

# КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОКСИИ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ВАРЬИРОВАНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК ВИБРАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

УДК 616. 127:599.325

<https://doi.org/10.7816/RCF17359-70>© **В.В. Воробьева, П.Д. Шабанов**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Клеточные механизмы формирования гипоксии в тканях экспериментальных животных на фоне варьирования характеристик вибрационного воздействия. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 59–70. <https://doi.org/10.7816/RCF17359-70>

Поступила: 04.07.2019

Одобрена: 14.08.2019

Принята: 19.09.2019

Цель работы — изучение первичных биоэнергетических механизмов формирования гипоксии в ткани миокарда экспериментальных животных в зависимости от дифференцированных физических характеристик вибрации (частоты и длительности) и их сочетания. Исследование функциональных состояний нативных митохондрий в составе гомогената ткани проводили полярографическим методом с помощью закрытого кислородного датчика гальванического типа в термостатируемой кювете объемом 1 мл в солевой среде инкубации. Метаболические состояния митохондрий миокарда экспериментальных животных моделировали *in vitro* при окислении эндогенных субстратов (до и после введения ингибиторов разных звеньев дыхательной цепи), при варьировании экзогенных энергетических субстратов (до и после введения в ячейку 2,4-ДНФ). В целях обеспечения синхронности измерений в сжатые сроки использовали неполный цикл метаболических состояний «эндогенное дыхание → покой → активность». Результаты множественного сравнения вариаций кинетических показателей выявили достоверный, но разнонаправленный эффект

частоты вибрации на скорости окисления субстратов митохондрий сердца кроликов в разных метаболических состояниях. Изменение длительности воздействия вибрации показало увеличение скорости окисления эндогенных субстратов и янтарной кислоты в состоянии покоя к 21–56-му сеансу на 17 и 24,4 % соответственно, тогда как скорость окисления глутамата уменьшалась к 56-му сеансу на 24,5 %. Сопоставление характера общей изменчивости кинетических параметров при сочетании частоты и длительности вибрации на разных уровнях варьирования показало, что именно взаимодействие факторов вносило наиболее весомый и значимый вклад в межгрупповую изменчивость скоростей окисления эндогенных и экзогенных субстратов, выявляя признаки формирования биоэнергетической гипоксии и позволяя анализировать трансформацию первичного физического явления в биологический эффект.

◆ **Ключевые слова:** вибрация; митохондрии; энергетический обмен; сердце кролика; модель вибрационно-опосредованной гипоксии; дистрофия; виброрецепция.

## CELLULAR MECHANISMS OF HYPOXIA DEVELOPMENT IN THE TISSUES OF EXPERIMENTAL ANIMALS UNDER VARYING CHARACTERISTICS OF VIBRATION EXPOSURE

© **V.V. Vorobieva, P.D. Shabanov**

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: 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. <https://doi.org/10.7816/RCF17359-70>

Received: 04.07.2019

Revised: 14.08.2019

Accepted: 19.09.2019

The aim of the work was to study the primary bioenergetic mechanisms of hypoxia formation in the myocardial tissue of experimental animals depending on the differentiated physical characteristics of vibration (frequency and duration) and their combination. The study of the functional states of native mitochondria in the composition of the tissue homogenate was carried out using the polarographic method and a galvanic-type closed-oxygen sensor

in a 1-ml thermostatic cuvette in a salt incubation medium. The metabolic states of the mitochondria of the myocardium of experimental animals were modeled *in vitro* during the oxidation of endogenous substrates (before and after the administration of inhibitors of different links of the respiratory chain), with varying exogenous energy substrates (before and after the introduction of 2,4-DNP into the cell). In order to ensure synchronism of measurements in a short

time, an incomplete cycle of metabolic states “endogenous respiration → rest → activity” was used. The results of multiple comparisons of variations in kinetic parameters revealed a reliable but multidirectional effect of the frequency of vibration on the rate of oxidation of substrates of the mitochondria of the heart of rabbits in different metabolic states. A change in the duration of exposure to vibration showed an increase in the oxidation rate of endogenous substrates and succinic acid at rest to 21–56 sessions by 17% and 24.4%, respectively, while the oxidation rate of glutamate decreased to 56 sessions by 24.5%. Comparison of the general variability of kinetic parameters with a com-

bination of frequency and duration of vibration at different levels of variation showed that it was the interaction of factors that made the most important and significant contribution to the intergroup variability of oxidation rates of endogenous and exogenous substrates, identifying signs of the formation of bioenergetic hypoxia and allowing analysis of the primary physical transformation phenomena in the biological effect.

◆ **Keywords:** vibration; mitochondria; energy metabolism; rabbit heart; vibration-type hypoxia model; dystrophy; vibroreception.

## ВВЕДЕНИЕ

Преобразование сигнала, генерируемого электромагнитным, радиационным, световым, а также вибрационно-шумовым источником, в биологический отклик происходит на нескольких уровнях «рецептирующих» систем — биофизическом, биохимическом, физиологическом и системном организменном. Традиционно изучение вибрационных воздействий происходило по пути накопления сведений о результате взаимодействия человека с вибрацией как производственным фактором с целью нормирования времени контакта, предотвращения заболеваемости и инвалидизации на фоне вибрационной болезни, которую относят к одной из ведущих профессиональных патологий как в России, так и в других индустриально развитых странах мира [10, 33, 37, 46, 53].

И сегодня поток информации клинического характера, суммирующий признаки вибрационно-обусловленных симптомов на уровне различных систем и органов, превалирует в общем объеме сведений по вибрационной патологии. Согласно клинко-эпидемиологическим данным, длительное воздействие вибрации представляет собой один из факторов риска возникновения патологии нервной, сердечно-сосудистой систем, почек и органов желудочно-кишечного тракта [14, 22, 28]. Однако ультраструктурные механизмы биологических эффектов вибрации изучены не достаточно.

Известно, что в клетках присутствуют объекты, обладающие магнитным моментом: неспаренные электроны, парамагнитные ионы, протоны, связанные с белками ионы, молекулярные группы с распределенным зарядом, суперпарамагнитные частицы, изначально взаимодействующие с энергиями, исходящими от того или иного физического фактора и представляющие собой физическую мишень в клетке. Детальное изучение механизмов первичных биофизических и биохимических эффектов вибрационного воздействия вносит определенный вклад в понимание фундаментальных закономерностей изменений биологических систем в ответ на дозированные физические факторы и позволяет определить механизмы первичной (ниже клеточного уровня) виброрецеп-

ции [1, 15]. До конца не известны зависимости между амплитудой, частотой, длительностью дозированного вибрационного воздействия в диапазоне резонансных частот и выраженностью изменений, например окислительно-восстановительных процессов в виброчувствительных органах. Исходя из этого, целью работы стало дальнейшее изучение вибрационно-опосредованных перестроек и повреждений на клеточном уровне [5–7] для детализации роли нарушения тканевой биоэнергетики в развитии вибрационно-обусловленных висцеропатий и повышения эффективности профилактики и лечения вибрационной болезни [31].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на самцах кроликов породы Шиншилла (*Oryctolagus cuniculus*, Linnaeus) массой 2,5–3 кг, в возрасте 3–4 месяцев в течение 60 минут ежедневно на протяжении 7, 21, 56 сеансов подвергавшихся действию общей вертикальной вибрации с амплитудой 0,5 мм и частотой 8 и 44 Гц с помощью промышленной установки. Некропсию животных (кроликов) осуществляли на фоне легкого эфирного наркоза методом воздушной эмболии путем введения в ушную артерию 5 мл воздуха [4]. Эксперименты выполняли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г. Минздрава СССР). После вскрытия грудной клетки животного быстро извлекали сердце и помещали в среду выделения фиксированного состава, охлажденную до 0 °С. Для имитации состава внутриклеточной среды использовали апробированные в других исследованиях сложные солевые растворы [7, 19]. Для приготовления растворов применяли следующие реактивы: сахарозу,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{KCl}$  (Реахим, Россия); трис- $\text{HCl}$  (Serva, ФРГ); субстраты окисления: натриевую соль янтарной кислоты, смесь натриевых солей глутаминовой и яблочной кислоты (глу+мал), разобщитель 2,4-динитрофенол (ДНФ) (Sigma, США); ингибиторы дыхательной цепи: амитал натрия (Serva, ФРГ) и малонат (Реахим, Россия). Методика приготовления гомогенатов тканей и измерение функциональных состояний нативных

митохондрий [19] полярографическим методом с помощью закрытого кислородного датчика гальванического типа [18] в термостатируемой кювете объемом 1 мл при постоянном перемешивании в солевой среде инкубации, уравновешенной по газовому составу с воздухом при температуре 37 °С [19, 20, 35] проводили в соответствии с рекомендациями М.Н. Кондрашовой, основанных на фундаментальных исследованиях В. Chance et al. [42, 43] и Д. Никольс [24], и подробно представленных в предыдущих работах авторов статьи [5–7].

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

При моделировании сложных биологических процессов в фармакологических исследованиях необходимо оперировать большим количеством параметров, учитывая внутригрупповые дисперсии. Только по достаточному числу измеряемых показателей возможно сопоставление взаимосвязи таких явлений, как, например, функциональная активность митохондрий в разных метаболических состояниях, степень тканеспецифичности ответа митохондрий на возмущающее воздействие [7] и вклад окисляемого субстрата в поддержание энергетического статуса, а также оценка силы внешнего физического воздействия (вибрация), преломленного через ответ митохондрий.

С помощью дисперсионного анализа для множественных сравнений и количественной оценки вариаций активности систем энергопродукции миокарда по избранным параметрам-откликам оценили диапазоны ответной изменчивости градаций энергетических состояний митохондрий миокарда при воздействии разночастотных режимов вибрационного воздействия, так как совокупность значений кинетических параметров  $V_{энд}$ ,  $V_{глу}$ ,  $V_{глу-днф}$ ,  $V_{як}$ ,  $V_{як-днф}$  выдерживала тесты на нормальность распределения по критериям Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка ( $p > 0,05$ ) [2, 29].

Степень и значимость влияния независимых контролируемых факторов общей вибрации: частоты ( $A$ ), длительности, как суммы (кумуляции эффектов) общего количества ежедневных сеансов ( $B$ ), и их взаимодействия ( $A \cdot B$ ) — оценивали по матрице полного факторного эксперимента (ПФЭ)  $2 \cdot 3$  [2]. Факторы  $A$  и  $B$  варьировали на трех уровнях. Уровни фактора  $A$ :  $A_1$  — отсутствие вибрации, частота 0 Гц,  $A_2$  — общая вибрация, 8 Гц;  $A_3$  — общая вибрация, 44 Гц. Уровни фактора  $B$ :  $B_1$  — 7 сеансов общей вибрации;  $B_2$  — 21 сеанс;  $B_3$  — 56 сеансов. На различных уровнях сочетания  $A$  и  $B$  исследовали от 5 до 10 животных. Всего по матрице полного факторного эксперимента было проведено  $n = 60$  наблюдений. Массив, подвергнутый многомерному анализу, содержал 300 экспериментальных значений кинетических показателей. Уровни варьирования экспериментальных факторов представлены в табл. 1.

При статистической обработке результатов использовали модуль ANOVA/MANOVA в STATISTICA 6,0 (Stat Soft, США) для неравного числа наблюдений в опытных точках. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением комплекса статистических программ Excel 2002, STATISTICA 6,0 с расчетом средней и ошибки средней арифметической ( $M \pm m$ ) и 95 % доверительного интервала. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью параметрического ( $t$ -критерия Стьюдента) и непараметрического (Манна–Уитни  $U$ -теста) в зависимости от типа распределения параметра, которое проверяли по тесту Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса в модуле Basic Statistics/ Tables.

### Первичные биофизические механизмы эффектов резонансных низкочастотных вибрационных воздействий

В ряду последовательных уровней или стадий преобразования сигнала вибрационного воздействия в биологический отклик изначально роль

■ Таблица 1. Параметры-отклики, количественно характеризующие влияние факторов вибрации на систему энергопродукции ткани миокарда экспериментальных животных

Фактор $A$	$A_1$ — отсутствие вибрации
	$A_2$ — общая вертикальная вибрация 8 Гц
	$A_3$ — общая вертикальная вибрация 44 Гц
Фактор $B$	$B_1$ — 7 сеансов общей вертикальной вибрации
	$B_2$ — 21 сеанс общей вертикальной вибрации
	$B_3$ — 56 сеансов общей вертикальной вибрации
Фактор $A \cdot B$	Взаимодействие фактора частоты и длительности (число сеансов) вибрации по матрице полного факторного эксперимента
Число опытных точек по дизайну полного факторного эксперимента	$p \cdot q$
Число животных на каждом сочетании факторов	$n = 5-10$
Количество опытов по матрице полного факторного эксперимента	$N = p \cdot q \cdot n = 300$ экспериментальных значений кинетических параметров

играет чисто физическая стадия. Она предшествует любому биофизическому или биохимическому механизму и во многом определяет нелинейные и спектральные свойства биологического отклика. И действительно, причиной патологических изменений в организме является, прежде всего, то обстоятельство, что порождаемая вибрацией энергия колебания оказывает повреждающее действие на органы и ткани человека и животного [38, 44, 52].

Ритм функционирования клеточных и субклеточных структур вступает во взаимодействие с механодформирующими силами, генерируемыми вибрацией, оказывая независимое повреждающее воздействие на клетки, мембраны, органеллы. Максимально отрицательным эффектом обладает частота, резонансная к частоте данной ткани или органа, так как материальная основа резонанса в биологических объектах — масса и ее упругие свойства [41, 45, 50, 55]. Результирующие векторы оказывают независимое повреждающее воздействие на клетки, мембраны, органеллы мышц и миокарда [41, 50, 55]. Доказательством этому служат результаты ряда экспериментальных работ, в которых показано, что вибрационное воздействие на изолированное сердце экспериментальных животных (собак, кроликов) формирует зоны ишемии [57], угнетает сократимость миокарда [41] и его ритмическую деятельность [54], снижает способность папиллярных мышц к релаксации [47].

Порождая гидродинамические силы, вибрация вызывает колебания центрального и периферического внутрисосудистого давления, изменяющие кровенаполнение, периферический крово- и лимфоток, выброс миокарда. Вследствие этого наблюдаются значительные изменения ультраструктуры клеток мышечного слоя артерий, деградация нейрогуморальной регуляции их тонуса [25], перестройка базальных мембран сосудов, ведущая к уплотнению и разрастанию периваскулярной соединительной ткани, нарушению сосудисто-тромбоцитарного звена гомеостаза. Между вибрационно-опосредованными мембранопатиями, активацией системы перекисного окисления липидов, торможением антиоксидантной системы [15] и состоянием сосудов при вибрационной болезни существуют тесные взаимообратные связи, формирующие системные микроангиопатии. Совокупность патологических воздействий ведет к капиллярно-трофической недостаточности органов и тканей и их дистрофическим изменениям, то есть висцеропатиям. Выраженность подобных изменений может достигать до степени деструктуризации и паранекроза, объективно отражаемыми такими тканевыми биомаркерами, как, например, протеогликианы, сульфатированные гликозаминогликаны, эндогенный белок S-100 B [15, 45, 50, 55].

Как известно, функциональное состояние митохондрий определяет интенсивность процессов сааногенеза и развитие патологических сдвигов в ор-

ганизме человека и экспериментальных животных. Митохондрии чувствительны ко многим воздействиям, и в ответ на стрессирующие воздействия, гипоксию в частности, происходит функциональная перестройка системы окислительного фосфорилирования в режим суперкомплекса [17, 26, 34, 49]. В режиме суперкомплекса митохондриальная динамика характеризуется увеличением объема мембранного пространства и конфигурации крист, изменением взаимного расположения липидной и белковой составляющих в мембране митохондрий, нарушением слияния и деления митохондрий, осуществляемого с помощью митофузинов (изоформы Mfn1 Mfn2), OPA1 (от англ. optic atrophy), и DRP1 (от англ. dynamin-related protein) [27]. Определенную роль играет стрессовая активация апоптоза [27]. В ответ на вибрационное воздействие также наблюдается изменение формы и размеров митохондрий, нарушение межмитохондриальных связей [28].

Вибрационное воздействие ведет к целому ряду биохимических нарушений, негативно влияющих на систему гомеостаза: стимулируется  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецептор-аденилазный комплекс, ключевые ферменты гликолиза, гликогенолиза, липолиза. Нарушается углеводно-энергетический обмен миокарда, накапливаются промежуточные недоокисленные продукты обмена: пировиноградная, молочная,  $\alpha$ -кетоглутаровая кислоты, изменяются уровни общего и остаточного азота, креатина и креатинина [31], гистохимическая активность окислительно-восстановительных ферментов [12].

Помимо прямого повреждающего действия и опосредованного, через активизацию прооксидантной системы [9, 15, 25, 31, 36], в основе вибрационно-опосредованных изменений лежат нейрогуморальные [31] и нейрорефлекторные нарушения [21, 25, 40], также ведущие к развитию гипоксии [5–7, 15] и представляющие собой результат взаимодействия как биофизических, так и биохимических патологических механизмов в рамках развертывания общего адаптационного синдрома.

### **Зависимость параметров функциональных состояний нативных митохондрий от факторов вибрации и их взаимодействия**

*Зависимость параметров функциональных состояний нативных митохондрий от частоты вибрации.* В ранее опубликованных работах было выявлено, что скорость окисления эндогенных энергетических субстратов нативными митохондриями миокарда и чувствительность эндогенного дыхания к ингибиторам явились параметрами отклика на действие независимых контролируемых факторов общей вибрации (длительности и частоты) [7]. На разных уровнях варьирования и в разных сочетаниях факторы влияли на соотношение активности FAD- и NAD-зависимых звеньев дыхательной цепи. Варьирование фактора A на трех уровнях вызывало разнонаправленные

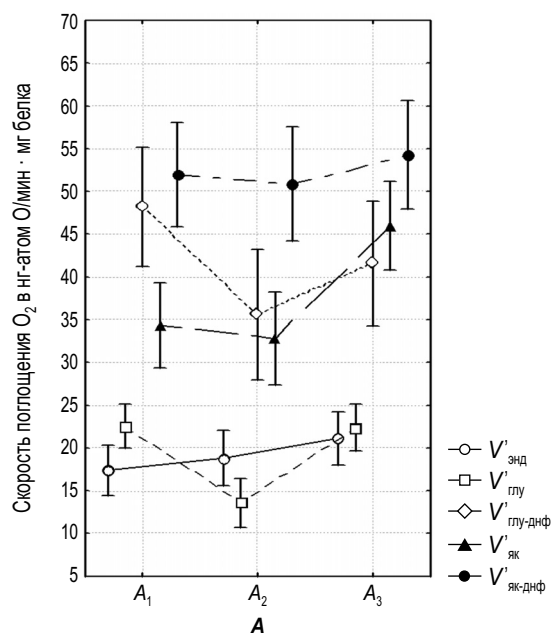
и значимые эффекты на окисление энергетических субстратов митохондрий сердца кроликов (рис. 1).

С увеличением частоты общей вибрации равномерно, монотонно и достоверно возрастала только скорость окисления эндогенных субстратов (на 24,8 % при 44 Гц). Окисление экзогенных субстратов (янтарной и глутаминовой кислоты) в состоянии покоя и функциональной активности не проявляло прямой зависимости от фактора А (частоты вибрации), но характеризовалось достоверными различиями при межгрупповых сравнениях. В частности,  $V_{\text{глу}}$  уменьшалась при 8 Гц на 40 %, при 44 Гц — не отличалась от контроля;  $V_{\text{як}}$  при 8 Гц не отличалась от контроля, но существенно, на 40 %, возрастала на фоне более высокочастотного вибрационного воздействия (44 Гц). Скорость  $V_{\text{як-днф}}$  на разных частотах не претерпевала достоверных частотозависимых изменений, преобладая над окислением глутамата в активном состоянии, тогда как  $V_{\text{глу-днф}}$  при 8 Гц достоверно уменьшалась на 29,5 % и мало отличалась от контроля при 44 Гц.

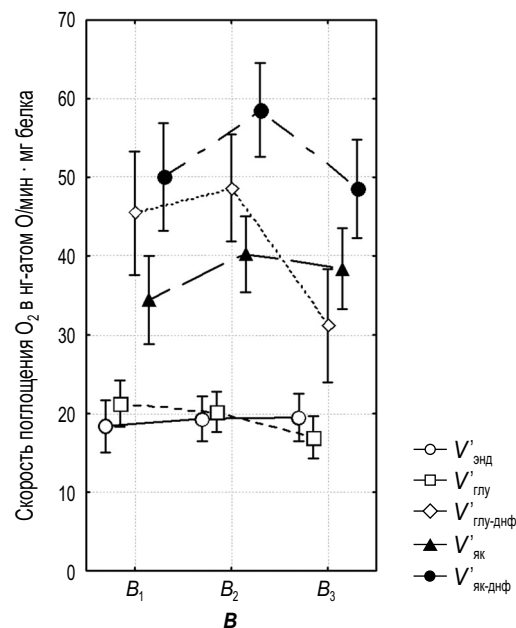
Таким образом, результаты множественного сравнения вариаций кинетических показателей выявили высокодостоверный, но разнонаправленный эффект частоты вибрации на скорость окисления субстратов митохондрий сердца кроликов в разных метаболических состояниях. Сукцинат- и глутаматоксидазная активность митохондрий в состоянии покоя весомо и достоверно откликнулась на частотный фактор физи-

ческого воздействия. Отклики эндогенного дыхания и окисления субстратов в условиях максимальной функциональной нагрузки были не столь контрастны по сравнению с контрольными группами. Подтверждением этому послужило отсутствие достоверных межгрупповых различий по соответствующим признакам согласно тесту множественных сравнений.

*Зависимость параметров функциональных состояний нативных митохондрий от длительности вибрации.* Варьирование длительности воздействия вибрации (В) на трех уровнях, в зависимости от количества сеансов вибрации, означало, что в эксперименте поэтапно, направленно и контролируемо суммировали (накапливали) эффекты вибрации на уровне функционирования систем энергопродукции миокарда в течение 7, 21 и 56 сеансов (рис. 2). В этих условиях скорости окисления эндогенных субстратов и янтарной кислоты в состоянии покоя ( $V_{\text{энд}}$  и  $V_{\text{як}}$ ) увеличивались по сравнению с контролем к 21–56-му сеансу на 17 и 24,4 % соответственно, тогда как скорость окисления глутамата ( $V_{\text{глу}}$ ) уменьшалась к 56-му сеансу на 24,5 %. При окислении экзогенных субстратов в активном состоянии (после добавки 2,4-ДНФ) наблюдалось возрастание темпов дыхания к 21-му сеансу, но в дальнейшем отмечался возврат к уровню контроля во время дыхания на сукцинате ( $V_{\text{як-днф}}$ ) и значительное снижение  $V_{\text{глу-днф}}$  (на 35,6 %) к 56-му сеансу. Через 56 сеансов вибрации активное дыхание на сукцинате возвраща-



**Рис. 1.** Изменчивость значений кинетических параметров функциональной активности нативных митохондрий миокарда кроликов на разных уровнях фактора А. Средние значения абсолютных скоростей дыхания приведены с указанием 95 % доверительных интервалов. Значимость различий между средними по LSD-тесту для множественных сравнений составила: для  $V_{\text{энд}}$  - A<sub>1</sub> и A<sub>3</sub>  $p = 0,043$ ; для  $V_{\text{глу}}$  - A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>  $p = 0,000...$ , A<sub>2</sub> и A<sub>3</sub>  $p = 0,000...$ ;  $V_{\text{глу-днф}}$  - A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>  $p = 0,0076$ ;  $V_{\text{як}}$  - A<sub>1</sub> и A<sub>3</sub>  $p = 0,00025$ , A<sub>2</sub> и A<sub>3</sub>  $p = 0,000176$



**Рис. 2.** Изменчивость значений кинетических параметров функциональной активности нативных митохондрий миокарда кроликов на разных уровнях фактора В. Средние значения абсолютных скоростей дыхания приведены с указанием 95 % доверительных интервалов. Значимость различий между средними по LSD-тесту для множественных сравнений составила:  $V_{\text{глу}}$  - B<sub>1</sub> и B<sub>3</sub>  $p = 0,0289$ , B<sub>2</sub> и B<sub>3</sub>  $p = 0,034$ ;  $V_{\text{глу-днф}}$  - B<sub>1</sub> и B<sub>3</sub>  $p = 0,0071$ , B<sub>2</sub> и B<sub>3</sub>  $p = 0,0013$ ;  $V_{\text{як}}$  - B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub>  $p = 0,027$ ;  $V_{\text{як-днф}}$  - B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub>  $p = 0,042$ , B<sub>2</sub> и B<sub>3</sub>  $p = 0,012$

лось к исходному уровню (в контроле оно составляло  $51,9 + 4,5$  нг-атом  $O \text{ мин}^{-1} \text{ мг}^{-1}$ ), а на глутамате явно угнеталось.

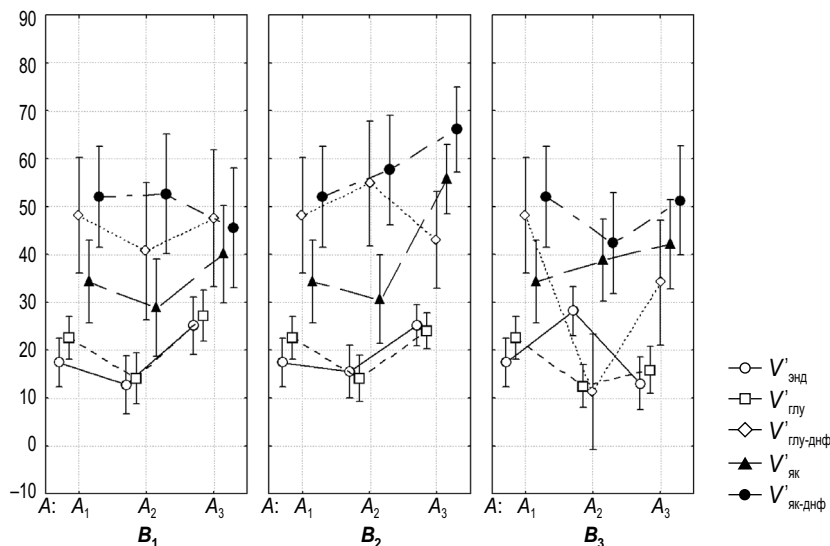
Согласно данным, полученным с помощью ингибиторного анализа [5, 7], в эти сроки вибрационного воздействия многократно возрастала чувствительность эндогенного дыхания к малонату и снижалась чувствительность к амиталу, что обусловлено активизацией FAD-зависимого звена дыхательной цепи кардиомиоцитов и увеличением вклада в эндогенное дыхание окисления эндогенной янтарной кислоты, а также угнетением NAD-зависимого звена. Более выраженное уменьшение темпов окисления экзогенного глутамата на двух уровнях градации энергетических состояний митохондрий (покоя и функциональной активности) не только подтверждало торможение переноса электронов на NAD-зависимом участке дыхательной цепи, но и указывало на развитие глубоких нарушений в системах сопряженности окисления, фосфорилирования и преобразования энергии клетки в разные формы [32].

Согласно имеющимся в литературе данным, при непродолжительных воздействиях вибрации активизируются адаптивные энергетические механизмы, улучшается кислородное снабжение тканей; повышается адаптивный резерв организма, усиливаются процессы саногенеза, аналогично тому, что выявлено, например, для светового излучения ближнего инфракрасного диапазона [35]. Согласно теории о глобальной инвариации [51], основные частоты собственных колебаний широкого класса процессов (около 100 Гц) возбуждают в клетке оптимальные гармоничные колебания, индуцирующие адаптивный ответ в виде антиканцерогенного, противовоспалительного, биостимулирующего

и других эффектов [11]. Однако при длительном воздействии вибрации естественные механизмы адаптации и процессы саногенеза истощаются, ослабляется противостояние процессам повреждения и развивается вибрационно-опосредованная патология [12, 13, 16, 28], что подтверждается при дифференцированном анализе зависимости параметров функциональных состояний митохондрий от длительности вибрации.

*Зависимость показателей функциональных состояний нативных митохондрий от взаимодействия параметров вибрации (длительности и частоты).* Зависимость скоростей окисления экзогенных субстратов в разных энергетических состояниях митохондрий от суммы эффектов частоты и длительности вибрации имела разнонаправленный и нелинейный характер. Соотношение интервальных оценок кинетических параметров и нелинейный характер их изменчивости на разных уровнях факторов *A* и *B* указывали на специфику тканевого ответа систем энергопродукции кардиомиоцитов при варьировании характеристик вибрации. Это подтверждалось высокой значимостью межгрупповых различий при множественных сравнениях параметров по критерию LSD [2, 29] и указывало на развитие глубоких нарушений в системе энергопродукции ткани миокарда, которые затрагивали не только кинетику процессов окисления (показатели дыхания в состоянии покоя), но и наработку и расходование энергетических эквивалентов (состояние активности).

При сопоставлении характера общей изменчивости кинетических параметров, обусловленной дифференцированным влиянием факторов *A* и *B* (см. рис. 1 и 2) и влиянием сочетания факторов *A · B* на разных уровнях (рис. 3), стало



**Рис. 3.** Значения кинетических параметров активности митохондрий миокарда кроликов при сочетаниях факторов  $A \cdot B$  на различных уровнях варьирования. Средние значения абсолютных скоростей дыхания приведены с указанием 95 % доверительных интервалов. Значимость различий между средними по LSD-тесту для множественных сравнений составила: для  $V'_{\text{энд}}$  -  $A_1$  и  $A_3$   $p = 0,043$ ; для  $V'_{\text{глу}}$  -  $A_1$  и  $A_2$   $p = 0,000\dots$ ,  $A_2$  и  $A_3$   $p = 0,000\dots$ ;  $V'_{\text{глу-днф}}$  -  $A_1$  и  $A_2$   $p = 0,0076$ ;  $V'_{\text{як}}$  -  $A_1$  и  $A_3$   $p = 0,00025$ ,  $A_2$  и  $A_3$   $p = 0,000176$ . Значимость различий между средними по LSD-тесту для множественных сравнений составила:  $V'_{\text{глу}}$  -  $B_1$  и  $B_3$   $p = 0,0289$ ,  $B_2$  и  $B_3$   $p = 0,034$ ;  $V'_{\text{глу-днф}}$  -  $B_1$  и  $B_3$   $p = 0,0071$ ,  $B_2$  и  $B_3$   $p = 0,0013$ ;  $V'_{\text{як}}$  -  $B_1$  и  $B_2$   $p = 0,027$ ;  $V'_{\text{як-днф}}$  -  $B_1$  и  $B_2$   $p = 0,042$ ,  $B_2$  и  $B_3$   $p = 0,012$

очевидным, что именно взаимодействие факторов вносило наиболее весомый и значимый вклад в межгрупповую изменчивость скоростей окисления эндогенных и экзогенных субстратов.

Действительно, через семь сеансов при 8 Гц наблюдалось достоверное уменьшение скорости окисления глутамата (на 37,7 % по сравнению с контролем), при 44 Гц — увеличение скоростей окисления глутамата в состоянии покоя и эндогенных субстратов (на 96 % по сравнению с частотой 8 Гц). Абсолютные скорости окисления экзогенных субстратов в других энергетических состояниях на уровне суммации этих воздействий колебались менее значительно.

При кумуляции эффектов вибрационного воздействия в течение 21 сеанса изменчивость темпов окисления эндогенных субстратов и глутамата в состоянии покоя при 8 и 44 Гц практически не отличалась от изменчивости после семи сеансов, а активное окисление — незначительно снижалось. Окисление янтарной кислоты в обоих метаболических состояниях (покоя и активности) возрастало с увеличением частоты на 62,4 и 27 % соответственно.

Окисление глутамата при более длительном воздействии вибрации в течение 56 сеансов на 8 Гц в состоянии покоя уменьшилось по сравнению с контролем почти в 1,8 раза, а при функциональной активности — в 4,26 раза. Наряду с этим окисление эндогенных субстратов увеличилось на 62 %. Однако в эти же сроки на 44 Гц скорость окисления глутамата

в активном энергетическом состоянии уменьшилась, а темпы окисления янтарной кислоты в состоянии покоя и активности нагрузки увеличились по сравнению с 8 Гц. Таким образом, по мере суммации вибрационно-опосредованных эффектов на уровне дыхательной цепи митохондрий сердца, окисление экзогенной янтарной кислоты в состоянии покоя и функциональной нагрузки усиливалось по мере накопления сеансов высокочастотной вибрацией (по сравнению с глутаматом), однако на 56-й день и на этом субстрате проявлялась тенденция к торможению.

Сравнительный анализ абсолютных скоростей окисления экзогенных субстратов также показывал, что при взаимодействии факторов  $A \cdot B$  активность и устойчивость FAD-зависимого участка дыхательной цепи, отвечающего за утилизацию экзогенной янтарной кислоты, более выражена, чем NAD-зависимого. Подтверждением многогранности перестроек в системе энергопродукции сердца при действии общей вибрации стали результаты множественных сравнений по LSD-тесту показателей скоростей дыхания митохондрий в разных энергетических состояниях между группами животных на фиксированных сочетаниях уровней  $A \cdot B$  (см. табл. 2). Наибольшее количество межгрупповых достоверных различий было присуще показателям  $V_{энд}$  и  $V_{глу}$ , тогда как по позициям других показателей ( $V_{глу-днф}$ ,  $V_{як}$ ,  $V_{як-днф}$ ) достоверные межгрупповые различия встречались в 2–3 раза реже. Очевидно, что многообразие эффектов ви-

■ Таблица 2. Уровни значимости ( $p$ ) межгрупповых различий кинетических параметров активности нативных митохондрий сердца кроликов на разных уровнях сочетания факторов вибрации  $A$  и  $B$  (согласно данным множественных сравнений по LSD-тесту)

$V_{энд}$	$V_{глу}$	$V_{глу-днф}$	$V_{як}$	$V_{як-днф}$
$K/A_2 - B_3$ , $p = 0,043$	$K/A_2 - B_1$ , $p = 0,018$	$K/A_2 - B_3$ , $p = 0,00007$	$K/A_3 - B_2$ , $p = 0,00036$	$K/A_3 - B_2$ , $p = 0,045$
$K/A_3 - B_2$ , $p = 0,023$	$K/A_2 - B_2$ , $p = 0,013$	$A_2 - B_1/A_2 - B_3$ , $p = 0,0028$	$A_2 - B_1/A_3 - B_2$ , $p = 0,000073$	$A_2 - B_3/A_3 - B_2$ , $p = 0,0011$
$A_2 - B_1/A_2 - B_3$ , $p = 0,000284$	$K/A_2 - B_3$ , $p = 0,0026$	$A_2 - B_2/A_2 - B_3$ , $p = 0,00001$	$A_3 - B_2/A_2 - B_2$ , $p = 0,000084$	$A_3 - B_1/A_3 - B_2$ , $p = 0,0095$
$A_2 - B_1/A_3 - B_1$ , $p = 0,0057$	$K/A_3 - B_3$ , $p = 0,049$	$A_2 - B_3/A_3 - B_3$ , $p = 0,029$	$A_3 - B_2/A_2 - B_3$ , $p = 0,0039$	–
$A_2 - B_1/A_3 - B_2$ , $p = 0,0015$	$A_2 - B_1/A_3 - B_1$ , $p = 0,001$	–	$A_3 - B_2/A_2 - B_1$ , $p = 0,0148$	–
$A_2 - B_2/A_2 - B_3$ , $p = 0,0014$	$A_3 - B_2/A_2 - B_1$ , $p = 0,0035$	–	$A_3 - B_2/A_2 - B_3$ , $p = 0,0244$	–
$A_2 - B_2/A_3 - B_1$ , $p = 0,0229$	$A_2 - B_2/A_3 - B_1$ , $p = 0,00061$	–	–	–
$A_2 - B_2/A_3 - B_2$ , $p = 0,00765$	$A_2 - B_2/A_3 - B_2$ , $p = 0,0021$	–	–	–
$A_2 - B_3/A_3 - B_3$ , $p = 0,000196$	$A_2 - B_3/A_3 - B_1$ , $p = 0,0001$	–	–	–
$A_3 - B_1/A_3 - B_2$ , $p = 0,0005$	$A_2 - B_3/A_3 - B_2$ , $p = 0,00025$	–	–	–
$A_3 - B_2/A_3 - B_3$ , $p = 0,00108$	$A_3 - B_1/A_3 - B_3$ , $p = 0,0027$	–	–	–
$A_3 - B_3/A_3 - B_1$ , $p = 0,005$	$A_3 - B_2/A_3 - B_3$ , $p = 0,01$	–	–	–

Примечание: К — группы контроля со значениями нулевой частоты вибрации.

брации на уровне функционирования систем энергопродукции сердца проявлялось ярче при анализе сочетания факторов, чем при их дифференцированной оценке, поскольку, с физической точки зрения, количество передаваемой энергии от механических колебаний зависит от соотношения амплитуды, частоты, длительности вибрации и площади соприкосновения с вибрирующей поверхностью [21]. Поэтому при интегральном рассмотрении сочетаний исследованных вибрационных параметров возможна их количественная энергетическая оценка в виде рассчитанной дозы воздействия, направленного на целостный организм, а следовательно, и систему энергопродукции тканей. В сравнительном анализе абсолютных значений скоростей окисления субстратов в разных энергетических состояниях митохондрий с использованием интервальных (на уровне 95 % доверительного интервала) оценок, в многообразии межгрупповых различий глутаматзависимого и мнимой консервативности дисперсий сукцинатзависимого дыхания проявилась более высокая адаптивная роль FAD-зависимого звена дыхательной цепи миокарда при суммировании эффектов вибрации. Это отражалось в большей устойчивости сукцинатзависимого дыхания митохондрий кардиомиоцитов. Активизация окисления глутамата при некоторых сочетаниях взаимодействующих факторов вибрации, скорее всего, является следствием дополнительного вклада эндогенной янтарной кислоты, образующейся из этого субстрата вследствие реакции переаминирования. Этот путь, как правило, реализуется при энергодефицитных состояниях путем включения быстрого метаболического кластера через аспартат-аминотрансферазный челнок [3, 6].

Вероятно, наблюдаемая в наших экспериментах небольшая (по сравнению с 8 Гц) активизация окисления глутамата на 44 Гц при суммации эффектов вибрации в течение 7–21 сеансов обусловлена постепенным нарастанием вклада окисления эндогенной янтарной кислоты, образующейся при переаминировании глутамата. Свидетельство этому — значительное усиление чувствительности эндогенного дыхания к малонату, обнаруженное в митохондриях миокарда кроликов в эти же сроки длительного воздействия вибрации на высокой частоте [5, 7].

Частота вибрации (фактор  $A$ ) на высоком уровне достоверности ( $p < 0,001$ ) определяла вариацию скорости окисления экзогенных субстратов  $V_{\text{як}}$  и  $V_{\text{глу}}$  в состоянии покоя. Взаимодействие факторов  $A$  и  $B$  оказалось весомым источником изменчивости для  $V_{\text{энд}}$  и  $V_{\text{глу-днф}}$ . Наряду с этим изменчивость показателей субстратного дыхания митохондрий в состоянии максимальной функциональной нагрузки ( $V_{\text{глу-днф}}$  и  $V_{\text{як-днф}}$ ) достоверно ( $p < 0,05$ ) в большей степени была подвержена влиянию длительности вибрации (фактор  $B$ ), но не частоты. Системы энергопродукции миокарда, находясь в состоянии покоя, в наибольшей степени откликнулись на влияние частотного фактора, тогда как изменчивость состояния функциональной активности мито-

хондрий чаще всего представлялась как обобщенный отклик на кумуляцию эффектов вибрации. Величина вклада контролируемых факторов общей вибрации (с учетом их взаимодействия) в дисперсию кинетических параметров-откликов при формальном анализе уступала вкладу неконтролируемых.

Результирующая наиболее значимого ( $p < 0,05$ ) и весомого фактора вибрационного влияния на скорости эндогенного дыхания ( $V_{\text{энд}}$ ), субстратного дыхания на глутамате и янтарной кислоте ( $V_{\text{глу}}$ ,  $V_{\text{як}}$ ) обсуждалась в статье, посвященной тканеспецифическим особенностям энергетического обмена сердца, печени и почки экспериментальных животных (кролики) [7]. Дальнейший анализ совокупности контролируемых факторов общей вибрации на изменчивость параметров-откликов позволил оценить не только изменения со стороны эндогенного дыхания и окисления глутамата и сукцината в состоянии покоя ( $V_{\text{глу}}$ ,  $V_{\text{як}}$ ), но и максимальной функциональной нагрузки ( $V_{\text{глу-днф}}$ ,  $V_{\text{як-днф}}$ ) (см. табл. 2).

Обобщенный результат дисперсионного анализа стал отражением способности экзогенного сукцината оказывать мощное энергизирующее действие на митохондрии и, тем самым, «поглощать» часть изменчивости, обусловленной различиями между животными. Вероятно, регулирующее действие сукцината проявлялось *in vitro* таким образом, что его следует интерпретировать как частичное нивелирование экзогенным субстратом дизрегуляторных эффектов вибрации на уровне функционирования системы энергопродукции.

Таким образом, при суммации вибрационно-опосредованных эффектов на системы энергопродукции кардиомиоцитов выявлены признаки формирования митохондриальной дисфункции по I–II типу биоэнергетической гипоксии, содержащие элементы торможения окислительных и энергопродуцирующих функций NAD-зависимого участка дыхательной цепи (первый ферментно-субстратный комплекс) [3, 48, 49]. Окисление экзогенной янтарной кислоты митохондриями миокарда в состоянии покоя или максимальной функциональной нагрузки на исследуемых этапах суммации эффектов общей вибрации, как правило, превалировало над глутаматным. На фоне усиления вибрационного воздействия процессы утилизации янтарной кислоты характеризовались большей устойчивостью и интенсивностью, что свидетельствовало о главенствующей адаптивной роли FAD-зависимого участка дыхательной цепи митохондрий.

Факторы  $A$  (частота) и  $B$  (длительность) общей вибрации и их сочетания на разных уровнях  $A \cdot B$  оказались значимыми и информативными источниками вариации кинетических параметров биоэнергетики миокарда кроликов. Межгрупповые различия скоростей окисления экзогенных субстратов (обусловленные влиянием факторов вибрации) колебались в пределах от 10–15 до 42 %. Соотношение влияния контролируемых и неконтролируемых факто-



ров в процессе суммирования эффектов вибрации, по данным дисперсионного анализа, отражало сложный нелинейный характер отклика кардиомиоцитов на уровне систем энергопродукции. Очевидно, что в используемой модели определенную роль играют неучтенные факторы, как со стороны источника вибрации, так и со стороны «биологической мишени», а изменения параметров могут носить характер «квантовых» (скачкообразных) переходов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фундаментальные исследования последних десятилетий показали, что митохондрии не только являются основным продуцентом энергетических эквивалентов в клетках, но и, играя важную регуляторную и объединяющую роль, обеспечивают динамическое равновесие между различными путями метаболизма. Митохондриальные дисфункции представляются одними из ведущих элементов в иерархии звеньев патогенеза многих заболеваний и патологических синдромов [3, 5, 7, 20].

Представленные результаты анализа механизмов формирования биоэнергетической гипоксии на фоне варьирования факторов вибрационного воздействия подтверждают универсальный характер изменений на уровне дыхательной цепи различных тканей экспериментальных животных [7]. На фоне общей и локальной вибрации происходили качественно однотипные процессы, в которых развивающаяся в тканях гипоксия запускает систему переключения режимов дыхания и гликолиза. При снижении концентрации кислорода в клетке (менее 30 мкМ) по мере затруднения переноса электронов на участке NADH-КоQ и начала роста восстановленного NADH наблюдается подавление работы малат-аспартатного шунта; дефицит альфа-кетоглутарата и аспартата способствуют реализации молекулярных механизмов адаптации клетки к стрессу через специфический белковый фактор, индуцируемый при гипоксии HIF-1 (hypoxia inducible factor) [56, 58]. Фактор HIF-1 $\alpha$ , идентифицированный в сердце, транслоцируется в ядро, и начинается экспрессия широкого спектра HIF-1-зависимых генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков [8, 39]. Активирующийся в условиях гипоксического стресса каскад IF1 OPA1 стабилизирует структуру и активность димера АТФ-синтетазы F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>, и митохондрии начинают функционировать в режиме суперкомплекса [3, 26, 27]. Ингибирование NADH-оксидазного звена сопровождается перестройкой дыхательной цепи, однако флавопротеиды (ФАД · Н) и цитохромный участок сохраняют окисленность и способны работать при потенциале полувосстановления субстратных пар, близком к 0V, что обеспечивает преимущественный метаболизм эндогенной янтарной кислоты на уровне II фермент-субстратного (сукцинат-зависимого) комплекса. Преобладание малонатчувствительного дыхания при суммировании вибра-

ционных воздействий имело универсальный характер и поддавалось адекватной количественной оценке как при множественном сравнении средних значений показателей, так и при дисперсионном анализе влияния градаций факторов вибрации на параметры тканевой биоэнергетики миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бинги В.Н. Первичный физический механизм биологических эффектов слабых магнитных полей // Биофизика. – 2016. – Т. 61. – № 1. – С. 201–208. [Binhi VN. Primary physical mechanism of the biological effects of weak magnetic fields. *Biophysica*. 2016;61(1):170-176. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S000635091601005X>.
2. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере (для профессионалов). 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с. [Borovikov V. Statistica. Iskusstvo analiza dannyh na komp'yutere (dlya professionalov). 2<sup>nd</sup> ed. Saint Petersburg: Piter; 2003. 688 p. (In Russ.)]
3. 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. *Biophysica*. 2018;63(2):237-240. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350918020252>.
4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.А., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с. [Volchegorskij IA, Dolgushin II, Kolesnikov OA, Cejlikman VE. Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya ocenka adaptivnyh reakcij organizma. Chelyabinsk: Izd-vo ChGPU; 2000. 167 p. (In Russ.)]
5. 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. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;147(6):768-771. (In Russ.)]
6. 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.)]
7. 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>.
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. Гришина Е.В., Хаустова Я.В., Васильева А.А., Маевский Е.И. Возрастные особенности влияния сукцината на индуцированное перекисное окисление липидов митохондрий печени крыс // Биофизика. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 708–715. [Grishina EV, Khaustova YV, Vasilieva AA, Maevsky EI. Age-related peculiarities of succinate effect on induced lipid peroxidation in rat liver mitochondria. *Biophysics*. 2015;60(4):581-587. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350915040119>.
  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. *Med Tr Prom Ekol*. 2018;(4):10-13. (In Russ.)]
  11. Заичкина С.И., Розанова О.М., Дюкина А.Р., и др. Влияние низкоинтенсивного красного и ближнего инфракрасного излучений на уровень продукции активных форм кислорода, генетический аппарат и скорость роста перевиваемой опухоли у мышей *in vivo* // Биофизика. – 2013. – Т. 58. – № 5. – С. 897–903. [Zaichkina SI, Rozanova OM, Dyukina AR, et al. Influence of low-dose-rate red and near-infrared radiations on the level of reactive oxygen species, the genetic apparatus and the tumor growth in mice *in vivo*. *Biophysics*. 2013;58(5):712-717. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350913050199>.
  12. 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, Zherebickiy VA. Izmeneniya struktury neyronov i aktivnosti nekotorykh okislitel'no-vosstanovitel'nykh fermentov v mozzhechke pri nepreryvnom dlitel'nom dejstvii obshchej nizkochastotnoj vibracii. *Arkhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii*. 1991;(2):9-15. (In Russ.)]
  13. 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. [Kartapol'tseva NV, Katamanova EV, Rusanova DV. Features of nervous system involvement under stress influence by occupational physical factors. *Med Tr Prom Ekol*. 2007;(6):43-47. (In Russ.)]
  14. Карецкая Т.Д., Пфаф М.А., Чернов О.Е. Профессиональные заболевания на железнодорожном транспорте // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 1. – С. 1–5. [Karetskaya TD, Pfaf VF, Chernov OT. Occupational diseases on railway transport. *Med Tr Prom Ekol*. 2015;(1):1-5. (In Russ.)]
  15. 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). *Med Tr Prom Ekol*. 2010;(12):22-27. (In Russ.)]
  16. 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. *Med Tr Prom Ekol*. 2007;(10):26-31. (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.)]. <https://doi.org/10.1134/S00063509160401X>.
  18. Кондрашова М.Н. Аппаратура и порядок работы при полярографическом измерении дыхания митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. – М.: Наука, 1973. – 280 с. [Kondrashova MN. Apparatura i poriyadok raboty pri polyarograficheskom izmerenii dyhaniya mitohondrij. Rukovodstvo po izucheniyu biologicheskogo okisleniya polyarograficheskim metodom. Moscow: Nauka; 1973. 280 p. (In Russ.)]
  19. Кондрашова М.Н., Сирота Т.В., Темнова А.В., и др. Обратимая организация митохондрий в ассоциаты как фактор регуляции дыхания // Биохимия. – 1997. – Т. 62. – № 2. – С. 154–163. [Kondrashova MN, Sirota TV, Temnova AV, et al. Obratimaya organizaciya mitohondrij v associaty kak faktor regulyacii dyhaniya. *Biokhimiya*. 1997;62(2):154-163. (In Russ.)]
  20. Крехова К.Е., Векшин Н.Л. Ряд свойств протомитохондрий из печени крысы // Биофизика. – 2018. – Т. 63. – № 2. – С. 265–269. [Krekhova KE, Vekshin NL. A number of properties of proto-mitochondria from rat liver. *Biophysics*. 2018;63(2):183-186. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006302918050125>.
  21. 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 dejstviya na organizm infra- i nizkochastotnoj vibracii. *Journal of new medical technologies*. 1999;6(2):11-14. (In Russ.)]
  22. Панков В.А., и др. Медицина труда рабочих виброопасных профессий в авиастроительной промышленно-

- сти / Под ред. В.А. Панкова, В.С. Рукавишников. – Иркутск: ИГМАПО, 2013. – 207 с. [Pankov VA, et al. *Medicina truda rabochih vibroopasnyh professij v aviastroitel'noj promyshlennosti*. Ed. by V.A. Pankov, V.S. Rukavishnikov. Irkutsk: IGMAPO; 2013. 207 p. (In Russ.)]
23. 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 heart. *Med Tr Prom Ekol*. 2018;(9):19-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-9-19-23>.
  24. Николс Д.Д. Биоэнергетика: введение в хемиосмотическую теорию / Пер. с англ. Б.В. Черняка. – М.: Мир, 1985. – 190 с. [Nikols DD. *Bioenergetics*. Translated from English B.V. Chernyak. Moscow: Mir; 1985. 190 p. (In Russ.)]
  25. Новиков В.В., Яблокова Е.В., Фесенко Е.Е. Влияние слабых магнитных полей на продукцию активных форм кислорода в нейтрофилах // Биофизика. – 2016. – Т. 61. – № 6. – С. 1159–1163. [Novikov VV, Yablokova EV, Fesenko EE. The effect of weak magnetic fields on the production of reactive oxygen species in neutrophils. *Biophysics*. 2016;61(6):959-962. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350916060208>.
  26. Нестеров С.В., Скоробогатов Ю.А., Ягужинский Л.С. О специфических свойствах системы окислительного фосфорилирования митохондрий, функционирующей в режиме суперкомплекса // Биофизика. – 2014. – Т. 59. – № 6. – С. 1113–1120. [Nesterov SV, Skorobogatova YA, Yaguzhinsky LS. Specific properties of the mitochondrial oxidative phosphorylation system operating as a supercomplex. *Biophysics*. 2014;59(6):904-909. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350914060141>.
  27. Патрушев М.В., Мазунин И.О., Виноградова Е.Н., Каменский П.А. Слияние и деление митохондрий (обзор) // Биохимия. – 2015. – Т. 80. – № 11. – С. 1673–82. [Patrushev MV, Mazunin IO, Vinogradova EN, Kamenski PA. Mitochondrial fission and fusion. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(11):1457-1464. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006297915110061>.
  28. 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. *Med Tr Prom Ekol*. 2015;(6):19-23. (In Russ.)]
  29. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 305 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* Moscow: Media Sfera; 2003. 305 p. (In Russ.)]
  30. Соловьева Н.И., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., и др. Фурин как пропротеинконвертаза и его роль в нормальных и патологических биологических процессах // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – № 6. – С. 609–621. [Solovyeva NI, Gureeva TA, Timoshenko OS, et al. Furin as proprotein convertase and its role in normal and pathological biological processes. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;62(6):609-621. (In Russ.)]. <https://doi.org/10/18097/PBMC20166206609>.
  31. Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И., и др. Микроангио- и висцеропатии при вибрационной болезни. – Новосибирск, 2000. – 238 с. [Suharevskaya TM, Efremov AV, Nepomnyashchih GI, et al. Mikroangiо- i visceropatii pri vibracionnoj bolezni. Novosibirsk; 2000. 238 p. (In Russ.)]
  32. Темнов А.В., Сирота Т.В., Кондрашова М.Н. Экспериментальная модель структурных взаимодействий митохондрий в клетке // Митохондрии, клетки и активные формы кислорода: материалы междунар. конф., Пушкино, 6–9 июня 2000 г. / Под ред. В.П. Зинченко. – Пушкино, 2000. – С. 22–23. [Temnov AV, Sirota TV, Kondrashova MN. Eksperimental'naya model' strukturnyh vzaimodejstvij mitohondrij v kletke. In: Mitohondrii, kletki i aktivnye formy kisloroda: materialy mezhdunar. konf., Pushchino; date 2000 June 6-9. Ed. by V.P. Zinchenko. Pushchino; 2000. P. 22-23. (In Russ.)]
  33. Тихонова Г.И., Пиктушанская 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. *Med Tr Prom Ekol*. 2018;(7):16-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-7-16-21>.
  34. Федотчева Н.И., Кондрашова М.Н., Литвинова Е.Г., и др. Модуляция активности сукцинатдегидрогеназы ацетилированием химическими и лекарственными соединениями и микробными метаболитами // Биофизика. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 933–941. [Fedotcheva NI, Kondrashova MN, Litvinova EG, 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>.
  35. Хундерякова Н.В., Захарченко А.В., Захарченко М.В., и др. Влияние светового излучения ближнего инфракрасного диапазона на крыс, оцениваемого по активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах на мазке крови // Биофизика. – 2015. – Т. 60. – № 6. – С. 1104–1108. [Khunderyakova NV, Zakharchenko AV, Zakharchenko MV, et al. The effects of near infrared radiation on rats assessed by succinate dehydrogenase activity in lymphocytes in blood smears. *Biophysics*. 2015;60(6):917-920. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350915060135>.
  36. 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. 380–386. [Shishkina LN, Klimovich MA, Kozlov MV. A new approach to analysis of participation of oxidative processes

- in regulation of metabolism in animal tissues. *Bio-physics*. 2014;59(2):310-315. (In Russ.)). <https://doi.org/10.1134/S0006350914020249>.
37. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаятлова 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. *Med Tr Prom Ekol*. 2018;(6):11-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-11-15>.
  38. 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>.
  39. Ben-Dov C, Hartmann B, Lungren J, Valcarcel J. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. *J Biol Chem*. 2008;283(5):1229-1233. <https://doi.org/10.1074/jbc.R700033200>.
  40. Bovenzi M. Autonomic stimulation and cardiovascular reflex activity in the hand-arm vibration syndrome. *Kurume Med J*. 1990;37:85-94. [https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.SUPPLEMENT\\_S85](https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.SUPPLEMENT_S85).
  41. 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-H1151. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.4.H1141>.
  42. Chance B, Williams G. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. *J Biol Chem*. 1955;217(1):324-327.
  43. Chance B, Hollunger G. The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria. *J Biol Chem*. 1961;236(5):1534-1584.
  44. Griffin MJ, Bovenzi M. 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>.
  45. Ishitake T. Hemodynamic changes in skin microcirculation induced by vibration stress in the conscious. *Kurume Med J*. 1990;37(4):235-245. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.235>.
  46. 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>.
  47. Janssen PM. 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>.
  48. Kondrashova M, Gogvadze V, Babsky A, Medvedev B. Succinic acid oxidation as the only energy support of intensive Ca<sup>2+</sup> 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).
  49. Lukyanova LD. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2014;5(4):363-381. <https://doi.org/10.1615/IntJPhysPathophys.v5.i4.90>.
  50. Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers. *Nagoya J Med Sci*. 1994;57:19-26.
  51. Muller H., Kondrashova M.N. Quantenmedizin melodishes licht gegen Alterung und Zellschadigung. *Raum Zeit*. 2006;143:75-77.
  52. Olsen N. Hyperreactivity of the central sympathetic nervous system in vibratio-induced white finger. *Kurume Med J*. 1990;37 Suppl: S109-116. [https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.SUPPLEMENT\\_S109](https://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.SUPPLEMENT_S109).
  53. Peproelska B, Szeszeia-Dabrowska N. Occupational diseases in Poland, 2001. *Int J Occup Med Environ Health*. 2002;15(4):337-334.
  54. 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>.
  55. Saxton JM. A Review of current literature on physiological tests and soft tissue biomarkers applicable to work-related upper limb disorders. *Occup Med*. 2000;50(2):121-130. <https://doi.org/10.1093/occmed/50.2.121>.
  56. 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).
  57. Shishido TA, Sugimachi M, Kawaguchi O. A new method to measure regional myocardial time-varying elastance using minute vibration. *Amer J Physiol*. 1998;274(4):H1404-H1415. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.4.h1404>.
  58. Stroka DM, Burkhardt T, Desballerts I. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J*. 2001;15(13):2445-53. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0125com>.

## ♦ Информация об авторах

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

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

## ♦ Information about the authors

Viktoriya V. Vorobieva — Doctor of Med. Sci. (Pharmacology), Department of Pharmacology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: v.v.vorobeve@mail.ru.

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