция активности сукцинатдегидрогеназы ацелированием химическими и лекарственными соединениями и микробными метаболитами // Биофизика. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 933–941. [Fedotcheva NI, Kondrashova MN, Litvinova EG, Zakharchenko MV, et al. Modulation of the activity of succinate dehydrogenase by acetylation with chemical and drug compounds and microbial metabolites. *Biophysics*. 2018;63(5):933-941. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S0006302918050125>.
 41. Хазанов В.А. Роль системы окисления янтарной кислоты в энергетическом обмене головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1993. – 35 с. [Khazanov VA. Rol' sistemy okisleniya yantarnoy kisloty v energeticheskom obmene golovnogogo mozga. [dissertation] Tomsk; 1993. 35 p. (In Russ.)]
 42. Шишкина Л.Н., Климович М.А., Козлов М.В. Новый подход к анализу участия окислительных процессов в регуляции метаболизма в тканях животных // Биофизика. – 2014. – Т. 59. – № 2. – С. 308–386. [Shishkina LN, Klimovich MA, Kozlov MV. A new approach to analysis of participation of oxidative processes in regulation of metabolism in animal tissues. *Biophysics*. 2014;59(2):308-386. (In Russ.)]
 43. Якимова Н.Л., Лизарев А.В., Панков В.А., и др. Нейрофизиологические и морфологические эффекты воздействия вибрации в динамике постконтактного периода при экспериментальном моделировании // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59. – № 5. – С. 284–290. [Yakimova NL, Lizarev VA, Pankov AV, et al. Neurophysiological and morphological effects in the post-exposure vibration period during experimental modeling. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(5):284-290. (In Russ.)] <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-5-284-290>.
 44. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаятова М.О., и др. Особенности вегетативной регуляции у больных вибрационной болезнью на основе активной ортостатической пробы // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 6. – С. 11–14. [Yamshchikova AV, Fleishman AN, Gidayatova MO, et al. Features of vegetative regulation in vibration disease patients, studied on basis of active orthostatic test. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(6):11-14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-11-15>.
 45. Akopova OV, Kolchinskaya LI, Nosar VI, et al. Effect of potential-dependent potassium uptake on production of reactive oxygen species in rat brain mitochondria. *Biochemistry (Mosc)*. 2014;79(1):44-53. <https://doi.org/10.1134/S0006297914010076>.
 46. Ando H, Noguchi R, Ishitake T. Frequency dependence of hand-arm vibration on palmar sweating response. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28(5):324-327. <https://doi.org/10.5271/sjweh.681>.
 47. Barnett MH, Mathey E, Kiernan MC, Pollard JD. Axonal damage in central and peripheral nervous system inflammatory demyelinating diseases: common and divergent pathways of tissue damage. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(3):213-221. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000334>.
 48. Ben-Dov C, Hartmann B, Lundgren J, Valcarcel J. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. *J Biol Chem*. 2008;283(3):1229-1233. <https://doi.org/10.1074/jbc.R700033200>.
 49. Bovenzi M. Autonomic stimulation and cardiovascular reflex activity in the hand-arm vibration syndrome. *Kurume Med J*. 1990;37 Suppl: S85-94. https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.supplement_s85.
 50. Campbell KB, Wu Y, Kirkpatrick RD, Slinker BK. Myocardial contractile depression from high-frequency vibration is not due to increased cross-bridge breakage. *Am J Physiol*. 1998;274(4):H1141-1151. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.4.H1141>.
 51. Chastukhin DS, Borodin AV, Khodorov BI. Mathematical modeling of delayed calcium deregulation in brain neurons caused by hyperstimulation of glutamate receptors. *Biophysics*. 2014;59(2):236-247. <https://doi.org/10.1134/s0006350914020067>.
 52. Chavez JC. The Transcriptional Activator Hypoxia Inducible Factor 2 (HIF-2/EPAS-1) Regulates the Oxygen-Dependent Expression of Erythropoietin in Cortical Astrocytes. *J Neurosci*. 2006;26(37):9471-9481. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2838-06.2006>.
 53. Chernorudskiy AL, Zito E. Regulation of Calcium Homeostasis by ER Redox: A Close-Up of the ER/Mitochondria Connection. *J Mol Biol*. 2017;429(5):620-632. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.01.017>.
 54. Gasanov SE, Kim AA, Dagda RK. The Possible Role of Nonbilayer Structures in Regulating ATP Synthase Activity in Mitochondrial Membranes. *Biophysics (Oxf)*. 2016;61(4):596-600. <https://doi.org/10.1134/S0006350916040084>.
 55. Griffin MJ, Bovenzi M, Nelson CM. Dose-response patterns for vibration-induced white finger. *Occup Environ Med*. 2003;60(1):16-26. <https://doi.org/10.1136/oem.60.1.16>.
 56. Groulx I, Lee S. Oxygen-dependent ubiquitination and degradation of hypoxia-inducible factor requires nuclear-cytoplasmic trafficking of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Mol Cell Biol*. 2002;22(15):5319-5336. <https://doi.org/10.1128/mcb.22.15.5319-5336.2002>.
 57. He W, Miao FJ, Lin DC, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429(6988):188-193. <https://doi.org/10.1038/nature02488>.
 58. Hirabayashi Y, Kwon SK, Paek H, et al. ER-mitochondria tethering by PDZD8 regulates Ca²⁺ dynamics in mamma-

- lian neurons. *Science*. 2017;358(6363):623-630. <https://doi.org/10.1126/science.aan6009>.
59. Hrynevich SV, Waseem TV, Fedorovich SV. Estimation of the mitochondrial calcium pool in rat brain synaptosomes using Rhod-2 AM fluorescent dye. *Biophysics*. 2017;62(1):75-78. <https://doi.org/10.1134/s0006350917010079>.
 60. Ishitake T. Hemodynamic changes in skin microcirculation induced by vibration stress in the conscious rabbit. *Kurume Med J*. 1990;37(4):235-245. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.235>.
 61. Issever H, Aksoy C, Sabuncu H, Karan A. Vibration and its effects on the body. *Med Princ Pract*. 2003;12(1):34-38. <https://doi.org/10.1159/000068155>.
 62. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*. 2001;292(5516):464-468. <https://doi.org/10.1126/science.1059817>.
 63. Janssen PM, Schiereck P, Honda H, et al. The effect of applied mechanical vibration on two different phases of rat papillary muscle relaxation. *Pflugers Arch*. 1997;434(6):795-800. <https://doi.org/10.1007/s004240050467>.
 64. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau protein, HIF hydroxylation, and oxygen sensing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):627-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.165>.
 65. Kondo K, Kim WY, Lechpammer M, Kaelin WG, Jr. Inhibition of HIF2 α is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. *PLoS Biol*. 2003;1(3): E83. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000083>.
 66. Kondrashova MN, Gogvadze VG, Medvedev BI, Babsky AM. Succinic acid oxidation as the only energy support of intensive Ca²⁺ uptake by mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;109(2):376-381. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(82\)91731-4](https://doi.org/10.1016/0006-291x(82)91731-4).
 67. Lukyanova LD. Mitochondria Signaling in Adaptation to Hypoxia. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2014;5(4):363-381. <https://doi.org/10.1615/IntJPhysPathophys.v5.i4.90>.
 68. Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers. *Nagoya J Med Sci*. 1994;57 Suppl:19-26.
 69. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN, Vorobieva VV. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;17(4):31-42. <https://doi.org/10.17816/rcf17431-42>.
 70. Olsen N. Hyperreactivity of the central sympathetic nervous system in vibration-induced white finger. *Kurume Med J*. 1990;37 Suppl: S109-116. https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.supplement_s109.
 71. Peproelska B, Szeszeia-Dabrowska N. Occupational diseases in Poland, 2001. *Int J Occup Med Environ Health*. 2002;15(4):337-334.
 72. Perremans S, Randall JM, Allegaert L, et al. Influence of vertical vibration on heart rate of pigs. *J Anim Sci*. 1998;76(2):416-420. <https://doi.org/10.2527/1998.762416x>.
 73. Pugh CW, Tan CC, Jones RW, Ratcliffe PJ. Functional analysis of an oxygen-regulated transcriptional enhancer lying 3' to the mouse erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(23):10553-10557. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.23.10553>.
 74. Saxton JM. A review of current literature on physiological tests and soft tissue biomarkers applicable to work-related upper limb disorders. *Occup Med (Lond)*. 2000;50(2):121-130. <https://doi.org/10.1093/occmed/50.2.121>.
 75. Schodel J, Oikonomopoulos S, Ragoussis J, et al. High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood*. 2011;117(23): e207-217. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-314427>.
 76. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-5454. <https://doi.org/10.1128/mcb.12.12.5447>.
 77. Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):47-53. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00292-0](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00292-0).
 78. Shishido T, Sugimachi M, Kawaguchi O, et al. A new method to measure regional myocardial time-varying elastance using minute vibration. *Am J Physiol*. 1998;274(4):H1404-1415. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.4.H1404>.
 79. Stroka DM, Burkhardt T, Desbaillets I, et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J*. 2001;15(13):2445-2453. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0125com>.
 80. Vorobieva VV, Shabanov PD. Exposure to Whole Body Vibration Impairs the Functional Activity of the Energy Producing System in Rabbit Myocardium. *Biophysics*. 2019;64(2):251-255. <https://doi.org/10.1134/s0006350919020210>.
 81. Vorobieva VV, Shabanov PD. Tissue-Specific Peculiarities of Vibration-Induced Hypoxia in Rabbit Liver and Kidney. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(5):621-623. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04583-0>.

♦ Информация об авторах

Виктория Владимировна Воробьева — д-р мед. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru.

Ольга Сергеевна Левченкова — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Viktoriya V. Vorobieva — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru.

Ol'ga S. Levchenkova — PhD (Pharmacology), Assistant Professor, Dept. of Pharmacology Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.