

Анализ чувствительности энергетического обмена тканей сердца, печени, почки и лимфоцитов крови крыс к воздействию локальной вибрации и фармакологической защите сукцинатсодержащим антигипоксантом

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, Россия, 197376;

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Крупской, 28, Смоленск, Россия, 214019

Введение. Современные технологические процессы, генерирующие ультра- и инфразвуковое, электромагнитное, вибрационно-шумовое излучение, значительно превосходят фоновые воздействия и неизбежно создают неблагоприятную техногенную нагрузку на человеческий организм. Особое место занимает вибрация, с которой соприкасаются прежде всего такие профессиональные группы, как рабочие горнодобывающих предприятий, золото- и алмазобогадательных фабрик, авиационных заводов, ТЭЦ и ГЭС, предприятий алюминиевой промышленности. Вибрационное воздействие ведёт к целому ряду биохимических нарушений в системе гомеостаза. Митохондриальные дисфункции представляются одними из ведущих элементов в иерархии звеньев патогенеза многих патологических синдромов и заболеваний.

Цель исследования — экспериментальное изучение тканеспецифических особенностей активности системы энергопродукции миокарда, почек, печени и ферментного статуса лимфоцитов крыс по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) на фоне действия 7 сеансов локальной вибрации с частотой 27–30 Гц по 90 мин ежедневно до и после защиты сукцинатсодержащим антигипоксантом «Янтарь-кардио» в дозе 100 мг/кг/сут.

Материалы и методы. Изучение энергезависимых реакций нативных митохондрий органов проводили полярографическим методом с помощью закрытого мембранного электрода типа Кларка. Активность СДГ лимфоцитов крови крыс исследовали модифицированным методом количественного цитохимического анализа.

Результаты. Функциональная перестройка в дыхательной цепи (ДЦ) митохондрий тканей свидетельствовала о торможении NAD-зависимого звена и активации системы окисления эндогенной янтарной кислоты, наиболее выраженные в ткани миокарда. На фоне вибрации удельная СДГ-активность лимфоцитов (Q) достоверно возрастала на 52%, вариабельность (V) — в 3 раза. Применение препарата «Янтарь-кардио» ограничивало прирост скорости эндогенного дыхания наиболее значимо в сердце (70%, $p < 0,05$), восстанавливало окислительную и сопрягающую активность NAD-зависимого участка ДЦ, улучшало структуру и состояние клеточной популяции лимфоцитов по их энергетическому статусу и предупреждало рассогласованность ведущих параметров популяционной изменчивости клеточного пула лимфоцитов крови экспериментальных животных.

Заключение. Выявлено, что выраженность вибрационно-опосредованной биоэнергетической гипоксии в виде торможения NAD-зависимого звена дыхательной цепи и активации системы окисления эндогенной янтарной кислоты носит тканеспецифический характер и наиболее ярко проявляется в ткани миокарда. Система окисления янтарной кислоты не только высоко чувствительна к вибрационному воздействию, но и к фармакологическому препарату, поддерживающему функцию ДЦ в условиях напряжения гомеостатических функций тканей, вовлечённых в патологический процесс.

Ключевые слова: локальная вибрация; митохондрии; энергетический обмен; миокард; почки; печень; биоэнергетическая гипоксия; сукцинатдегидрогеназа; лимфоциты; антигипоксант

Для цитирования: Воробьёва В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Анализ чувствительности энергетического обмена тканей сердца, печени, почки и лимфоцитов крови крыс к воздействию локальной вибрации и фармакологической защите сукцинатсодержащим антигипоксантом. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(2): 84–89. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-84-89>

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.12.2020 / Дата принятия к печати: 16.02.2021 / Дата публикации: 15.03.2021

Viktoriya V. Vorobieva¹, Olga S. Levchenkova², Petr D. Shabanov¹

Analyzing sensitivity of the energy metabolism in the tissues of the heart, liver, kidney, and blood lymphocytes in rats to the effect of local vibration and pharmacological protection by a succinate-containing antihypoxanth

¹Institute of experimental medicine, 12, Akademika Pavlova Str., St. Petersburg, Russia, 197376;

²Smolensk state medical university, 28, Krupskogo Str., Smolensk, Russia, 214019

Introduction. Modern technological processes that generate ultra- and infrasound, electromagnetic, vibration-noise radiation significantly exceed the background effects and inevitably create an unfavorable technogenic load on the human body. A special place is occupied by vibration, primarily associated with such professional groups as mining enterprises, gold and diamond processing plants, aircraft plants, thermal power plants and hydroelectric power plants, and aluminum industry enterprises. Vibration exposure leads to a number of biochemical disorders in the homeostasis system. Mitochondrial dysfunctions are among the leading elements in the hierarchy of pathogenesis of many pathological syndromes and diseases.

The aim of the study was an experimental analysis of tissue-specific features of the myocardium, kidneys, liver energy production system activity as well as the enzyme status of rat lymphocytes in relation to the activity of succinate dehydrogenase (SDH) on the background of 7 episodes of local vibration with a frequency of 27–30 Hz for 90 minutes daily before and after protection with succinate-containing antihypoxant "Yantar-cardio" at a dose of 100 mg/kg/day.

Materials and methods. The study of the energy-dependent reactions of the native mitochondria of the organs was carried out by the polarographic method using a closed Clark-type membrane electrode. The activity of SDH of rat blood lymphocytes was studied by a modified method of quantitative cytochemical analysis.

Results. Functional rearrangement in the respiratory chain (RC) of the mitochondria confirmed the NAD-dependent site's inhibition and activation of the oxidation system of endogenous succinic acid, most pronounced in the myocardial tissue. On the vibration background, the specific SDH activity of lymphocytes (Q) significantly increased by 52%, and the variability (V) — by three times. The use of "Yantar-cardio" limited the growth rate of endogenous respiration of the most significant in the heart (70%, $p < 0.05$), restored oxidative and conjugating activity NAD-dependent link of RC, improve the structure and condition of the cell population of lymphocytes based on their energy status and warned the mismatch of the leading parameters of the population variability of the cellular pool of blood lymphocytes in experimental animals.

Conclusions. *The intensity of vibration-mediated bioenergetic hypoxia in the form of inhibition of the NAD-dependent link of the respiratory chain and activation of the endogenous succinic acid oxidation system is tissue-specific and is most pronounced in the myocardial tissue. The succinic acid oxidation system is highly sensitive to vibration effects and a pharmacological drug that supports the function of RC under conditions of the stress of the homeostatic functions of tissues involved in the pathological process.*

Keywords: local vibration; mitochondria; energy metabolism; myocardium; kidneys; liver; bioenergetic hypoxia; succinate dehydrogenase; lymphocytes; antihypoxant

For citation: Vorobyova V.V., Levchenkova O.S., Shabanov P.D. Analyzing sensitivity of the energy metabolism in the tissues of the heart, liver, kidney, and blood lymphocytes in rats to the effect of local vibration and pharmacological protection by a succinate-containing antihypoxanth. *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(2): 84–89.

<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-84-89>

For correspondence: Victoria V. Vorobyova, senior lecturer of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Dr. of (Sci.) Med. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Information about authors: Vorobieva V.V. <https://orcid.org/0000-0001-0257-7129>

Levchenkova O.S. <https://orcid.org/0000-0002-9595-6982>

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=736859

Shabanov P.D. https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=87593

Funding. The study had no funding.

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

Received: 17.12.2020 / Accepted: 16.02.2021 / Published: 15.03.2021

Введение. Человек постоянно находится под воздействием целого ряда фоновых физических факторов, таких как неонизирующее и ионизирующее излучение, которые воспринимаются как необходимые компоненты обитания в биосфере. Однако современные технологические процессы, генерирующие ультра- и инфразвуковые, электромагнитные, вибрационно-шумовые колебания значительно превосходят фоновые воздействия и неизбежно создают неблагоприятную техногенную нагрузку на человеческий организм. Особое место занимает вибрация, с которой соприкасаются, прежде всего, такие профессиональные группы, как рабочие горнодобывающих предприятий, золото- и алмазообогатительных фабрик, авиационных заводов, ТЭЦ и ГЭС, предприятий алюминиевой промышленности [1]. Вибрация становится неблагоприятным «теневым» фактором обыденной жизни обитателей крупных городов и расценивается как экстремальный стрессующий фактор, реализующий патогенное воздействие через нейроморальные, нейрорефлекторные механизмы, нарушение кальциевого гомеостаза, активизацию прооксидантной системы и прямое повреждающее действие на ткани посредством энергии колебаний [2–4].

Вибрационное воздействие ведет к целому ряду биохимических нарушений в системе гомеостаза [5, 6]. Одними из ведущих элементов являются митохондриальных дисфункций представляются одними из ведущих элементов в иерархии звеньев патогенеза многих патологических синдромов и заболеваний [2, 7].

Цель исследования — экспериментальное изучение тканеспецифических особенностей активности системы энергопродукции миокарда, почек, печени и ферментного статуса лимфоцитов крыс по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) на фоне действия 7 сеансов локальной вибрации с частотой 27–30 Гц по 90 мин ежедневно до и после защиты сукцинатсодержащим антигипоксантом «Янтарь-кардио» в дозе 100 мг/кг/сут.

Материалы и методы. Исследования проведены на крысах-самцах Вистар весом 0,22–0,24 кг. Вибрационное воздействие (частота 27–30 Гц, амплитуда 2,5 мм (контролировалась с помощью оптического окуляр-микрометра), 7 сеансов по 90 мин) моделировали с помощью локального электродинамического генератора, устанавливаемого в правом подреберье абдоминальной области (электрод площадью 1,5×1,5 см), иммобилизованного животного, которому предварительно внутрибрюшинно вводили раствор диазепама в дозе 0,15 мг/кг. Контрольному иммобилизованному животному вводили диазепам и помещали под выключенный датчик на это же время.

Получение нативных митохондрий печени, почки и сердца крыс осуществляли согласно методическим рекомендациям М.Н. Кондрашовой [8]. Для имитации состава внутриклеточной среды использовали апробированные в других исследованиях сложные солевые растворы [2, 6]. Рабочие концентрации компонентов среды выделения: 250 мМ сахарозы, 10 мМ трис-*HCl* (pH 7,2). Концентрация компонентов среды инкубации: трис-*HCl* (pH 7,2) 10 мМ, 20 мМ KH_2PO_4 , 10 мМ $MgSO_4$, 150 мМ *KCl*.

Изучение функциональной активности нативных митохондрий сердца, печени и почки крыс проводили полярографическим методом с использованием закрытого электрода Кларка в ячейке объемом 1 мл, при 37°C в среде инкубации, уравновешенной с кислородом воздуха [9]. Гомогенаты (50–100 мкл) вводили в ячейку с помощью автоматической пипетки Gilson (Франция) с охлажденными полиэтиленовыми наконечниками, энергетические субстраты и ингибиторы — микрошприцами фирмы «Hamilton» США, емкостью 1, 5, 10 мкл. В качестве субстратов окисления использовали натриевую соль янтарной кислоты (ЯК), смесь натриевых солей глутаминовой и яблочной кислоты (Глу+Мал) (Sigma, США). Применяли разбавитель и ингибиторы дыхательной цепи: 2,4-динитрофенол (ДНФ) (Sigma, США), амитал натрия (Serva, Германия) и малонат (Реахим, Россия).

Скорость дыхания митохондрий (V) выражали в (нг-атом О) мин⁻¹ мг⁻¹ белка. Метаболические состояния митохондрий «покоя» и «активности» моделировали *in vitro* при варьировании экзогенных энергетических субстратов (до и после введения в ячейку 2,4-динитрофенола) [9–12].

Вклад в эндогенную дыхательную активность (V_3) митохондрий печени NAD - и FAD -зависимых субстратов оценивали по данным ингибиторного анализа с амитапом (ам.) или малонатом (мал.), вводимым в ячейку на фоне эндогенного дыхания до концентрации 2 ммоль. Для оценки чувствительности V_3 к ингибиторам, динамики соотношения FAD - и NAD -зависимых фракций дыхательной цепи в митохондриях изучаемых тканей, коэффициентов стимуляции и разобщения использовали формулы, приведенные в предыдущих статьях авторов [13]. В качестве экзогенных субстратов использовали FAD -зависимый субстрат — янтарную кислоту ($V_{\text{як}}$), 1 мМ или смесь NAD -зависимых субстратов — глутаминовой и яблочной кислот ($V_{\text{глу+мал}}$) по 3 мМ ($V_{\text{глу+мал}}$). Введением в ячейку разобщителя 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) до 20 мкМ имитировали состояние АТФ-азной активности митохондрий [10].

Отклик митохондрий на неблагоприятный фактор *in vivo* оценивали 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 митохондрий в условиях АТФ-азной нагрузки. Регуляторные параметры количественно характеризовали переход митохондрий в разные состояния (от эндогенного в состояние «покоя»; от «покоя» в «активное» состояние).

Концентрацию белка в гомогенате ткани печени, почки и миокарда измеряли модифицированным микробуриновым экспресс-методом [14].

Таблица 1 / Table 1

Показатели градаций метаболических состояний митохондрий сердца интактных крыс
Gradation indicators of metabolic states of the mitochondria of the heart of intact rats

Показатели	$M \pm m$
V_3	18,4±5,7
Амитапчувствительность %	62
Малонатчувствительность %	44
$V_{\text{як}}$	32,5±7,0
$V_{\text{глу+мал}}$	15,1±4,0
$V_{\text{як-р}}$	65,4±14,2
$V_{\text{глу+мал-р}}$	37,4±15,7
$КС_{\text{як}}$	2,3±0,5
$КС_{\text{глу+мал}}$	1,0±0,3
$КР_{\text{як}}$	2,0±0,5
$КР_{\text{глу+мал}}$	2,5±0,6

Примечание: Скорости дыхания митохондрий даны в (нг-атом О) мин⁻¹ мг⁻¹ белка, коэффициенты $КС$, $КР$ — в условных единицах измерения. Указаны средние значения показателей с их доверительными интервалами

Note: the mitochondrial respiration rates are given in (ng-atom O) min⁻¹ mg⁻¹ protein, the coefficients KS , KR — in conventional units of measurement. The average values of the indicators with their confidence intervals are indicated.

Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) клеток белой крови крыс исследовали методом количественного цитохимического анализа, который базируется на способности *n*-нитротетразолия фиолетового при окислении определенных типов субстратов восстанавливаться и образовывать в клетках периферической крови нерастворимые окрашенные пигменты в виде гранул формазана [15, 16]. Для определения активности СДГ лимфоцитов периферической крови использовали готовые цитохимические наборы (производитель ООО НПФ «Либрус» г. Москва), содержащие сукцинат натрия, *n*-нитротетразолий фиолетовый, фосфатный буфер и трилон Б. В лимфоцитах отложения формазана были представлены в виде отдельно расположенных гранул или в виде конгломератов (при высокой активности фермента). Об активности СДГ в клетке судили по количеству гранул формазана, образовавшихся в процессе ферментативного восстановления *n*-нитротетразолия фиолетового. Для определения активности фермента в популяции лимфоцитов подсчитывали количество гранул в 50-и клетках и дифференцировали клетки на 3-и группы. Лимфоциты, содержащие до 9-и гранул, считали клетками с низкой активностью; от 10-и до 19-и гранул — умеренной активности; с 20-и и большим количеством — с высокой активностью.

Препарат сукцинатсодержащего антигипоксанта («Янтарь-кардио» производства ООО «Поиск-Т», Томск) вводили крысам энтерально в виде суспензии через зонд в течение 7 суток в субстратной дозе 100 мг/кг/сут.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ *STATISTICA for Windows 6.0*. Значимость межгрупповых различий оценивали по параметрическому (*t*-критерий Стьюдента) или непараметрическому (*U*-тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критериям в зависимости от типа распределения.

Результаты и обсуждение. На примере показателей градаций метаболических состояний митохондрий сердца интактных крыс, видно, что исходно у контрольных животных наблюдали преобладание амитапчувствительного дыхания над малонатчувствительным (табл. 1).

Оптимальный энергетический статус популяции лимфоцитов интактных крыс характеризовался следующими показателями СДГ-активности: Q равен 4,9±0,8 гранул на клетку, показатель V имел значения 12,9±3,9%. Коэффициент асимметрии A и эксцесса E указаны в табл. 2 [17, 18].

Локальная вибрация вызывала резкое усиление потребления кислорода во всех изучаемых тканях [7], что соотносится с литературными данным, согласно которым, начало морфофункциональной трансформации митохондрий в тканях-мишенях прослеживается уже через 30–180 мин вибрационного воздействия [4].

Оценка соотношения вкладов малонат- и амитапчувствительного дыхания, проведенная с помощью анализа чувствительности эндогенного дыхания к специфическим ингибиторам амитапу (NAD -зависимая фракция) и малонату (FAD -зависимая фракция) показала, что в сердце и почках наблюдается рост малонатчувствительного дыхания на 23 и 55% соответственно ($p < 0,05$). При этом чувствительность к амитапу снижается (сердце) или остается без изменений (почка). Напротив, в печени сохраняется высокий уровень амитапчувствительности, отражая сохранную активность NAD -зависимого звена ДЦ, подобно той, которую наблюдали у интактных животных. Увеличение показателей окисления экзогенной янтарной кислоты

Таблица 2 / Table 2

Изменение коэффициентов асимметрии популяционного распределения и эксцесса лимфоцитов периферической крови крыс по активности сукцинатдегидрогеназы на фоне локальной вибрации и фармакологической защиты

Changes in the coefficients of asymmetry of the population distribution and excess of peripheral blood lymphocytes in rats by the activity of succinate dehydrogenase against the background of local vibration and pharmacological protection

Показатели	Экспериментальные группы животных		
	Контроль	Вибрация	«Янтарь-кардио» перед каждым из 7 сеансов вибрации с частотой 27–30 Гц по 90 мин ежедневно
A	+0,61±0,11	+1,04±0,12*	+0,74±0,15**
E	-0,22±0,09	+0,38±0,12*	+0,10±0,13**

Примечание: данные представлены в виде: среднее±стандартное отклонение ($M\pm SD$). * $p<0,05$ по сравнению с группой «Контроль», ** по сравнению с группой «Локальная вибрация» (U-критерий Манна-Уитни).

Note: data are presented as: mean±standard deviation ($M\pm SD$). * $p<0.05$ compared with the "Control" group, ** compared with the "Local vibration" group (Mann-Whitney U-test).

в состоянии покоя митохондрий ($V_{\text{як}}$) в сердце и почках на 23% ($p<0,05$), подтвержденное ростом коэффициента стимуляции ($KC_{\text{як}}$) на фоне снижения $V_{\text{глу+мал}}$ и $KC_{\text{глу+мал}}$, свидетельствует об активизации и доминировании сукцинатзависимой фракции ДЦ. В печени коэффициент стимуляции $KC_{\text{глу+мал}}$ остается на уровне интактного контроля, тогда как $KC_{\text{як}}$ снижен на 30% ($p<0,05$).

Скорость окисления экзогенных субстратов на фоне 2,4-ДНФ, создающего максимальную функциональную нагрузку на ДЦ митохондрий [10], свидетельствует о низкой сопряженности окислительного фосфорилирования, наиболее выраженной в сердце; показатели $V_{\text{як-р}}$, $KP_{\text{як}}$, $V_{\text{глу+мал-р}}$, $KP_{\text{глу+мал}}$ снижаются по сравнению с показателями животных из группы интактного контроля. В почках четкие закономерности изменения данных показателей отсутствуют, тогда как в печени — свидетельствуют о сохранности процессов окисления и фосфорилирования как в *NAD*, так и *FAD*-зависимых звеньях ДЦ.

Таким образом, функциональная перестройка активности митохондрий сердца и почек крыс свидетельствовала о торможении *NAD*-зависимого звена ДЦ и активации системы окисления эндогенной янтарной кислоты, выявляя признаки развития биоэнергетической гипоксии [2, 7], наиболее выраженные на уровне ткани миокарда (II фаза биоэнергетической гипоксии). Активизация и сохранность биоэнергетических процессов на уровне *NAD*-зависимого звена ДЦ печени указывает только на начальную, I фазу биоэнергетической гипоксии, тем самым выявляя тканеспецифические различия энергетического метаболизма органов с импульсным характером (сердце) и относительно постоянным уровнем функционирования (печень) [19].

Удельная СДГ-активность клеток (Q) возростала на 52% ($p<0,05$), вариабельность (V) — в 3 раза ($p<0,05$), нарушалось соотношение количества клеток с низкой и высокой активностью фермента на сторону преобладания пула с низкой активностью. Коэффициент асимметрии популяционного распределения (A) и параметр распределения клеток четвертого порядка (E) увеличивались, свидетельствуя о появлении избытка пула клеток со средней активностью СДГ. Если у контрольных животных коэффициент асимметрии (A) составлял +0,61±0,11, а эксцесса (E) — -0,22±0,09, то после завершения вибрации значение коэффициента A было на уровне +1,04±0,12, значение E +0,38±0,12. Следовательно, совокупность параметров, характеризующих энергетический статус лимфоцитов экспериментальных животных по СДГ-активности, свидетель-

ствовал о рассогласованности (дизрегуляции) клеточной энергопродукции и популяционной структуры лимфоцитов под действием вибрационного фактора.

Очевидно, локальная вибрация вызвала адаптивную перестройку статуса популяции лимфоцитов, направленную на противодействие дизрегулирующему фактору вибрации. В этом случае «гиперэргическое» состояние популяции клеток, отразившееся в динамике коэффициентов асимметрии и эксцесса (A и E), свидетельствовало о сохранении определенного «адаптационного резерва» энергетического метаболизма и соотносилось с сохранностью биоэнергетических показателей некоторых тканей (печени) на уровне интактных контрольных животных.

Предварительное введение животным сукцинатсодержащего антигипоксанта «Янтарь-кардио» перед каждым сеансом вибрационного воздействия ограничивало прирост скорости эндогенного дыхания наиболее значимо в сердце (70%, $p<0,05$). Структура эндогенного дыхания сердца и почек при оценке кинетических характеристик градаций метаболических состояний митохондрий и переходе их из одного метаболического состояния в другое приближалась к уровню интактных животных. Суть перестроек в системах энергопродукции миокарда и почек при фармакологической защите свидетельствуют о том, что вибропротективное действие лекарственного препарата реализовывалось путем восстановления нарушенных окислительной активности и сопрягающих механизмов *NAD*-зависимого участка дыхательной цепи тканей, а также регуляторным ограничением сукцинатзависимой биоэнергетики.

Клеточные и популяционные параметры активности СДГ лимфоцитов изменялись при фармакологической защите. Удельная активность СДГ и популяционная изменчивость лимфоцитов (V) снижалась относительно показателей животных, подвергшихся воздействию вибрации, на 8% и 32% ($p<0,01$) соответственно. Но относительно интактного контроля удельная активность СДГ оставалась повышенной на 40% ($p<0,05$). Применение антигипоксанта «гармонизировало» популяцию лимфоцитов, уменьшая избыток низкоактивных клеток и ликвидируя недостаток высокоактивных, коэффициенты A и E приближались к уровню интактного контроля (табл. 2). Динамика показателей активности СДГ лимфоцитов периферической крови крыс свидетельствует об оптимизирующем и регулирующем воздействии сукцинатсодержащего антигипоксанта на энергетический статус клеточной популяции.

Таким образом, анализ основных показателей энергетического обмена изучаемых тканей ($V_{э}$, $V_{як}$, $V_{як-р}$, $V_{глу+мал}$, $V_{глу+мал-р}$) амитал- и малоначувствительность) и косвенных ($КС_{як}$, $КС_{глу+мал}$, $КР_{як}$, $КР_{глу+мал}$) свидетельствует о том, что если в начальный период воздействия вибрации в системе энергопродукции наблюдали рост интенсивности окисления всех доступных органеллам субстратов в крови и тканях, то дальнейшее сохранение стабильности внутриклеточной концентрации АТФ возможно благодаря постепенному включению амиталрезистентных метаболических потоков, в обход NAD-зависимого звена ДЦ [2, 7] и реализации молекулярных механизмов адаптации клетки к стрессу через специфический белковый фактор, индуцируемый при гипоксии — HIF-1a (Hypoxia Inducible Factor) [20–22]. Предположительно, фактор HIF-1a, идентифицированный во всех, представленных в данном исследовании тканях (сердце, печень, почка), экспрессирует широкий спектр HIF-1-зависимых генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков [20, 23]. Условия гипоксии, являющиеся ингибирующими для NADH-оксидазного звена ДЦ, активируют группу дегидрогеназ, способных работать при потенциале полувосстановления субстратных пар, близком к 0V (вольт) [19]. Флавопротеиды (FAD-H) и цитохромный участок ДЦ сохраняют достаточную окисленность для преимущественного метаболизма янтарной кислоты, контролируемого флавозависимым ферментом СДГ [24].

Окислительно-восстановительная пара сукцинат/фумарат имеет редокс-потенциал, соответствующий положительному значению +0,03V, и в его окислении не участвует I фермент-субстратный комплекс. Именно различия в степени восстановленности пиридиннуклеотидов и флавопротеидов создают предпосылки для преимущественного окисления сукцината в условиях гипоксии и патогенетически обосновывают целесообразность поддержания функции ДЦ с помощью сукцинатсодержащих лекарственных препаратов. Более того известно, что эндогенная янтарная кислота помимо участия в электрон-транспортной функции митохондрий ДЦ, является лиган-

дом G-белок-сопряженных рецепторов (G-protein coupled receptor — GPCR), GPR91 [25]. Янтарная кислота, обеспечивая активность FAD-зависимого звена ДЦ и экспрессию HIF-1a, поддерживает метаболический и энергетический гомеостаз. Зависимые HIF-1 гены-мишени способствуют доставке кислорода через механизмы усиления транспорта глюкозы, продукции АТФ, ионного транспорта, клеточной пролиферации, активизации эритропоэза и ангиогенеза [20–22, 26].

Заключение. На фоне воздействия локальной вибрации в изученных тканях сердца, почки и печени крыс возникало новое стационарное состояние энергетического обмена с доминированием активности FAD-оксидазного перед NAD-оксидазным путем окисления, что наиболее достоверно в нашем исследовании подтвердилось применительно к биоэнергетике сердца и почки и качественно совпадает с теми изменениями, которые ранее были описаны для воздействия общей вертикальной вибрации с частотами от 8 до 44 Гц на почку кролика. Если совокупность показателей энергетического обмена почки и печени крыс свидетельствуют о развитии вибрационно-опосредованной тканевой гипоксии I стадии, то показатели низкой сопряженности окислительного фосфорилирования в ткани сердца — о II стадии биоэнергетической гипоксии и подтверждают наибольшую уязвимость данного органа к вибрации. Применение в субстратных дозах сукцинатсодержащего антигипоксанта «Янтарь-кардио» на фоне вибрации регулировало основные показатели работы ДЦ (наиболее значимо в сердце), приближая их к уровню интактных животных, оказывая оптимизирующее и регулирующее воздействие на энергетический статус клеточной популяции лимфоцитов по активности СДГ. Проведенные исследования доказывают, что высокая реактивность системы окисления янтарной кислоты представляет собой универсальный механизм адаптации в условиях напряжения гомеостатических функций, в том числе на фоне воздействия вибрации, и представляется одной из центральных фармакологических мишеней в системе энергетических превращений в тканях органов, вовлеченных в вибрационно-опосредованный патологический процесс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дымочка М.А., Чикинова Л.Н., Запарий Н.С. Инвалидность вследствие профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2012–2016 гг. *Мед. труда и пром. экология*. 2018; (4): 10–3.
2. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Воздействие общей вибрации нарушает функциональную активность системы энергопродукции миокарда кроликов. *Биофизика*. 2019; 64 (2): 337–42.
3. Мелентьев А.В., Серебряков П.В., Жеглова А.В. Влияние шума и вибрации на нервную регуляцию сердца. *Мед. труда и пром. экология*. 2018; (9): 19–23.
4. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Сухова А.В. Критерии выбора информативных лабораторных биомаркеров в медицине труда (аналитический обзор литературы). *Мед. труда и пром. экология*. 2010; (12): 22–7.
5. 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): 9–15.
6. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Тканеспецифические особенности вибрационно-опосредованной гипоксии сердца, печени и почки кролика. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016; 14 (1): 46–62.
7. Лукьянова Л.Д. Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации. *Патогенез*. 2008; 6 (3): 4–12.
8. Кондрашова М.Н., Сирота Т.В., Темнов А.В., Белоусова Ж.В., Петруняк В.В. Обратимая организация митохондрий в ассоциаты как фактор регуляции дыхания. *Биохимия*. 1997; 62 (2): 154–163.
9. Франк Г.М., Кондрашова М.Н. (ред.) *Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом*. Наука; М.; 1973.
10. Никольс Д. *Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию*. Мир; М.; 1985.
11. Chance B., Williams G. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 1955; 217 (1): 324–7.
12. Chance B., Hollunger G. The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria. *J. Biol. Chem.* 1961; 236 (5): 1534–84.
13. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Влияние вибрации на функции дыхательной цепи митохондрий почки кроликов в эксперименте. *Мед. труда и пром. экология*. 2020; 60 (5): 344–8.
14. Goa J. A micro biuret method for protein determination; determination of total protein in cerebrospinal fluid. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1953; 5 (3): 218–22.
15. Нарциссов Р.П. Применение *n*-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфо-

- цитов человека. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1969; 56(5): 85–91
16. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. *Гистохимия ферментов: лабораторные методы*. Мир; М.; 1982.
 17. Хундерякова Н.В., Захарченко А.В., Захарченко М.В., Мюллер Х., Федотчева Н.И., Кондрашова М.Н. Влияние светового излучения ближнего инфракрасного диапазона на крыс, оцениваемое по активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах на мазке крови. *Биофизика*. 2015; 60 (6): 1104–08.
 18. Дудылина А.Л., Иванова М.В., Калатанова А.В., Каленикова Е.И., Макаров В.Г., Макарова М.Н., Шумаев К.Б., Рууге Э.К. Генерация супероксидных радикалов митохондриями сердца и антиоксидантное действие водорастворимой формы убихинона-10. *Биофизика*. 2019; 64 (2): 282–90.
 19. Ленинджер А.Л. *Основы биохимии*: пер. с англ. в 3-х тт. Мир; М.; 1985.
 20. Сахаров Д.А., Шкурников М.Ю., Тоневицкий А.Г. Кратковременный высокоинтенсивный физиологический стресс вызывает увеличение экспрессии белка теплового шока в лейкоцитах человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147 (3): 335–40.
 21. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59: 47–53.
 22. 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.
 23. Ben-Dov C., Hartmann B., Lungren J., Valcarcel J. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (5): 1229–33.
 24. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н. *Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. Митохондрии в патологии*. Наука, Пушкино; 2001.
 25. Correa P.R., Kruglov E.A., Thompon M. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J. Hepatology*. 2007; 47 (2): 262–9.
 26. Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. Signal Mechanism of the Protective Effect of Combined Preconditioning by Amtizole and Moderate Hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 164 (3): 320–23.

REFERENCES

1. Dymochka M.A., Chikina L.N., Zapariy N.S. Disability of occupational morbidity in the Russian Federation in 2012–2016. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; 4: 10–3 (in Russian).
2. Vorobyova V.V., Shabanov P.D. Exposure to general vibration disrupts the functional activity of the energy production system of the rabbit myocardium. *Biofizika*. 2019; 64 (2): 337–342 (in Russian).
3. Melentev A.V., Serebryakov P.V., Zheglova A.V. Influence of noise and vibration on nervous regulation of heart. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; 9: 19–23 (in Russian).
4. Kir'yakov V.A., Pavlovskaya N.A., Suhova A.V. Informativity of laboratory biomarkers in diagnosis of vibration disease. *Med. truda i prom. ekol.* 2010; 12: 22–7 (in Russian).
5. P'in I.I., Nasibullin B.A., Zherebickij V.A. Changes in the structure of neurons and the activity of some redox enzymes in the cerebellum with continuous long-term action of general low-frequency vibration. *Arhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1991; 2: 9–15 (in Russian).
6. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Tissue-specific features of vibration-mediated hypoxia of the heart, liver and kidney of a rabbit. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2016; 14 (1): 46–62 (in Russian).
7. Luk'yanova L.D. Signaling function of mitochondria during hypoxia and adaptation. *Patogenez*. 2008; 6 (3): 4–12 (in Russian).
8. Kondrashova M.N., Sirota T.V., Temnov A.V., Belousova Zh.V., Petrunyaka V.V. Reversible organization of mitochondria into associates as a factor in the regulation of respiration. *Biohimiya*. 1997; 62 (2): 154–63 (in Russian).
9. Frank G.M., Kondrashova M.N. (red.) *Guidelines for the Study of Biological Oxidation by Polarographic Method*. Nauka; M.; 1973 (in Russian).
10. Nikol's D. *Bioenergy. Introduction to Chemiosmotic Theory*. Mir; M.; 1985 (in Russian).
11. Chance B., Williams G. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 1955; 217 (1): 324–327.
12. Chance B., Hollunger G. The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria. *J. Biol. Chem.* 1961; 236 (5): 1534–84.
13. Vorob'eva 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.* 2020; 60 (5): 344–8 (in Russian).
14. Goa J. A micro biuret method for protein determination; determination of total protein in cerebrospinal fluid. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1953; 5 (3): 218–22.
15. Narcissov R.P. Application of n-nitrotetrazolium violet for quantitative cytochemistry of human lymphocyte dehydrogenases. *Arhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1969; 56 (5): 85–91 (in Russian).
16. Lojda Z., Gossrau R., Shibler T. *Enzyme histochemistry: laboratory methods*. Mir; M.; 1982 (in Russian).
17. Hunderyakova N.V., Zaharchenko A.V., Zaharchenko M.V., Myuller H., Fedotcheva N.I., Kondrashova M.N. Effect of near infrared light radiation on rats, assessed by the activity of succinate dehydrogenase in lymphocytes on a blood smear. *Biofizika*. 2015; 60 (6): 1104–08 (in Russian).
18. Dudylyna A.L., Ivanova M.V., Kalatanova A.V., Kalenikova E.I., Makapov V.G., Makapova M.N., Shumaev K.B., Puuge E.K. Generation of superoxide radicals by heart mitochondria and antioxidant effect of water-soluble form of ubiquinone-10. *Biofizika*. 2019; 64 (2): 282–90 (in Russian).
19. Lenindzher A.L. *Fundamentals of Biochemistry: trans. from English in 3 vols*. Mir; M.; 1985 (in Russian).
20. Saharov D.A., Shkurnikov M.Yu., Tonevickij A.G. Short-term high-intensity physiological stress causes an increase in the expression of heat shock protein in human leukocytes. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2009; 147 (3): 335–40 (in Russian).
21. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59: 47–53.
22. 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.
23. Ben-Dov C., Hartmann B., Lungren J., Valcarcel J. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (5): 1229–33.
24. Maevskij E.I., Rozenfel'd A.S., Grishina E.V., Kondrashova M.N. *Correction of metabolic acidosis by maintaining mitochondrial function. Mitochondria in pathology*. Nauka. Pushchino; 2001 (in Russian).
25. Correa P.R., Kruglov E.A., Thompon M. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J. Hepatology*. 2007; 47 (2): 262–9.
26. Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. Signal Mechanism of the Protective Effect of Combined Preconditioning by Amtizole and Moderate Hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 164 (3): 320–3.