

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-5-344-348>

УДК 616.127:599.325

© Воробьева В.В., Шабанов П.Д.

Воробьева В.В., Шабанов П.Д.

Влияние общей вибрации на функции дыхательной цепи митохондрий почки кроликов в эксперименте

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, Россия, 197376

Проведено экспериментальное изучение энергозависимых реакций нативных митохондрий почки кролика при неблагоприятном действии различных режимов общей вертикальной вибрации.

Энергозависимые реакции нативных митохондрий коркового слоя почки кролика до и после воздействия общей вибрации с частотой 8 и 44 Гц на протяжении 7, 21 и 56 сеансов по 60 мин. изучены полярографическим методом с помощью закрытого мембранного электрода типа Кларка. Различные метаболические состояния митохондрий моделировали *in vitro*, вводя в полярографическую ячейку с гомогенатом ткани экзогенные энергетические субстраты (янтарная, глутаминовая и яблочная кислоты) до и после добавления разобщителя окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенола. Вклад в эндогенную дыхательную активность митохондрий NAD- и FAD-зависимых субстратов оценивался по данным ингибиторного анализа с амиталом или малонатом.

Скорость эндогенного дыхания на фоне вибрации 8 Гц колебалась от $8,13 \pm 1,4$ до $14,1 \pm 1,8$ (нг-атом O) $\text{мин}^{-1} \text{мг}^{-1}$ белка достоверно отличаясь от аналогичного показателя контрольных животных после 56 сеансов вибрации. Ингибиторный анализ показал, что вибрация с частотой 44 Гц в те же сроки вызвала подъем малонатчувствительности на 40% ($p < 0,05$) с последующим ее уменьшением ниже уровня контроля, свидетельствуя о начале угнетения сукцинатзависимой биоэнергетики.

Окисление экзогенных NAD-зависимых субстратов (яблочной и глутаминовой кислот) угнетается независимо от частоты вибрации, тогда как скорость окисления экзогенной янтарной кислоты возрастает на 45% ($p < 0,05$) после 21 сеанса вибрации 44 Гц, снижаясь к завершению 56 сеансов вибрации. Аналогичные изменения наблюдались в разобщенном состоянии дыхательной цепи митохондрий, о чем свидетельствуют разнонаправленные высокоамплитудные колебания показателя $V_{\text{ак-р}}$ в диапазоне 50–60% относительно уровня контроля после 7, 21 и 56 сеансов вибрационного воздействия. Выявлено, что нарушение баланса между функциональной активностью FAD- и NAD-зависимых звеньев дыхательной цепи митохондрий зависит от частоты и длительности вибрации, свидетельствует о развитии биоэнергетической гипоксии и сопровождается морфогистологическими признаками гломерулопатии экссудативного интра- и экстракапиллярного типа.

Ключевые слова: вибрация; митохондрии; полярография; энергетический обмен почки; гипоксия; дистрофия

Для цитирования: Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Влияние общей вибрации на функции дыхательной цепи митохондрий почки кроликов в эксперименте. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60 (5). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-5-344-348>

Для корреспонденции: Воробьева Виктория Владимировна, ст. преподаватель каф. фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д-р мед. наук. E-mail: vv.vorobeva@mail.ru

Финансирование. Грант Российского фонда фундаментальных исследований при РАН (РФФИ №10-04-00473, №13-04-00186).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 25.02.2020 / **Дата принятия к печати:** 20.04.2020 / **Дата публикации:** 18.05.2020

Viktoriya V. Vorobeva, Petr D. Shabanov

Influence of general vibration on the functions of the kidney mitochondrial respiratory chain of rabbits in the experiment

Institute of Experimental Medicine, 12, Akademika Pavlova Str., St. Petersburg, 197376

An experimental study of energy-dependent reactions of native rabbit kidney mitochondria under the adverse effect of various modes of general vertical vibration was conducted.

Energy-dependent reactions of native mitochondria of the cortical layer of the rabbit kidney before and after exposure to general vibration with a frequency of 8 and 44 Hz for 7, 21 and 56 sessions of 60 minutes, they were studied by polarographic method using a closed Clark-type membrane electrode. Various metabolic states of mitochondria were modeled *in vitro* by introducing exogenous energy substrates (succinic, glutamic, and malic acids) into the polarographic cell with tissue homogenate before and after the addition of the oxidative phosphorylation disconnecter 2,4-dinitrophenol. The contribution to the endogenous respiratory activity of mitochondria of NAD — and FAD-dependent substrates was evaluated according to inhibitory analysis with amital or malonate.

The rate of endogenous respiration on the background of 8 Hz vibration ranged from 8.13 ± 1.4 to 14.1 ± 1.8 (ng-atom o) $\text{min}^{-1} \text{mg}^{-1}$, significantly differing from the same indicator of control animals after 56 sessions of vibration. Inhibitor

analysis showed that vibration with a frequency of 44 Hz in the same time period caused an increase in malonate sensitivity by 40% ($p < 0.05$) with its subsequent decrease below the control level, indicating the beginning of suppression of succinate-dependent bioenergetics.

The oxidation of exogenous NAD-dependent substrates (malic and glutamic acids) is suppressed regardless of the frequency of vibration, while the rate of oxidation of exogenous succinic acid increases by 45% ($p < 0.05$) after 21 sessions of 44 Hz vibration, decreasing to the end of 56 sessions of vibration. Similar changes were observed in the disconnected state of the respiratory chain of mitochondria, as evidenced by multidirectional high-amplitude fluctuations of the VJ-p index in the range of 50–60% relative to the control level after 7, 21 and 56 sessions of vibration exposure.

It was found that the imbalance between the functional activity of FAD- and NAD-dependent links of the respiratory chain of mitochondria depends on the frequency and duration of vibration, indicates the development of bioenergetic hypoxia and is accompanied by morphohistological signs of glomerulopathy of exudative intra- and extra-capillary type.

Key words: vibration; mitochondria; polarography; energy metabolism of the kidney; hypoxia; degeneration

For citation: Vorob'yova V.V., Shabanov P.D. Influence of general vibration on the functions of the kidney mitochondrial respiratory chain of rabbits in the experiment. *Med. truda i prom. ekol.* Ecol. 2020; 60 (5). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-5-344-348>

For correspondence: Viktoriya V. Vorob'yova, senior teacher of Department of pharmacology of the Kirov Military Medical Academy, Dr. of Sci. (Med.) E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

ORCID: Shabanov P.D. 0000-0003-1464-1127

Funding. Grant from the Russian foundation of basic research at the Russian Academy of Sciences (RFFI No 10-04-00473, No 13-04-00186).

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

Received: 25.02.2020 / Accepted: 20.04.2020 / Published: 18.05.2020

Введение. В области научного обеспечения мер по охране здоровья работающего населения поставлено задача изучения особенностей формирования и течения профессиональных заболеваний с учетом доза-эффект зависимостей [1]. Известно, что среди техногенных производственных факторов в ведущих отраслях промышленности одним из наиболее распространенных и значимых является вибрация, действующая как хронический стрессор, вызывающий напряжение адаптационно-компенсаторных систем организма и формирование вибрационной болезни.

Доказано, что все гомеостатические системы организма вовлекаются в реакции на стресс-вибрационное воздействие и зависят от энергии колебания данного физического фактора [2]. Действие вибрации на биологические структуры приводит к нарушению структурной организации всех тканей и может доходить до степени деструктуризации и паранекроза на фоне выраженных расстройств кровообращения [3], что отражается целым рядом тканевых биомаркеров [4,5].

Считается, что фактор вибрационного воздействия порождает гидродинамические силы, вызывающие колебания центрального и периферического внутрисосудистого давления, способные изменить кровенаполнение паренхиматозных органов, периферический крово- и лимфоотток [6], вызывая значительные изменения ультраструктуры клеток мышечного слоя артерий, деградацию регуляции их тонуса и, как следствие, регенераторно-пластическую недостаточность на уровне паренхиматозных органов [6,7].

Между нейроэндокринными нарушениями, мембранопатиями, активацией системы перекисного окисления липидов, торможением антиоксидантной защиты [8] и состоянием сосудов при вибрационной болезни существуют тесные взаимобратные связи, формирующие системные микроангиопатии, ведущие к капиллярно-трофической недостаточности и вибрационной висцеропатии [7]. Совокупность данных синдромов является причиной нарушения диффузии кислорода на уровне тканевых капилляров. Об этом свидетельствует наличие венозной гипероксии, уменьшение артерио-венозной разницы по кислороду и утилизации кислорода тканями у больных вибрационной болезнью разной степени тяжести [9].

В перечне профессиональных заболеваний (приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 г. № 417) присутствуют профессиональные заболевания почек, возникающие при контакте с физическими факторами, общей и локальной вибрацией [10]. Несмотря на многочисленные данные о патогенезе вибрационной болезни, роль нарушения тканевой биоэнергетики в развитии вибрационно обусловленных висцеропатий, и патологии почки, в частности, остаются не достаточно изученными, что снижает эффективность профилактических и лечебных мероприятий [1].

Материал и методика исследования. Эксперименты проводены на 80 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг в возрасте 3–4 месяца с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12. 08. 1977 г. МЗ СССР). Действие общей вибрации с амплитудой 0,5 мм осуществлялось с помощью промышленной установки УВ 70/200 (производства машиностроительного объединения «Маяк», г. Киров). Ежедневные сеансы по 60 мин. с частотой 8 и 44 Гц проводились в течение 7, 21, 56 дней (без выходных) в утренние часы с 9.00 до 11.00 в осенне-зимний период.

Изучение энергетического статуса нативных митохондрий (Мх) проведено согласно методическим рекомендациям [11] полярографическим методом в ячейке 1 мл, при 37°C в среде инкубации, уравновешенной с кислородом воздуха [12]. Скорость дыхания Мх (V) в зависимости от добавок в ячейку выражалась в (нг-атом О) мин⁻¹ мг⁻¹ белка. Метаболические состояния Мх «покоя» и «активности» моделировались *in vitro* при варьировании экзогенных энергетических субстратов (до и после введения в ячейку 2,4-динитрофенола) [13,14].

Вклад в эндогенную дыхательную активность (V_м) Мх NAD- и FAD-зависимых субстратов (NAD-ЗС и FAD-ЗС) оценивался по данным ингибиторного анализа [12] с амитаом или малонатом, вводимых в ячейку на фоне эндогенного дыхания до концентрации 2 ммоль.

В качестве экзогенных субстратов использовали FAD-ЗС — янтарную кислоту (V_{як}), 1 ммоль или смесь NAD-ЗС — глутаминовой и яблочной кислот (Глу+мал) по 3 ммоль (V_{Глу+мал}). Введением в ячейку разбавителя 2,4-ди-

нитрофенола (2,4-ДНФ) до 20 мкмоль имитировали состояние АТФ-азной активности митохондрий.

Отклик Мх на неблагоприятный фактор *in vivo* оценивался по совокупности кинетических (V) и расчетных параметров: $V_{\text{як}}$ и $V_{\text{глу+мал}}$ — скорости окисления экзогенного сукцината и смеси глутамата и малата в состоянии «покоя», $V_{\text{як-р}}$ и $V_{\text{глу+мал-р}}$ — скорости окисления субстратов в «активном» состоянии Мх в условиях АТФ-азной нагрузки, моделируемой с помощью разобшителя 2,4-ДНФ. Регуляторные параметры количественно характеризовали переход Мх в разные состояния (от эндогенного в состояние «покоя», от «покоя» в «активное» состояние).

Рассчитаны коэффициенты стимуляции (КС):

$$КС_{\text{як}} = V_{\text{як}} / V_{\text{э}}; \quad КС_{\text{глу+мал}} = V_{\text{глу+мал}} / V_{\text{э}};$$

$$КР_{\text{як}} = V_{\text{як-р}} / V_{\text{як}};$$

$$КР_{\text{глу+мал}} = V_{\text{глу+мал-р}} / V_{\text{глу+мал}}$$

где: КС — стимуляция эндогенного дыхания экзогенным субстратом, $V_{\text{як}}$ и $V_{\text{глу+мал}}$ — скорость дыхания Мх после добавления экзогенного субстрата (янтарной кислоты или Г_{глу+мал}); КР — стимуляция субстратного дыхания 2,4-ДНФ, $V_{\text{як-р}}$ — скорость окисления экзогенной янтарной кислоты после добавления 2,4-ДНФ; $V_{\text{глу+мал-р}}$ — скорость окисления экзогенных глутамата и малата после добавления 2,4-ДНФ. Коэффициенты КС и КР выражались в условных единицах.

Концентрация белка в гомогенате ткани почки измерялась модифицированным микробиуретовым экспресс-методом по J. Goa [15], который обладает высокой чувствительностью и не зависит от аминокислотного состава белка и характеризуется линейной связью между концентрацией белка и интенсивностью окраски проб в широком диапазоне концентраций.

Повреждающее действие общей вибрации на почки подтверждалось гистологически. Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistica for Windows 6.0. Значимость межгрупповых различий оценивалась по параметрическому (t-критерий Стьюдента) или непараметрическому (U-тест Вилкоксона-Манна-Уитни) критериям в зависимости от типа распределения.

Результаты и их обсуждение. Известно, что скорость эндогенного дыхания гомогената ткани представляет собой интегративный параметр, свидетельствующий об оснащении дыхательной цепи клетки эндогенными метаболитами, накопленными в процессе функционирования [12] и откликается на воздействие внешних факторов, направленных на целостный организм. В данном исследовании динамика показателя эндогенного дыхания зависела от режимов (частоты и длительности) вибрационного воздействия (таблица).

Эндогенное дыхание ткани обеспечивается преимущественно потоком электронов через наиболее продуктивные NAD-зависимый и FAD-зависимый фермент-субстратные комплексы, вклад которых в активность митохондрий оценивается посредством ингибиторного анализа [12,14,16]. Ингибиторный анализ показал, что на фоне вибрации 8 Гц прирост малонатчувствительности составил 20% через 7 сеансов вибрации, а затем плавно снизился к показателю интактного контроля. Высокочастотная вибрация в те же сроки вызвала подъем малонатчувствительности на 40% ($p < 0,05$) с последующим ее уменьшением ниже уровня контроля, свидетельствуя о начале угнетения сукцинатзависимой биоэнергетики.

Субстратное дыхание $V_{\text{глу+мал}}$ и $V_{\text{як}}$ отражает способность соответствующего звена дыхательной цепи окислять

определенный энергетический субстрат (NAD- или FAD-зависимый) и использовать его в качестве донора протонов и электронов для синтеза АТФ. Окисление экзогенных NAD-зависимых субстратов угнетается не зависимо от частоты вибрации, тогда как скорость окисления экзогенной янтарной кислоты возрастает на 45% ($p < 0,05$) после 21 сеанса вибрации 44 Гц, снижаясь к завершению 56 сеансов вибрации с частотой 44 Гц.

Таблица / Table

Параметры эндогенного дыхания митохондрий почки кролика на фоне общей вертикальной вибрации с частотой 8 и 44 Гц

Parameters of endogenous respiration of rabbit kidney mitochondria against the background of a General vertical vibration with a frequency of 8 and 44 Hz

Фактор вибрации		n	Скорость эндогенного дыхания нативных митохондрий почки ($V_{\text{э}}$)
Частота, Гц	Число сеансов вибрации		
0	0	20	8,13±1,4
8	7	10	7,0±1,1
8	21	8	6,2±0,8
8	56	10	14,1±1,8*
44	7	10	10,1±1,6
44	21	10	11,4±1,72*
44	56	10	8,8±1,1

Примечания: «0» — группа интактных животных; $V_{\text{э}}$ — скорость эндогенного дыхания в (нг-атом О) мин.⁻¹ мг⁻¹ белка; указаны средние значения показателей с их 95%-ными доверительными интервалами; * — статистически значимые различия между группами интактных и подвергнутых вибрации животных ($p < 0,05$).

Notes: "0" — group of intact animals; $V_{\text{э}}$ — endogenous respiration rate in (ng-atom O) min⁻¹ mg⁻¹ protein; average values of indicators with their 95% confidence intervals are indicated; * — statistically significant differences between the groups of intact and subjected animals ($p < 0.05$).

В активном (разобшенном) состоянии митохондрии почки также окисляли экзогенную янтарную кислоту более интенсивно, чем NAD-зависимые субстраты, о чем свидетельствуют разнонаправленные высокоамплитудные колебания показателя $V_{\text{як-р}}$ в диапазоне 50–60% относительно уровня контроля после 7, 21 и 56 сеансов вибрационного воздействия.

Известно, что добавка экзогенного субстрата к тканевому препарату в состоянии эндогенного дыхания оказывает активизирующее воздействие, если дыхательная цепь работает в оптимальном режиме. Количественной мерой «энергизации» является коэффициент стимуляции дыхания ($КС_{\text{глу+мал}}$ $КС_{\text{як}}$). Подобно этому стимуляция субстратного дыхания разобшителем окислительного фосфорилирования протонофором 2,4-динитрофенолом (2,4-ДНФ) косвенно отражает уровень сопряженности окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи и эффективность ее работы. Показатели стимуляции дыхания и его эффективности в системе окисления янтарной кислоты превосходили аналогичные показатели в системе окисления NAD-зависимого фермент-субстратного комплекса.

Анализ параметров, отражающих состояние дыхательной цепи митохондрий ткани почки, указывает на развитие низкоэнергетического сдвига на уровне NAD-зависимого звена дыхательной цепи, тогда как в зоне FAD-зависимого звена энергизация повышается (возрастает стимуляция дыхания и сопряженность окислительного фосфорилирования на экзогенной янтарной кислоте, чувствительность

эндогенного дыхания к малонату). Совокупность признаков свидетельствует о развитии I фазы биоэнергетической гипоксии [17], аналогично тому, что было доказано для других органов (сердце, печень) кролика, подвергнутых аналогичным режимам вибрационного воздействия [18].

Архитектоника ткани коркового слоя почки у интактных животных соответствовала типичной гистологической картине [3]. В условиях низкочастотной (8 Гц) пролонгированной вибрации изменения морфогистологической характеристики почек были незначительны и укладывались в диапазон визуально фиксируемой стандартной гетерогенности структур, присущей почкам интактных животных.

Суммация неблагоприятных эффектов пролонгированной высокочастотной (44 Гц) общей вибрации от 7 до 56 сеансов подтверждалась изменениями морфогистологической характеристики коркового слоя почки, который является наиболее активным потребителем энергетических ресурсов. Со стороны клубочкового аппарата развивалась гломерулопатия экссудативного интра- и экстракапиллярного типа. Увеличение степени полнокровия капилляров клубочков сочеталось с неравномерным оскудением их клеточного состава. Эпителий извитых канальцев набухал, их просвет сокращался, в нем появлялись хлопья и нити белка, нарастали явления интерстициального отека коркового слоя и появлялись кровоизлияния. Морфогистологические изменения, обусловленные увеличением частоты и длительности вибрации, подтвердили ее дисрегулирующий и повреждающий характер воздействия [19–25].

Заключение. Таким образом, на фоне воздействия вибрации в ткани почки экспериментальных животных происходит адаптивная перестройка биоэнергетических процессов, суть которой заключается в активизации FAD-зависимого звена дыхательной цепи, ответственного за окисление янтарной кислоты и сохранение синтеза АТФ на цитохромном участке дыхательной цепи. Существование сопряженности в работе дыхательной цепи и транскрипционной экспрессии индуцируемых гипоксией генов ведет к тому, что на фоне преобладания окисления янтарной кислоты запускается экспрессия генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков. Зависимые HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) гены-мишени, идентифицированного в сердце, печени, почке и других органах, способствуют доставке кислорода через механизмы усиления транспорта глюкозы, продукции АТФ, ионного транспорта, клеточной пролиферации, активизации эритропоэза и ангиогенеза. В совокупности вышеперечисленные механизмы создают новое стационарное состояние энергетического обмена в условиях стресса, что нашло подтверждение в данном исследовании применительно к биоэнергетике почки. Исходя из большей интенсивности и устойчивости к вибрации процессов утилизации янтарной кислоты, можно предположить, что в условиях воздействия вибрации для реализации всего комплекса адаптивных реакций и коррекции развивающихся повреждений необходимо фармакологическое поддержание сукцинатоксидазного окисления путем использования, например, субстратных антигипоксантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; (9): 4–10.
- Ando H., Noguchi R., Ishitake T. Frequency dependence of hand-arm vibration on palmar sweating response. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2002; 28 (5): 324–27.
- Рахимов Я.А., Сапин М.Р., Белкин В.Ш., Этинген Л.Е. Морфология внутренних органов при действии вибрации. Душанбе, Высшая школа; 1979.
- Сааркопель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (2): 6–10.
- Saxton J.M. A review of current literature on physiological tests and soft tissue biomarkers applicable to work-related upper limb disorders. *Occup. Med.* 2000; 50 (2): 121–30.
- Зуева М.А., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Зюбина Л.Ю. Михно И.П. Гемодинамические и микроциркуляторные механизмы формирования поражения печени при вибрационной болезни. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; (8): 14–9.
- Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И., Лосева М.И. и др. *Микроангио- и висцеропатии при вибрационной болезни.* Новосибирск; 2000.
- Смирнова Е.А., Потеряева Е.А., Никифорова Н.Г. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в после-контактном периоде. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; (8): 36–40.
- Корзенева Е.В., Синева Е.А. Заболевания сердечно-сосудистой системы у рабочих ведущих профессий горнорудной и машиностроительной промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2007; (10): 27–31.
- Гарипова Р.В., Стрижаков А.А., Архипов Е.В. Профессиональные поражения почек от воздействия физических и биологических факторов. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 1: 38–44.
- Захарченко М.В., Хундерякова Н.В., Кондрашова М.Н. Важность сохранения биофизической организации выделенных митохондрий для выявления физиологической регуляции их функции. *Биофизика.* 2011; 56 (5): 840–47.
- Кондрашова М.Н. *Аппаратура и порядок работы при полярнографическом измерении дыхания митохондрий.* Руководство по изучению биологического окисления полярнографическим методом. Под ред. М.Н. Кондрашовой. М.: Наука; 1973.
- Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрационная модель гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененная на кардиомиоцитах кролика. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2009; 147 (6): 712–5.
- Никольс Д. *Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию.* Мир; М.; 1985.
- Goa J. A micro biuret method for protein determination. Determination of total protein in cerebrospinal fluid. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1953; 5: 218–22.
- Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления — возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биофизика.* 2000; 45 (3): 509–13.
- Лукьянова Л.Д. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.: Медицина; 2004.
- Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Воздействие общей вибрации нарушает функциональную активность системы энергопродукции миокарда кролика. *Биофизика.* 2019; 64 (2): 337–42. DOI: 10.1134/S000630919020210.
- Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Морфофункциональные изменения миокарда кролика при воздействии общей вибрации и после фармакологической защиты янтарной кислотой. *Вестник СПбГУ, сер. 11.* 2010; (3): 201–07.
- Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers. *Nagoya J. Med. Sci.* 1994; 57: 19–26.
- Griffin M.J., Bovenzi M. Dose-response patterns for vibration-induced white finger. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60 (1): 16–26.

22. Григорьев А.И., Тоневский А.Г. Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2009; 95 (10) : 1041–57.
23. Stroka D.M., Burkhardt T., Desballerts I. HIF — 1 is expressed in normoxia tissue and displays an organ — specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J.* 2001; 15: 2445–53.
24. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Bioch. Pharmacol.* 2000; (59): 47–53.
25. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Защитные свойства реамберина при остром сочетанном действии холода, вибрации и иммобилизации в эксперименте. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (4): 47–50.
11. Zaharchenko M.V., Hunderyakova N.V., Kondrashova M.N. The importance of preserving the biophysical organization of the isolated mitochondria to identify the physiological regulation of their function. *Biofizika*. 2011; 56 (5): 840–47 (in Russian).
12. Kondrashova M.N. *Instrumentation and procedure for polarographic measurement of mitochondrial respiration. Guide to the study of biological oxidation by the polarographic method*. Ed. M.N. Kondrashova. M.: Nauka; 1973 (in Russian).
13. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. A vibrational model of the hypoxic type of cell metabolism evaluated on rabbit cardiomyocytes. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2009; 147 (6): 712–5 (in Russian).
14. Nikol's D. *Bioenergy. Introduction to chemosmotic theory*. Mir; Moskva; 1985 (in Russian).
15. Goa J. A micro biuret method for protein determination. Determination of total protein in cerebrospinal fluid. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1953; 5: 218–22.
16. Maevskij E.I., Grishina E.V., Rozenfel'd A.S., Zyakun A.M. Anaerobic formation of succinate and facilitation of its oxidation are possible mechanisms of cell adaptation to oxygen starvation. *Biofizika*. 2000; 45 (3): 509–13 (in Russian).
17. Luk'yanova L.D. *Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects*. M.: Meditsina; 2004 (in Russian).
18. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Morphofunctional changes in the rabbit myocardium when exposed to general vibration and after pharmacological protection with succinic acid. *Biofizika*. 2019; 64 (2): 337–42. DOI: 10.1134/S000630919020210 (in Russian).
19. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Morphofunctional changes in the rabbit myocardium when exposed to general vibration and after pharmacological protection with succinic acid. *Vestnik SPbGU*. 2010; (3): 201–7 (in Russian).
20. Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers. *Nagoya J. Med. Sci.* 1994; 57: 19–26.
21. Griffin M.J., Bovenzi M. Dose-response patterns for vibration-induced white finger. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60 (1): 16–26.
22. Grigor'ev A.I., Tonevickij A.G. Molecular mechanisms of stress adaptation: early response genes. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2009; 95 (10): 1041–57 (in Russian).
23. Stroka D.M., Burkhardt T., Desballerts I. HIF — 1 is expressed in normoxia tissue and displays an organ — specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J.* 2001; 15: 2445–53.
24. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Bioch. Pharmacol.* 2000; (59): 47–53.
25. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. The protective properties of reamberin in the acute combined action of cold, vibration and immobilization in the experiment. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (4): 47–50 (in Russian).

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Buhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Implementation of the WHO global action plan for the health of workers in the Russian Federation. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 9: 4–10 (in Russian).
2. Ando H., Noguchi R., Ishitake T. Frequency dependence of hand-arm vibration on palmar sweating response. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2002; 28 (5): 324–7.
3. Rahimov Ya.A., Sapin M.R., Belkin V.Sh., Etingen L.E. *Morphology of internal organs under the action of vibration*. Dushanbe, Vysshaya shkola; 1979 (in Russian).
4. Saarkoppel' L.M., Kir'yakov V.A., Oshkoderov O.A. The role of modern biomarkers in the diagnosis of vibrational disease. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 2: 6–10 (in Russian).
5. Saxton J.M. A review of current literature on physiological tests and soft tissue biomarkers applicable to work-related upper limb disorders. *Occup. Med.* 2000; 50 (2): 121–30.
6. Zueva M.A., Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Zyubina L.Yu. Mihno I.P. Hemodynamic and microcirculatory mechanisms of the formation of liver damage in vibratory disease. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; 8: 14–9 (in Russian).
7. Suharevskaya T.M., Efremov A.V., Nepomnyashchih G.I., Loseva M.I. et al. *Microangiopathy and visceropathy with vibrational disease*. Novosibirsk; 2000 (in Russian).
8. Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Nikiforova N.G. Individual characteristics of lipid peroxidation and antioxidant protection in individuals with vibrational disease in the post-exposure period. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; 8: 36–40 (in Russian).
9. Korzeneva E.V., Sineva E.L. Diseases of the cardiovascular system in workers of leading professions in the mining and engineering industries. *Мед. труда и пром. экол.* 2007; 10: 27–31 (in Russian).
10. Garipova R.V., Strizhakov A.A., Arhipov E.V. Occupational kidney damage from exposure to physical and biological factors. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 1: 38–44 (in Russian).