

Воробьева В.В.¹, Левченкова О.С.², Ленская К.В.¹, Шабанов П.Д.³

Анализ зависимости эндогенного дыхания митохондрий миокарда от физических характеристик вибрации

¹ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия, Университетская набережная, д. 7-9;

²ФГБВОУ «Смоленский государственный медицинский университет», 214019, Смоленск, Россия, ул. Крупской, д. 28;

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Павлова, д. 12

Введение. Статья посвящена решению задачи качественной и количественной оценки биоэнергетических показателей работы комплекса электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий миокарда экспериментальных животных на фоне воздействия вибрации. Цель исследования – анализ зависимости вибрационно-опосредованных перестроек некоторых показателей тканевого дыхания миокарда от физических характеристик вибрации и обоснование роли биоэнергетической гипоксии в патофизиологических механизмах взаимодействия энергетического обмена ткани и физического фактора.

Методика. Моделирование вибрационно-опосредованных нарушений миокарда у кроликов осуществляли с помощью промышленной установки УВ 70/200. Сеансы общей вибрации с амплитудой 0,5 мм и частотой 8 и 44 Гц проводили ежедневно по 60 мин в утренние часы (с 9.00 до 11.00) в осенне-зимний период.

Изучение скорости эндогенного дыхания митохондрий в составе тканевого гомогената и его чувствительности к ингибиторам (амитал, малонат) осуществляли полярографическим методом с помощью закрытого кислородного датчика гальванического типа (Кларка).

Результаты. Множественное сравнение кинетических показателей функционирования ЭТЦ выявило достоверный эффект действия вибрации с частотой 44 Гц на скорость окисления эндогенных субстратов митохондрий сердца. При содержании белка в ячейке 2,4 мг/мл (стандартное отклонение 0,4), скорость эндогенного дыхания в [нг-атом·О мин⁻¹ мг⁻¹ белка] составляла 16,3 у контрольных животных с преобладанием амиталчувствительного дыхания; 25,9 с признаками доминирования малонатчувствительного дыхания после 21 сеанса; 17,9 после 56 сеансов вибрации. Моделирование градаций метаболических состояний митохондрий с помощью экзогенных субстратов окисления и разобщителя протонофора 2,4-ДНФ подтвердило преимущественную активацию сукцинатзависимой энергетики миокарда в условиях пролонгации вибрационного воздействия.

Заключение. Проведенный анализ изменчивости скорости эндогенного дыхания митохондрий гомогената ткани миокарда показал, что именно взаимодействие нескольких варьируемых характеристик вибрации вносило наиболее весомый и значимый вклад в межгрупповую изменчивость скоростей окисления эндогенных субстратов, выявляя признаки формирования биоэнергетической гипоксии и позволяя анализировать трансформацию энергии первичного физического явления в биологический эффект. Полученные биоэнергетические показатели ($V_{\text{энд}}$, чувствительность эндогенного дыхания к ингибиторам, соотношение малонат- и амиталчувствительности, $V_{\text{як}}$ и $V_{\text{глу+мал}}$, $V_{\text{як-ДНФ}}$ и $V_{\text{глу+мал-ДНФ}}$), отражающие объем макроэргических фосфатов, доступность энергетических метаболитов, количественное соотношение дыхательных ферментов, осуществляющих фосфорилирование АДФ, возможно использовать в качестве переменных величин в адекватных математических моделях.

Ключевые слова: вибрация; митохондрии; энергетический обмен сердца кролика; модель вибрационно-опосредованной гипоксии; математическое моделирование работы электрон-транспортной цепи

Для цитирования: Воробьева В.В., Левченкова О.С., Ленская К.В., Шабанов П.Д. Анализ зависимости эндогенного дыхания митохондрий миокарда от физических характеристик вибрации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(3): 41–51.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.41-51

Участие авторов: дизайн, выполнение экспериментальных исследований, статистическая обработка данных, написание текста статьи – Воробьева В.В.; анализ и интерпретация результатов – Левченкова О.С.; статистическая обработка данных, редактирование – Ленская К.В.; концепция исследования – Шабанов П.Д. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Воробьева Виктория Владимировна, e-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.05.2025

Принята к печати 25.08.2025

Опубликована 30.09.2025

Vorobieva V.V.¹, Levchenkova O.S.², Lenskaya K.V.¹, Shabanov P.D.³

Analysis of the dependence of myocardial mitochondria endogenous respiration on physical characteristics of vibration

¹Saint Petersburg State University, 7-9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation;

²Smolensk State Medical University, 28 Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russian Federation;

³Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

Introduction. The article addresses the problem of qualitative and quantitative assessment of the electron transport chain (ETC) bioenergetics of myocardial mitochondria in experimental animals exposed to vibration. **The aim** of the study was to analyze the dependence of vibration-mediated changes in some parameters of myocardial tissue respiration on vibration physical characteristics and to justify the role of bioenergetic hypoxia in pathophysiological mechanisms of the interaction of tissue energy metabolism and a physical factor.

Methods. The endogenous mitochondrial respiration rate and sensitivity to inhibitors (amytal, malonate) in tissue homogenate were studied by polarography using a closed galvanic oxygen sensor (Clark).

Results. Multiple comparison of the ETC kinetics revealed a significant effect of 44 Hz frequency vibration on the endogenous substrate oxidation rate in myocardial mitochondria. With a cell protein concentration of 2,4 mg/ml (standard deviation 0,4), the endogenous respiration rate in [ng-atom·O min⁻¹ mg⁻¹ protein] was 16.3 in control animals with predominating amytal-sensitive respiration; 25.9 with predominating malonate sensitive respiration after 21 sessions; and 17.9 after 56 vibration sessions. Modeling of mitochondrial metabolic state gradations using exogenous oxidation substrates and the 2,4-DNF protonophore disassembler confirmed the preferential activation of succinate-dependent myocardial energetics under the conditions of prolonged vibration exposure.

Conclusion. The analysis of the endogenous respiration rate in myocardial homogenate mitochondria showed that specifically the interaction of several variable characteristics of vibration most significantly contributed to the intergroup variability of endogenous substrate oxidation rates. This interaction revealed signs of bioenergetic hypoxia and allowed analyzing the transformation of energy of the primary physical phenomenon into a biological effect. The obtained bioenergetic parameters (V_{end}, endogenous respiration sensitivity to inhibitors; malonate to amytal sensitivity ratio; V_{sa} and V_{glu+mal}; V_{sa-c} and V_{glu+mal-c}), that reflect the volume of high-energy phosphates, availability of energy metabolites, and the quantitative ratio of respiratory enzymes that perform ADP phosphorylation, can be used as variables in adequate mathematical models.

Keywords: vibration; mitochondria; energy metabolism of the rabbit heart; model of vibration-mediated hypoxia; mathematical model of the electron transport chain

For citation: Vorobieva V.V., Levchenkova O.S., Lenskaya K.V., Shabanov P.D. The dependence analysis of myocardial mitochondria endogenous respiration on physical characteristics of the vibration. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(3): 41–51. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.41-51

Authors' contribution: design, conducting of experimental studies, statistical data processing, writing of the article – Vorobieva V.V.; analysis and interpretation of results – Levchenkova O.S.; statistical data processing, editing the text – Lenskaya K.V.; study concept – Shabanov P.D. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Victoria V. Vorobieva, e-mail: v.v.vorobieva@mail.ru

Information about the authors:

Vorobieva V.V., <https://orcid.org/0000-0001-6257-7129>

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

Lenskaya K.V., <https://orcid.org/0000-0002-6407-0927>

Shabanov P.D., <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2025-0020 "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders in order to create new pharmacologically active substances acting on CNS receptors"

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

Received 27.05.2025

Accepted 25.08.2025

Published: 30.09.2025

Введение

Ежегодно в мире регистрируется примерно 160 млн случаев профессиональных заболеваний, около 10% из которых завершаются формированием необратимых нарушений здоровья. Основными рисками для здоровья являются тяжесть и напряжённость трудовой деятельности, производственные химические и физические факторы. Согласно эпидемиологическим данным среди работников, длительно (годы) контактирующих с вибрацией в ходе профессиональной деятельности, различные виды патологии сердца встречаются чаще, чем в популяционных группах, сходных по возрасту и полу [1].

Процесс взаимодействия собственного электромеханического ритма функционирования клеточных и субклеточных структур сердца [2] с периодически изменяющимися механодеформирующими силами вибрации [3] формирует результирующие векторы, повреждающие мембранны клетки и другие органеллы. Объективными индикаторами подобного деструктивного воздействия могут служить многочисленные тканевые биомаркеры: циркулирующие биомаркеры PICP и СИТР (С-концевые пропептиды проколлагена и коллагена I типа), РИИНР (N-концевой пропептид проколлагена III типа); уровни креатинфосфокиназы, металлопротеиназы ММП-9 (матриксная металлопротеиназа-9), TIMP-1 (тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ), галектина-3, GDF-15, sST2, микроРНК, РСР и РНР (карбокси- и аминопропептиды проколлагена), СТР-1 (С-телопептид коллагена I) [4]. Вибрационные колебания вмешиваются в собственные колебательные процессы сердечно-сосудистой системы [5], изучение которых также нашло отражение в решении нестационарных математических уравнений гидродинамики для класса смерчеобразных закрученных потоков вязкой жидкости [6].

Стрессирующее воздействие вибрации вызывает гиперреактивацию симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7], системы эндотелина, цитокинов, продукции оксида азота и перекисного окисления липидов, натрийуретического пептида и завершается развитием, так называемого, миокардиального стресса левого желудочка сердца [1]. Несмотря на достаточную изученность предикторов патофизиологических изменений в сердечно-сосудистой системе при вибрационной болезни, до конца не известны биофизические зависимости между амплитудой, частотой, длительностью

дозированного вибрационного воздействия в диапазоне резонансных частот и выраженностью изменений окислительно-восстановительных процессов в виброчувствительных органах, в частности, в сердце [8].

Цель исследования заключается в анализе вибрационно-опосредованных перестроек энергетического обмена миокарда кролика на основе изучения динамики изменений скорости эндогенного дыхания митохондрий ткани миокарда и его чувствительности к ингибиторам дыхательной цепи в зависимости от физических характеристик вибрации (частоты и длительности).

Методика

Лабораторные животные. Эксперименты проведены на кроликах-самцах ($n=50$) породы Шиншилла массой 2,5-3кг. Выбор биологической модели (кролик) обусловлен многими факторами, в частности, тем фактом, что слепки полости левого желудочка сердца человека, собак и кролика сходны по структуре трабекул диастолической и систолической группы [6], и, поэтому, механический блок работы левого желудочка у вышеназванных видов описывается близкими математическими моделями. В подобных математических моделях миокард рассматривается как трансверсально-изотропная несжимаемая сплошная среда, генерирующая пассивные и активные напряжения в ответ на деформацию, что позволяет провести анализ взаимосвязей между напряжением и деформациями, концентрациями химических веществ, энергетическим потенциалом клеток и механическими смещениями сократительных белков [9].

Содержание животных и эксперименты проводили в соответствии с нормами и правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986 г. с приложением А от 2006 г.). Кроликов помещали по одному в стандартные клетки из нержавеющей стали и содержали на протяжении всего экспериментального периода в условиях вивария, на стандартном рационе при температуре воздуха 18–20°C со свободным доступом к корму и питьевой воде.

Моделирование вибрационно-опосредованных нарушений миокарда у кроликов. Действие общей вертикальной вибрации осуществляли с помощью промышленной установки УВ 70/200, позволяющей настраивать вибра-

ционные колебания с различными физическими характеристиками. Исходя из того, что величина колебательной энергии, поглощенной телом человека или животного (Q) при контакте с источником вибрационных колебаний, прямо пропорционально площади контакта (S), времени воздействия (T) и интенсивности раздражителя [10], были выбраны несколько режимов вибрационного воздействия с различной частотой и длительностью. Предпосылкой к выбору частотных характеристик явился тот факт, что наиболее отрицательным эффектом воздействия обладают резонансные частоты, диапазон которых для тканей и органов теплокровных животных и человека находится в интервале от 1 до 200 Гц [11]. Сеансы общей вибрации с амплитудой 0,5 мм и частотой 8 и 44 Гц проводили ежедневно по 60 мин в утренние часы (с 9.00 до 11.00) в осенне-зимний период.

Схема эксперимента. Были сформированы семь экспериментальных групп животных: группа интактных контрольных животных и группы животных, подвергавшихся воздействию вибрации с частотой 8 Гц по 7, 21, 56 сеансов и 44 Гц по 7, 21 и 56 сеансов.

На фоне легкого эфирного наркоза животных подвергали эвтаназии методом воздушной эмболии в ушную артерию 5 мл воздуха, вскрывали грудную клетку, быстро извлекали сердце и помещали в солевую среду фиксированного состава, охлажденную до 0°C [12]. Кусочки верхушки сердца (250–300 мг) гомогенизировали в калиброванном гомогенизаторе Даунса из кварцевого стекла с тефлоновым пестиком при соотношении «среда выделения» : «ткань» = 1:2 и получали 30%-ный гомогенат, содержащий нативные митохондрии, согласно методическим рекомендациям, предложенными М.Н. Кондрашовой [13].

Время забора ткани, гомогенизации и инкубации были стандартизованы таким образом, чтобы с момента забора ткани до окончания полярографического измерения показателей активности митохондрий проходило не более 40 мин с целью обеспечения адекватности статуса митохондрий *in vitro* их «нативному» состоянию, максимально приближенному к *in vivo*.

Изучение функциональной активности клеточных систем энергопродукции ткани миокарда *in vitro*. Активность нативных митохондрий сердца изучали полярографическим методом [14] с помощью кислородного электрода типа Кларка. Полярографическая измерительная установка, в соответствии с требованиями метода состояла из электрода, ячейки с перемешивающим стержнем, термостатируемого кожуха, водяного термостата I ТЖ-0 03 (Россия), магнитной мешалки ММ-ЗМ (Россия), самописца LKB Bromma 2210 2-Channel Recorder (Швеция).

Скорость дыхания митохондрий (V) в среде инкубации выражали в [нг-атом·Омин⁻¹мг⁻¹белка]. Вклад в эндогенную дыхательную активность митохондрий NADH- и FADH-зависимых субстратов оценивали по данным ингибиторного анализа с амиталом натрия (Serva, Германия) или малонатом (Реахим, Россия) по 2мМ, так как при данной концентрации ингибиторов препараты, полученные от животных, подвергнутых разным воздействиям, дифференцировались наиболее четко.

Путем введения в полярографическую ячейку экзогенного субстрата митохондрий переводили в состояние субстратного дыхания (состояние «покоя»). В качестве NADH- зависимого субстрата применяли смесь глутамата и малата по 3мМ, в качестве FADH- зависимого субстрата – янтарнокислый натрий – до 1мМ. Скорость субстратного дыхания ($V_{як}$ и $V_{глу+мал}$) в митохондриях ткани сердца интактных животных выше, чем эндогенного и зависит от проницаемости мембран для субстрата, способности ферментного комплекса окислять данный субстрат и готовности последующих участков дыхательной цепи транспортировать электроны к кислороду. Экзогенные энергетические субстраты способны регулировать функциональную активность митохондрий, стимулируя фракцию дыхательной цепи, через которую транспортируются электроны после их собственного окисления. Приём стимуляции эндогенного дыхания экзогенным субстратом используется для оценки перехода митохондрий в метаболическое состояние «покоя». Отсутствие стимуляции указывает на регуляторное угнетение или отключение, даже возможно, на повреждение соответствующего звена дыхательной цепи.

Через 60 секунд субстратного дыхания в ячейку вводили протонофор 2,4-ДНФ до общепринятой разобщающей концентрации 20 мкМ, тем самым ликвидируя электрохимический потенциал мембранны, нарушая синтез АТФ и его регулирующее влияние в пунктах сопряжения дыхания с фосфорилированием. Протонофор 2,4-ДНФ разобщает все точки сопряжения в ЭТЦ, увеличивая уровень АДФ и снижая содержание АТФ за счет активизации АТФ-азы. При этом *in vitro* создается высокая функциональная нагрузка на дыхательную цепь, соответствующая «активному» состоянию митохондрий. Степень сопряжения окисления и фосфорилирования препарата нативных митохондрий пропорциональна ответной реакции (величине ускорения дыхания) на разобщитель, что позволяет косвенно оценить уровень энергетической регуляции при функционировании данного участка дыхательной цепи и отразить в виде показателей $V_{як-ДНФ}$ и $V_{глу+мал-ДНФ}$.

Концентрацию белка в гомогенате измеряли модифицированным микробиуретовым экспресс-методом, который обладает высокой специфичностью, чувствительностью, не зависит от аминокислотного состава белка и ха-

рактеризуется линейной связью между концентрацией белка и интенсивностью окраски проб в широком диапазоне концентраций.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили поэтапно с помощью пакета прикладных программ «Stat Soft Statistica 6.0» (США) с использованием модуля ANOVA/MANOVA [15, 16]. Для того, чтобы доказать открытость митохондриальной системы миокарда к воздействию вибрации, варьировали ее характеристики, создавая различные виды комбинаций. Оценку множественности связей и направленности взаимодействий между показателями-отклика-ми энергетического обмена ткани в неполном цикле метаболических градаций «покой-разобщение» и внешними факторами (тестирующие воздействия в эксперименте), осуществили с помощью многомерного факторного анализа методом главных компонент [17], что позволило охватить все факторное пространство (полный набор комбинаций уровней всех факторов, доступных для учета в наших исследованиях) (табл. 1).

Результаты

Известно, что скорость эндогенного дыхания митохондрий ($V_{\text{энд}}$) *in vitro* обусловлена окислением доступных энергетических субстратов, присутствующих в ткани на момент получения гомогената. Показатели скорости эндогенного дыхания и чувствительности к ингибиторам электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) нативных митохондрий миокарда интактных контрольных животных при содержании белка в ячейке 2,4(0,4) мг/мл представлены в табл. 2.

Скорость $V_{\text{энд}}$ в гомогенате миокарда преимущественно зависит от потока электронов через два функционально наиболее важных звена ЭТЦ – фермент-субстратный

комплекс I (NADH-зависимый) и комплекс II (FADH-зависимый). Амитал (5-Этил-5-изоамилбарбитуровая кислота), являясь обратимым блокатором сайтов связывания убихинона, угнетает окисление NADH-зависимых субстратов, нарушая поток электронов на уровне I фермент-субстратного комплекса ЭТЦ; величина чувствительности $V_{\text{энд}}$ к амиталу пропорциональна активности этого участка и вкладу эндогенных субстратов, окисляющихся по этому пути [18]. Малонат – абсолютный специфический ингибитор сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и «отсекает» ту часть эндогенного дыхания, которая определяется вкладом янтарной кислоты.

Исходно у контрольных животных наблюдали преобладание амиталчувствительного дыхания над малонатчувствительным (табл. 2, показатель A_1), что обусловлено преимущественным вкладом свободных жирных кислот в эндогенную окислительную активность сердца всех млекопитающих, функциональный диапазон которого обеспечивается энергией за счет окислительного фосфорилирования.

Скорость окисления эндогенных энергетических субстратов нативными митохондриями миокарда, чувствительность эндогенного дыхания к ингибиторам и их соотношение явились параметрами отклика на действие независимых контролируемых факторов общей вибрации различной длительности и частоты 8 Гц (табл. 2) и 44 Гц (табл. 3).

Целенаправленный поиск зависимостей в совокупности экспериментальных данных предполагает исследование значимости различий в средних значениях показателей скорости эндогенного дыхания. Значимость различий (p) на разных уровнях варьирования факторов вибрации А-В в методе наименьшей значимости разности Фишера по критерию множественного сравнения LSD колебалась

Таблица 1/Table 1

Уровни варьирования изучаемых в эксперименте факторов общей вертикальной вибрации (факторы А, В) и их комбинации (А, В)

Variation levels of the factors of wholebody vertical vibration studied in the experiment (factors A, B) and their combinations (A, B)

Характеристики общего вертикального вибрационного воздействия / Characteristics of the wholebody vertical vibration action	
Частота ОВВ в Гц / WBVV frequency in Hz	Количество сеансов ОВВ по 60 мин ежедневно / Number of 60 min daily sessions of WBVV
A_1 – отсутствие вибрации / A_1 – no vibration	B_1 – 7 сеансов / B_1 – 7 sessions
A_2 – вибрация 8 Гц / A_2 – vibration 8 Hz	B_2 – 21 сеанс / B_2 – 21 sessions
A_3 – вибрация 44 Гц / A_3 – vibration 44 Hz	B_3 – 56 сеансов / B_3 – 56 sessions

Примечание. ОВВ – общая вертикальная вибрация; при всех сочетаниях изучаемых факторов амплитуда вибрации составляла 0,5 мм.

Note. WBVV – whole body vertical vibration; at all combinations of the studied factors the vibration amplitude was 0.5 mm.

Таблица 2/Table 2

Параметры эндогенного дыхания нативных митохондрий миокарда у контрольных и подвергнутых вибрации животных при изменении факторов общей вертикальной вибрации с частотой 8 Гц

Endogenous respiration parameters of native myocardial mitochondria in control and vibration-subjected animals under changing of wholebody vertical vibration factors with a frequency of 8 Hz

Факторы вибрации Vibration factors		n	$\frac{V_{\text{энд}}}{V_{\text{энд}}^*} M (s)$	Чувствительность эндогенного дыхания к ингибиторам в % Sensitivity of endogenous respiration to inhibitors in %		Соотношение между малонат- и амитал-чувствительностью Ratio between malonate and amytal sensitivity
Частота, Гц (A) Frequency, Hz (A)	Количество сеансов вибрации (B) / Number of vibration sessions (B)			Малонат / malonate	Амитал / amytal	
0 (A ₁)	0	10	16,3 (4,4)	15,9 (6,1)	33,6 (8,9)	0,47
8 (A ₂)	7 (B ₁)	6	16,3 (3,2)	40,0 (15,8)	47,6 (19,0)	0,84
8 (A ₂)	21(B ₂)	6	18,8 (5,2)	55,4 (7,2)	26,4 (8,5)	2,09
8 (A ₂)	56(B ₃)	7	23,4 (5,7)	31,2 (5,7)	22,4 (10,2)	1,4

Примечание. A₁ – контрольная группа; n – количество животных в исследуемой группе; M (s) – среднее значение показателя по выборке скорости эндогенного дыхания митохондрий в гомогенате миокарда ($V_{\text{энд}}$) в [нг·атом·Омин⁻¹мг⁻¹белка], s – стандартное отклонение; содержание белка в ячейке – 2,4(0,4) мг/мЛ.

Note. A₁ – control group; n – number of animals in groups; M (s) – mean value over the sample of endogenous mitochondrial respiration rates in myocardial homogenate ($V_{\text{энд}}$) in [ng·atom·Omin⁻¹mg⁻¹protein], s – standard deviation; protein content in the cell – 2.4(0.4) mg/mL.

Таблица 3/Table 3

Параметры эндогенного дыхания нативных митохондрий миокарда у контрольных и подвергнутых вибрации животных при изменении факторов общей вертикальной вибрации с частотой 44 Гц

Endogenous respiration parameters of native myocardial mitochondria in control and vibration-subjected animals under changing of wholebody vertical vibration factors with a frequency of 44 Hz

Факторы вибрации Vibration factors		n	$\frac{V_{\text{энд}}}{V_{\text{энд}}^*} M (s)$	Чувствительность эндогенного дыхания к ингибиторам в % Sensitivity of endogenous respiration to inhibitors in %		Соотношение между малонат- и амитал-чувствительностью Ratio between malonate and amytal sensitivity
Частота, Гц (A) / Frequency Hz (A)	Количество сеансов вибрации (B) Number of vibration sessions (B)			Малонат / Malonate	Амитал / amytal	
0 (A ₁)	0	10	16,3 (4,6)	15,9 (6,1)	33,6 (8,9)	0,47
44 (A ₃)	7 (B ₁)	5	22,6 (5,2)	29,2(7,5)	25,1(9,7)	1,2
44 (A ₃)	21(B ₂)	9	25,9 (6,7)	70,6(6,2)	49,2(12,9)	1,43
44 (A ₃)	56(B ₃)	6	17,9 (5,8)	66,8(6,6)	49,4(14,2)	1,35

Примечание. A₁ – контрольная группа; n – количество животных в исследуемой группе; M (s) – среднее значение показателя по выборке скорости эндогенного дыхания митохондрий в гомогенате миокарда ($V_{\text{энд}}$) в [нг·атом·Омин⁻¹мг⁻¹белка], s – стандартное отклонение; содержание белка в ячейке – 2,4(0,4) мг/мЛ.

Note. A₁ – control group; n – number of animals in groups; M (s) – mean value over the sample of endogenous mitochondrial respiration rates in myocardial homogenate ($V_{\text{энд}}$) in [ng·atom·Omin⁻¹mg⁻¹protein], s – standard deviation; protein content in the cell – 2.4(0.4) mg/mL.

от 0,024 для сочетания факторов A₂–B₃ и A₂–B₁ до 0,006 для сочетания факторов A₃–B₂ и A₃–B₃. Несмотря на кажущуюся идентичность показателей скорости эндогенного дыхания нативных митохондрий сердца кроликов на некоторых уровнях воздействия вибрации (табл. 2, 3), по данным ингибиторного анализа по критерию множественного сравнения LSD, препараты гомогенатов ткани оказались дифференцированными (табл. 4) с высокой значимостью различий (p) средних значений.

Сопоставление показателей амитал- и малонатчувствительности позволило высказать предположение, что при большинстве сочетаний уровней факторов вибрации чувствительность показателя $V_{\text{энд}}$ к малонату превышала чувствительность к амиталу и возрастала по мере накопления вибрационной дозы в большей степени, чем чувствительность к амиталу.

Для определения весомости параметров отклика и дальнейшего обоснования интегральной характеристики

состояния системы энергопродукции миокарда экспериментальных животных в условиях воздействия вибрации необходимо было количественно оценить ответ исследуемых выходных параметров тканевой биоэнергетики ($V_{энд}$ – малонат- и амиталчувствительность) миокарда на факторы вибрации с точки зрения их информативности и значимости. Согласно результатам дисперсионного анализа по одной из его разновидностей – матрице полного факторного эксперимента, в величине, значимости и информативности эффектов исследованных факторов вибрации по совокупности их действия на параметры-отклики выявились существенные отличия.

В ряду показателей $V_{энд}$ и чувствительности к малонату значимыми ($p \leq 0,05$) оказались эффекты контроли-

руемых факторов (частоты вибрации и количества сеансов) и эффекты их взаимодействия А·В. Они обусловили большую часть дисперсии. Количественно это выразилось в том, что влияние совокупности контролируемых факторов на изменчивость дисперсии $V_{энд}$ и малонатчувствительности определилось на уровне 52,8% и 78,5%, соответственно, и превысило вклад случайных факторов. В противоположность этому, на дисперсию показателя амиталчувствительности достоверно влияло только сочетание факторов А·В вибрации, тогда как вклад случайных факторов более, чем в 2 раза, превышал вклад контролируемых. Коэффициенты регрессии для $V_{энд}$ и малонатчувствительности оказались статистически значимыми ($p \leq 0,0057$), в отличие от амиталчувствительности ($p > 0,188$).

Таблица 4/Table 4

Вклад факторов вибрации и их взаимодействия в дисперсию параметров эндогенного дыхания нативных митохондрий миокарда
Contribution of vibration factors and their interactions to the dispersion of endogenous respiration parameters of native myocardial mitochondria

Параметр-отклик Parameter-response	Факторы вибрации Vibration factors	SS	df	MS	F	p	K, %
$V_{энд} / V_{энд}$	A	361,4	2	180,7	8,487	0,001	25,2
	B	193,5	2	96,7	4,543	0,017	12,4
	A·B	237,6	4	59,4	2,789	0,041	15,2
	Контролируемые Controlled	792,5					52,8
	Неконтролируемые Uncontrolled	766,6	36	21,29	–	–	49,2
Чувствительность к малонату Sensitivity to malonate	A	6976,8	2	3488,37	33,62	0,0000	40,0
	B	4026,3	2	2013,17	19,4	0,0000	23,0
	A·B	2703,1	4	675,78	6,54	0,0005	15,5
	Контролируемые Controlled	13706,2					78,5
	Неконтролируемые Uncontrolled	3735,3	36	103,76	–	–	21,5
Чувствительность к амиталу Sensitivity to amytal	A	716,6	2	358,28	1,137	0,33	4,5
	B	13,06	2	6,53	0,021	0,949	0,08
	A·B	3773,2	4	943,29	2,99	0,031	23,8
	Контролируемые Controlled	4502,8					28,38
	Неконтролируемые Uncontrolled	11340,0	36	315,0	–	–	71,6

Примечание. А – частота вибрации в Гц; В – количество сеансов вибрации по 60 мин ежедневно; SS – сумма квадратов отклонений параметра-отклика от среднего значения, обусловленная влиянием фактора; df – число степеней свободы; MS – дисперсии; F – критерий Фишера; p – уровень значимости; K – степень влияния факторов вибрации на параметры-отклики. Дисперсии анализируемых признаков в группах, определяемых факторами, проверяли по тестам Левена и Брауна-Форсайта ($p > 0,05$).

Note. A – WBVV frequency in Hz; B – Number of 60 min daily sessions of WBVV; SS – sum of deviation squares of the parameter-response from the mean value due to the influence of the factor; df – degrees of freedom; MS – dispersions; F – Fisher's criterion; p – significance level; K – degree of influence of vibration factors on the parameters-responses. The dispersions of the analyzed features in the groups determined by the factors were checked by Levene's and Brown-Forsythe tests ($p > 0,05$).

Таблица 5/Table 5

Скорости окисления экзогенных субстратов в состоянии покоя и функциональной активности митохондрий миокарда на разных уровнях варьирования фактора частоты вибрации (фактора А)

Rates of oxidation of exogenous substrates in the resting state and functional activity of myocardial mitochondria at different levels of variation of the vibration frequency factor (factor A)

Показатель скорости дыхания митохондрий Mitochondrial respiration rate index	Контроль (фактор А ₁) Control (factor A1)	Вибрация 8 Гц (фактор А ₂) Vibration 8 Hz (factor A2)	Вибрация 44 Гц (фактор А ₃) Vibration 44 Hz (factor A3)
$V_{\text{энд}} / V_{\text{енд}}$	16,3 ± 4,6	23,4 ± 5,7	17,9 ± 5,8
$V_{\text{глю+мал}} / V_{\text{глю+мал}}$	22,7 ± 5,0	14,3 ± 2,0	31,8 ± 8,0 *
$V_{\text{глю+мал-ДНФ}} / V_{\text{глю+мал-ДНФ}}$	48,2 ± 1,6	35,5 ± 6,4	41,0 ± 8,8
$V_{\text{як}} / V_{\text{succinate}}$	34,3 ± 7,6	33,5 ± 5,3	47,5 ± 6,7 *
$V_{\text{як-ДНФ}} / V_{\text{succinate-DNP}}$	37,7 ± 5,6	50,5 ± 8,2	55,3 ± 4,2 *

Примечание. $V_{\text{глю}}$ – скорость дыхания митохондрий миокарда в гомогенате, выраженная в [нг-атом·Омин⁻¹·мг⁻¹белка], при добавлении в полярографическую ячейку NADH-зависимых субстратов в состоянии «покоя»; $V_{\text{глю+мал-ДНФ}}$ – скорость дыхания на NADH-зависимых субстратах в состоянии «активности» на фоне введения протонофора 2,4-ДНФ до разобщающей окислительное фосфорилирование концентрации 20 мкМ; $V_{\text{як}}$ – скорость дыхания митохондрий при добавлении в ячейку FADH-зависимого субстрата в состоянии «покоя»; $V_{\text{як-ДНФ}}$ – скорость дыхания на FADH-зависимом субстрате в состоянии «активности» митохондрий кардиомиоцитов; NADH-восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида; FADH-восстановленная форма flavинадениндинуклеотида * – $p \leq 0,05$ – статистически значимые различия между группами контрольных и подвергнутых вибрации животных.

Note. $V_{\text{глю}}$ – the rate of respiration of myocardial mitochondria in the homogenate, expressed in [ng-atom·Omin⁻¹ mg⁻¹ protein], upon addition of NADH-dependent substrates to the polarographic cell in the “resting” state; $V_{\text{глю+мал-ДНФ}}$ – the rate of respiration on NADH-dependent substrates in the “active” state against the background of the introduction of the protonophore 2,4-DNP to a concentration of 20 μ M that uncouples oxidative phosphorylation; $V_{\text{succinate}}$ – the rate of mitochondrial respiration upon addition of a FADH-dependent substrate to the cell in the “resting” state; $V_{\text{succinate-DNP}}$ – the rate of respiration on a FADH-dependent substrate in the “active” state of cardiomyocyte mitochondria; NADH-reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide; FADH-reduced form of flavin adenine dinucleotide * – $p \leq 0.05$ – statistically significant differences between the groups of control and vibration-exposed animals.

Подтверждение преимущественной активации сукцинатзависимой энергетики миокарда в условиях пролонгации вибрационного воздействия было доказано благодаря моделированию градаций метаболических состояний митохондрий с помощью экзогенных субстратов окисления и разобщающего протонофора 2,4-ДНФ до разобщающей окислительное фосфорилирование концентрации 20 мкМ (табл. 5). В митохондриях миокарда контрольных животных скорости окисления NADH-зависимых субстратов (по абсолютным значениям) в состоянии «покоя» и «активности» независимо от частоты были ниже, чем скорости окисления янтарной кислоты (сукцинатом). Динамика показателей сукцинатоксидазной активности митохондрий ($V_{\text{як}}$, $V_{\text{як-ДНФ}}$) весомо и достоверно откликалась на частотный фактор. Темпы окисления янтарной кислоты митохондриями в состоянии «покоя» и «активности» на фоне вибрации 44 Гц, превосходили скорости окисления этого субстрата при 8 Гц, свидетельствуя о гиперактивации сукцинатзависимой энергопродукции кардиомиоцитов в процессе суммации эффектов пролонгированной вибрации.

В условиях варьирования длительности воздействия вибрации на трех уровнях (B_1 , B_2 , B_3) скорости окисления янтарной кислоты в состоянии покоя ($V_{\text{як}}$) увеличивались по сравнению с контролем к 56 сеансу на 24,4%, тогда как скорость окисления глутамата ($V_{\text{глю+мал}}$) к 56 сеансу уменьшалась на 26,5%. Обобщенный результат анализа

кинетических показателей функции митохондрий с привлечением дисперсионного анализа выявил, что по мере накопления вибрационной дозы происходило угнетение окисления NADH-зависимых субстратов митохондрий и активация, так называемой, сукцинатзависимой энергопродукции кардиомиоцитов (рис.), что соответствует признакам формирования митохондриальной дисфункции по I-II типу биоэнергетической гипоксии [19].

На фоне усиления вибрационного воздействия процессы утилизации янтарной кислоты во втором фермент-субстратном комплексе характеризовались большей устойчивостью и интенсивностью, подтверждая гла-венствующую адаптивную роль FADH-зависимого участка ЭТЦ митохондрий. Следовательно, удалось не только доказать трансформацию энергии вибрационных колебаний в биологический ответ, но и выявить суть данного ответа – формирование универсального механизма перестройки энергетического обмена клетки в виде биоэнергетической гипоксии [20].

Заключение

Проведенный анализ зависимости эндогенного дыхания митохондрий миокарда от физических характеристик вибрации подтверждает их высокую чувствительность к воздействию данного физического фактора. Представленные результаты исследования показали, что на уров-

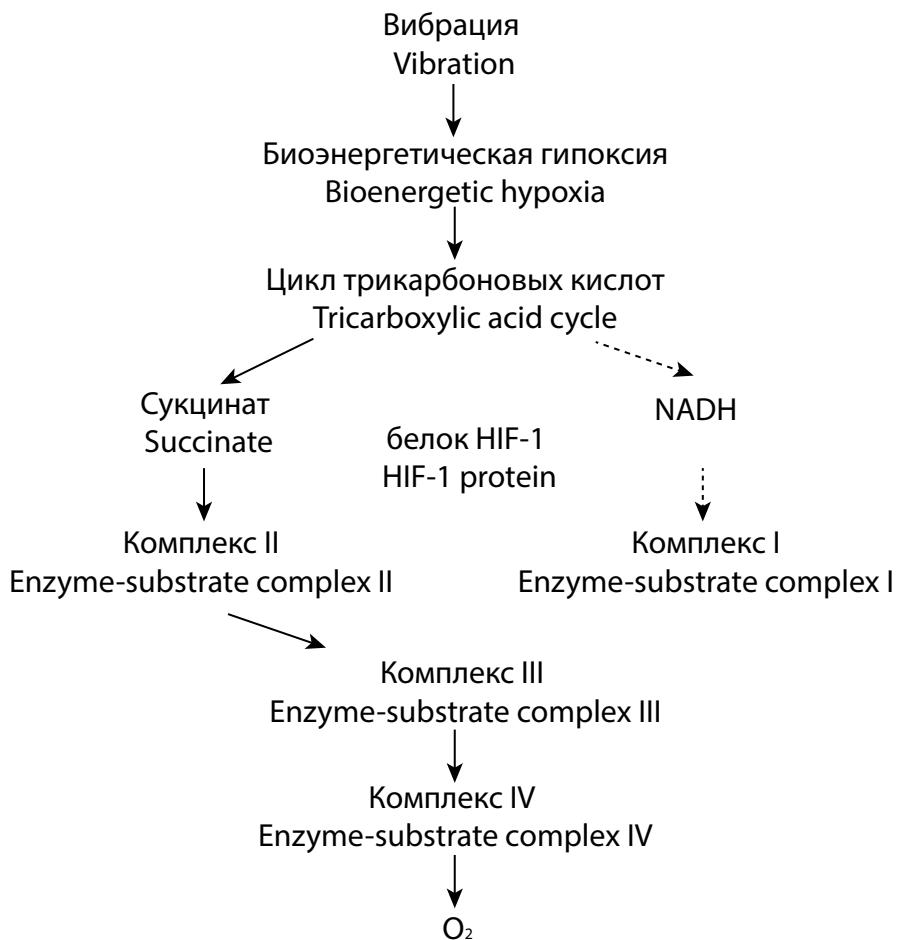


Рис. Механизм адаптации клетки к гипоксии на уровне электрон-транспортной цепи.

Гипоксическое снижение парциального давления кислорода сопровождается полным восстановлением пиридиннуклеотидов (НАДН и НАДФ) и подавлением переноса электронов на участке НАДН – СоQ. В условиях гипоксии флавопротеиды (ФАДН) и цитохромный участок сохраняют окисленность и способны работать при потенциале полу восстановления субстратных пар близком к 0В (Вольт), что обеспечивает преимущественный метаболизм эндогенной янтарной кислоты на уровне II фермент-субстратного (сукцинатзависимого) комплекса.

Fig. Mechanism of cell adaptation under hypoxia at the level of electron-transport chain.

Hypoxic reduction of oxygen partial pressure is accompanied by complete reduction of pyridine nucleotides (NADH and NADPH) and suppression of electron transport at the NADH - CoQ site. Under hypoxia conditions, flavoproteins (FADH) and the cytochrome site retain oxidation and are able to operate at the half-reduction potential of substrate pairs close to 0 Volt, which ensures preferential metabolism of endogenous succinic acid at level II of the enzyme-substrate (succinate-dependent) complex.

не митохондрий сердца некоторые процессы энергетической регуляции дыхания, моделируемые *in vitro* в неполном цикле метаболических градаций «покой-разобщение», по мере пролонгации вибрации перестраиваются для обеспечения гомеостатических функций, что находит выражение в формировании биоэнергетической гипоксии [19]. По мере снижения активности NADH-зависимого звена ЭТЦ митохондрий сердца постепенно включались амиталрезистентные (сукцинатзависимые) метаболические потоки, выполняющие компенсаторную роль в условиях

гипоксии и способствующие сохранению синтеза АТФ на цитохромном участке ЭТЦ [21]. Снижение чувствительности к амиталу и преобладание малонатчувствительного дыхания при суммировании вибрационных воздействий поддавалось адекватной количественной оценке и проявлялось как при множественном сравнении средних значений показателей, так и при дисперсионном анализе влияния градаций факторов вибрации на параметры тканевой биоэнергетики миокарда. Углубленный статистический анализ биоэнергетических показателей создает предпо-

сылки к использованию математического аппарата с целью моделирования некоторых элементов патофизиологических процессов.

В рамках некоторых кинетических математических моделей [22] активно используются традиционные биоэнергетические показатели. В частности, с целью построения математической модели работы митохондриально-ретикулярной сети каждой ЭТЦ приписывается своя система управления, снабжаемая аналитической информацией и имеющая свою доминанту (целевую функцию) для выбора оптимальной стратегии управления. Система принятия решения в каждой ЭТЦ представляет собой функции фермент-субстратных комплексов (NADH-, FADH- зависимых), активность которых обеспечивает скорость эндогенного дыхания, объем макроэргических фосфатов, доступность энергетических метаболитов к тому или иному фермент-субстратному комплексу дыхательной цепи митохондрий. Главные и наиболее уязвимые звенья электрон-транспортной цепи (NADH-дегидрогеназы и протоноформное разобщение дыхания с окислительным фосфорилированием) обмениваются полной информацией посредством митохондриально-ретикулярной системы и оптимизируют ее энергозатраты.

Таким образом, представленные в исследовании *in vitro* биоэнергетические показатели ($V_{\text{энд}}$, чувствительность эндогенного дыхания к ингибиторам, соотношение малонат- и амиталчувствительности, показатели субстратного дыхания), отражающие объем макроэргических фосфатов, доступность энергетических метаболитов, количественное соотношение дыхательных ферментов, осуществляющих фосфорилирование АДФ [23], возможно использовать в качестве переменных величин в адекватных математических моделях.

Литература (п.п. 4; 10; 12; 20; 21; 23 см. References)

- Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С. Деформация миокарда и параметры диастолической функции левого желудочка у работников с артериальной гипертензией угледобывающих предприятий Кузбасса. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(3): 151–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-151-156>
- Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаятова М.О., Неретин А.А., Кунгurova A.A. Особенности вегетативной регуляции у больных вибрационной болезнью на основе активной ортостатической пробы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 6: 11–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-11-15>
- Рощупкин Д.И., Фесенко Е.Е., Новоселов В.И. *Биофизика органов*. М.: Наука; 2000.
- Тихонова И.В., Танканаг А.В., Гусева И.Е., Гриневич А.А. Анализ колебательных процессов в сердечно-сосудистой системе в ответ на локальный нагрев у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Биофизика*. 2023; 68(6): 1292–302. <https://doi.org/10.31857/S0006302923060200>

- Тхагапсова М.М., Талыгин Е.А., Жоржолиани Ш.Т., Агафонов А.В., Дорофеев А.В., Городков А.Ю. и др. Сравнительное анатомическое исследование параметров закрученного потока в полости левого желудочка у животных различного размера на основании концепции смерчеобразных течений вязкой жидкости. *Биофизика*. 2020; 65(1): 165–74. <https://doi.org/10.31857/S0006302920010184>
- Воробьева В.В., Левченкова О.С., Ленская К.В., Шабанов П.Д. Механизмы структурного ремоделирования миокарда на фоне воздействия вибрации. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024; 22(1): 17–32. <https://doi.org/10.17816/RCF624185>
- Воробьева В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Биохимические механизмы энергопротективного действия блокаторов медленных высокопороговых кальциевых каналов L-типа. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022; 20(4): 395–405. <https://doi.org/10.17816/RCF204395-405>
- Семин Ф.А., Хабибулина А.Р., Цатуриян А.К. Численное моделирование работы левого желудочка сердца в системе кровообращения: эффекты изменения частоты сокращений и апикального инфаркта миокарда. *Биофизика*. 2022; 67(4): 763–75. <https://doi.org/10.31857/S0006302922040159>
- Танканаг А.В., Гриневич А.А., Тихонова И.В., Чемерис Н.К. Анализ фазовых взаимосвязей между колебательными процессами в сердечно-сосудистой системе человека. *Биофизика*. 2020; 65(1): 184–9. <https://doi.org/10.31857/S0006302920010202>
- Захарченко М.В., Хундерякова Н.В. Кондрашова М.Н. Важность сохранения биофизической организации выделенных митохондрий для выявления физиологической регуляции их функций. *Биофизика*. 2011; 56(5): 840–7.
- Кондрашова М.Н., Ананенко А.А. *Аппаратура и порядок работы при полярографическом измерении дыхания митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом*. М.: Наука, 1973.
- Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика, 1999.
- Григорьев С.Г., Кувакин В.И., Николаевич М.С., Юнкеров В.И. *Применение математической теории планирования эксперимента в медицинских исследованиях*. СПб.: ВМедА, 2003.
- Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. *Многомерные статистические методы*. Финансы и статистика, 2003.
- Никольс Д. *Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию*. М.: Мир, 1985.
- Лукъянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. М.: РАН: 2019.
- Кудрявцева Г.В., Маленков Ю.А., Шишкун В.В., Шишкун В.И., Картушен А.А. Кинетическое моделирование работы митохондриально-ретикулярной сети. *Биофизика*. 2021; 66(2): 285–93. <https://doi.org/10.31857/S0006302921020095>

References

- Korotenko O.Yu., Filimonov E.S. Myocardial deformation and parameters of diastolic function of the left ventricle in workers of coal mining enterprises in the South of Kuzbass with arterial hypertension. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(3): 151–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-151-156> (in Russian)
- Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Gidayatova M.O., Neretin A.A., Kungurova A.A. Features of vegetative regulation in vibration disease patients, studied on basis of active orthostatic test. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (6): 11–4. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-11-15> (in Russian)

3. Roschupkin D.I., Fesenko E.E., Novoselov V.I. *Biophysics of organs. [Biofizika organov]*. Moscow: Nauka, 2000. (in Russian)
4. Zambrano M.A., Alcaide P. Immune cells in cardiac injury repair and remodeling. *Current Cardiology Reports*. 2023; 25(5): 315–23. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01854-1>
5. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Guseva I.E., Grinevich A.A. Analysis of oscillatory processes in the cardiovascular system in response to local heating in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biofizika*. 2023; 68(6): 12921302. <https://doi.org/10.31857/S0006302923060200> (in Russian)
6. Tkhangapsova M.M., Talygin E.A., Georzholian Sh.T., Agafonov A.V., Dorofeev A.V., Gorodkov A.Y., et al. A comparative anatomical study of the swirling flow parameters in the left ventricular cavity in animals of different sizes based on the concept of tornado-like flows of viscous fluids. *Biofizika*. 2020; 65(1): 165–74. <https://doi.org/10.31857/S0006302920010184> (in Russian)
7. Vorobieva V.V., Levchenkova O.S., Lenskaya K.V., Shabanov P.D. Mechanisms of myocardial structural remodeling against the background of vibration exposure. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2024; 22(1): 17–32. <https://doi.org/10.17816/RCF624185> (in Russian)
8. Vorobieva V.V., Levchenkova O.S., Shabanov P.D. Biochemical mechanisms of the energy-protective action of blockers of slow high-threshold L-type calcium channels. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2022; 20(4): 395–405. <https://doi.org/10.17816/RCF204395-405> (in Russian)
9. Syomin FA, Khabibullina AR, Tsaturyan AK. Numerical Modeling of Heart Left Ventricle Work in the Circulatory System: the Effects of Changes in the Frequency of Contractions and Apical Myocardial Infarction. *Biofizika*. 2022; 67(4): 763–75. <https://doi.org/10.31857/S0006302922040159> (in Russian)
10. Griffin M.J., Bovenzi M., Nelson C.M. Dose-response patterns for vibration-induced white finger. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2003; 60(1): 16–26. <https://doi.org/10.1136/oem.60.1.16>
11. Tankanag A.V., Grinevich A.A., Tikhonova I.V., Chemeris N.K. Analysis of phase relationships between oscillatory processes in the human cardiovascular system. *Biofizika* 2020; 65(1): 184–9. <https://doi.org/10.31857/S0006302920010202> (in Russian)
12. Vorobieva V.V., Shabanov P.D. Exposure to whole body vibration impairs the functional activity of the energy producing system in rabbit myocardium. *Biophysics*. 2019. 64 (2): 251–5. <https://doi.org/10.1134/S0006350919020210>
13. Zakharchenko M.V., Khunderyakova N.V., Kondrashova M.N. Importance of preserving the biophysical organization of isolated mitochondria for revealing their physiological regulation. *Biofizika*. 2011; 56(5): 810–5. (in Russian)
14. Kondrashova M.N., Ananenko A.A. *Apparatus and order of work at polarographic measurement of mitochondrial respiration. Guide to the study of biological oxidation by polarographic method. [Apparatura i poryadok raboty pri polyarograficheskem izmerenii dykhaniya mitoondrii. Rukovodstvo po izucheniu biologicheskogo okisleniya polyarograficheskim metodom]*. Moscow: Nauka, 1973. (in Russian)
15. Glantz S. *Medico-biological statistics [Mediko-biologicheskaya statistika]*. Moscow: Praktika. 1999. (in Russian)
16. Grigoriev S.G., Kuvakin V.I., Nikolaevich M.S., Yunkerov V.I. *Application of mathematical theory of experiment planning in medical research. [Primenenie matematicheskoy teorii planirovaniya eksperimenta v meditsinskikh issledovaniyakh]*. Sankt-Peterburg: V MedA, 2003. (in Russian)
17. Dubrov A.M., Mkhitarian B.C., Troshin L.I. *Multivariate statistical methods. [Mnogomernye statisticheskie metody]* Finance and Statistics 2003. (in Russian)
18. Nikols D. *Bioenergy. Introduction to Chemiosmotic Theory. [Vvedenie v hemiosmoticheskuyu teoriyu]*. Moscow: Mir 1985 (in Russian)
19. Lukyanova L.D. *Signaling mechanisms of hypoxia. [Signalnye mehanizmy gipoksii]* Moscow: RAN; 2019. (in Russian)
20. Vorobieva V.V., Levchenkova O.S., Shabanov P.D. Pharmacological blockade of high threshold L-type calcium channels in cardiomyocytes restores respiratory chain activity impaired by vibration. *Biophysics*. 2024; 69(2): 261–6. <https://doi.org/10.1134/S0006350924700301>
21. Vorobieva V.V., Shabanov P.D. A Change in the Content of Endogenous Energy Substrates in Rabbit Myocardium Mitochondria Depending upon Frequency and Duration of Vibration. *Biophysics*. 2021; 66(4): 610–3. <https://doi.org/10.1134/S0006350921040229>
22. Kudryavtseva G.V., Malenkov Y.A., Shishkin V.V., Shishkin V.I., Kartunen A.A. Kinetic modeling of mitochondrial-reticular network dynamics. *Biofizika* 2021; 66(2): 285–93. <https://doi.org/10.31857/S0006302921020095> (in Russian)
23. Vorobieva V.V., Levchenkova O.S., Shabanov P.D. Activity of succinate dehydrogenase in rabbit blood lymphocytes depends on the characteristics of the vibration-based impact. *Biophysics*. 2022; 67(2): 203–8. <https://doi.org/10.1134/S0006350922020233>

Сведения об авторах:

Воробьева Виктория Владимировна, доктор мед. наук, проф. каф. фармации Санкт-Петербургского университета;
Левченкова Ольга Сергеевна, доктор мед. наук, доцент каф. фармакологии Смоленского государственного медицинского университета;
Ленская Карина Владимировна, доктор биол. наук, проф., зав. каф. фармации Санкт-Петербургского университета;
Шабанов Петр Дмитриевич, доктор мед. наук, проф., зав. отд. нейрофармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.