

КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ КРОЛИКА С ПОМОЩЬЮ СУБСТРАТНЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ

© В.В. Воробьева¹, П.Д. Шабанов², С.Н. Прошин³

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Резюме. Особенности энергетического обмена у детей с сердечно-сосудистой патологией имеют важное практическое значение. При ревматизме, миокардитах, врожденных пороках сердца прогностически важно определить состояние энергетического обмена и нормализовать его, так как биоэнергетический дефицит кардиомиоцита приводит к значительному снижению сократительной способности миокарда и создает условия для прогрессирования сердечной недостаточности. Предпринятые в последние годы экспериментальные и клинические исследования патогенеза идиопатических кардиомиопатий у детей прямо указывают на нарушения окислительного фосфорилирования в ткани миокарда, обусловленные снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы. Многочисленные врожденные синдромы, такие как синдром Ivemark, Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Ivemark, Noonan, Greeg, Kugel-Stoloff, Werner, West, Adams-Stokes, MERRF в своем симптомокомплексе содержат кардиомиопатию. С помощью вибрационной модели гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененной на кардиомиоцитах кролика, доказаны кардиопротективные свойства субстратного антигипоксанта янтарной кислоты в составе препарата янтарь-антитокс. Изучение энергозависимых реакций нативных митохондрий сердца проводили полярографическим методом с помощью закрытого мембранного электрода типа Кларка. Фармакологический препарат янтарь-антитокс (8,4 мг/кг) препятствует формированию биоэнергетической гипоксии кардиомиоцитов, восстанавливая активность НАД-зависимого и сдерживая гиперактивность сукцинатдегидрогеназного фермент-субстратного комплекса дыхательной цепи, тем самым уменьшая выраженность митохондриальной дисфункции и снижая степень морфологических нарушений в ткани миокарда. Защитные эрготропные свойства янтарь-антитокса позволяют рекомендовать его для использования в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у детей.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция; энергетический обмен; кардиомиопатия; биоэнергетическая гипоксия; янтарная кислота.

CORRECTION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF RABBIT CARDIOMYOCYTES USING SUBSTRATE ANTIHYPOXANTS

© V.V. Vorob'eva¹, P.D. Shabanov², S.N. Proshin³

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

²Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Features of energy metabolism in children with cardiovascular diseases are of great practical importance. It is prognostically important to determine the status of the energy of cardiomyocytes to normalize bioenergetic deficit cardiomyocytes in rheumatoid arthritis, myocarditis, congenital heart diseases to decrease reduction in myocardial contractility and reduce precondition for the progression of heart failure. The experimental and clinical studies of the pathogenesis of idiopathic cardiomyopathy in children in recent years indicate directly the damage of oxidative phosphorylation in myocardial tissue due to decreased activity of the mitochondrial electron transport system. Numerous congenital diseases like syndrome Ivemark, Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Ivemark, Noonan, Greeg, Kugel-Stoloff, Werner, West, Adams-Stokes, MERRF include cardiomyopathy in their symptoms. Vibration-type model of hypoxic cell metabolism was suggested to estimate antihypoxant succinic acid as cardioprotective substance in in drug "Amber-antitoks" on rabbit cardiomyocytes. The experiment of bioenergy dependent reaction of native heart mitochondria was studied by polarographic method performed using a closed membrane Clarke' electrode. Pharmacological drug "Amber-antitoks" in dose as 8.4 mg/kg prevents the formation of bioenergy dependent hypoxia of cardiomyocytes and restore the activity of NAD-dependent, and suppress hyperactivity suksinat-degidenaze enzyme-substrate complex of the respiratory chain. It causes reduction of the severity of mitochondrial dysfunction and the degree of morphological myocardial tissue damage. The protective properties of drug "Amber-antitoks" allow to recommend it for using in the treatment in combination with other drugs of cardiovascular disease in children.

Key words: mitochondrial dysfunction, energy exchange; cardiomyopathy; bioenergetic hypoxia; succinic acid.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности энергетического обмена у детей с сердечно-сосудистой патологией имеют важное практическое значение. При ревматизме, миокардитах, врожденных пороках сердца прогностически важно определить состояние энергетического обмена и нормализовать его, так как биоэнергетический дефицит кардиомиоцита приводит к значительному снижению сократительной способности миокарда и создает условия для прогрессирования сердечной недостаточности [1]. Предпринятые в последние годы экспериментальные и клинические исследования патогенеза идиопатических кардиомиопатий у детей [10] прямо указывают на нарушения окислительного фосфорилирования в ткани миокарда, обусловленные снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы. Многочисленные врожденные синдромы, такие как синдром Ivemark, Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Ivemark, Noonan, Greeg, Kugel-Stoloff, Werner, West, Adams-Stokes, MERRF [15] в своем симптомокомплексе содержат кардиомиопатию. В настоящее время установлено, что кардиомиопатии могут являться одним из проявлений митохондриальных заболеваний непосредственно связанных с мутацией митохондриальной или ядерной ДНК, ответственных за синтез структурных белков и фермент-субстратных комплексов дыхательной цепи [10]. В литературе также имеются описания кардиомиопатий, обусловленных митохондриальной дисфункцией вследствие недостаточности цитохром-С-оксидазы, дефицита карнитина [10], снижения активности I, II, III или IV комплексов дыхательной цепи [2, 5, 7, 8, 11]. Если для моделирования митохондриальных болезней необходимы так называемые «трансмитохондриальные лабораторные животные», характеризующиеся наличием митохондриальных гетероплазий, то дисфункцию митохондрий возможно воспроизвести в моделях гипоксии [5, 7, 18]. Суть митохондриальной дисфункции сводится к нарушениям электротранспортной и энергопродуцирующей роли дыхательной цепи. Активность фермент-субстратных комплексов митохондрий угнетается, начиная от НАД-зависимого участка, затем последовательно вовлекая ФАД-зависимый участок дыхательной цепи, вплоть до цитохромоксидазного. Это явление развивается при многих патологических состояниях, носит неспецифический характер по отношению к виду неблагоприятного фактора и получило название биоэнергетическая гипоксия [5, 11]. Для моделирования дисфункции митохондрий миокарда и оценки эффективности фармакологической коррекции нами была использована неинвазивная экспери-

ментальная модель вибрационно-обусловленного гипоксического типа клеточного метаболизма [3, 4]. Данная модель не сопряжена с хирургической, наркотической агрессией, позволяет поступательно проследить не только развитие патофизиологических феноменов на уровне системы энергопродукции органов и тканей, но и оценить возможности фармакологической коррекции митохондриальной дисфункции по типу биоэнергетической гипоксии [5, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С помощью вибрационной модели гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененной на кардиомиоцитах кролика, доказать кардиопротективные свойства субстратного антигипоксанта янтарной кислоты в составе препарата янтарь-антитокс, реализуемые на уровне системы энергопродукции ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 95 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг. Действие общей вертикальной вибрации с амплитудой 0,5 мм осуществляли с помощью промышленной установки. Ежедневно в течение 56 дней проводили сеансы вибрации с частотой 44 Гц по 60 мин с 9.00 до 11.00 в осенне-зимний период.

В качестве средства фармакологической защиты использовали субстратный антигипоксанта препарат янтарь-антитокс, разработанный НИИФ ТНЦ СО РАМН (НФК, г. Томск) в разовой дозе 8,4 мг/кг [17]. Препарат вводили по 2 мл суспензии внутримышечно с помощью тонкого эластичного зонда за 60 мин до вибрации. Интактные и контрольные животные, которые подвергались воздействию вибрации без фармакологической защиты, получали физиологический раствор. Активность нативных митохондрий (Мх) сердца изучали полярографическим методом [9], при 37 °С в 1 мл солевой среды инкубации, уравновешенной с кислородом воздуха. Скорость дыхания Мх (V) в зависимости от добавок в среду инкубации выражали в нг-атом О мин⁻¹ мг⁻¹ белка. Метаболические состояния Мх «покоя» и «активности» моделировали *in vitro* при варьировании экзогенных энергетических субстратов (до и после введения в ячейку 2,4-ДНФ). Вклад в эндогенную дыхательную активность митохондрий НАД- и ФАД-зависимых субстратов (НАД-ЗС, ФАД-ЗС) оценивали по данным ингибиторного анализа с амталом или малонатом по 2 мМ. В качестве экзогенных субстратов использовали ФАД-ЗС — янтарную кислоту (ЯК), 1 мМ или смесь НАД-ЗС — яблочной и глутаминовой кислот (Мал+Глу) по 3 мМ. Введением в ячейку разобщителя 2,4-динитрофенола

(2,4-ДНФ) до 20 мкМ имитировали состояние АТФ-азной «активности» Мх [9, 13].

Отклик Мх на неблагоприятный фактор *in vivo* и фармакологическую защиту оценивали по совокупности кинетических (V) и расчетных параметров. В метаболических состояниях Мх рассчитывали коэффициенты приращения сукцинатзависимого дыхания (КП) в состоянии покоя (п) и разобщения (р):

$$\begin{aligned} \text{КП}_3 &= [\text{ФАД/НАД}]_3 = \text{мал. ч.} / \text{ам. ч.}; \\ \text{КП}_п &= [\text{ФАД/НАД}]_п = V_{\text{як}} / V_{\text{глу+мал}}; \\ \text{КП}_р &= [\text{ФАД/НАД}]_р = V_{\text{як-р}} / V_{\text{глу+мал-р}}, \end{aligned}$$

где мал. ч и ам. ч — доли малонат- и амиталчувствительного эндогенного дыхания, $V_{\text{як}}$ 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. «Регуляторные» параметры количественно характеризовали переход Мх в разные состояния (от эндогенного в состояние «покоя»; от покоя в «активное» состояние). Рассчитывали коэффициенты стимуляции — $\text{КС}_{\text{як}}$ и $\text{КС}_{\text{глу+мал}}$ или разобщения $\text{КР}_{\text{як}}$, $\text{КР}_{\text{як}}$. Их вычисляли как $\text{КС}_c = V_c / V_3$; $\text{КР}_c = V_{c-р} / V_c$, где: КС_c — стимуляция эндогенного дыхания экзогенным субстратом (с), V_c — скорость дыхания Мх после добавления экзогенного субстрата (ЯК или Глу+Мал), V_3 — скорость эндогенного дыхания; КР_c — стимуляция субстратного дыхания 2,4-ДНФ, $V_{c-р}$ — скорость окисления экзогенного субстрата после добавления 2,4-ДНФ. КС_c и КР_c выражали в относительных единицах.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ «Exel-2002» (MS Office 2002), «STATISTICA» 6.0. Значимость межгрупповых различий оценивали параметрическим (t-критерия Стьюдента) и непараметрическим (Манна-Уилки-U-теста) критериями в зависимости от типа распределения, который определяли в модуле «Basic Statistica/Tables. Frequency tables» ППП STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

Длительная вибрация с частотой 44 Гц оказывала повреждающее действие на разных уровнях биологической интеграции ткани. На уровне Мх сначала (после 7–21 сеанса вибрации) происходила активация ФАД-зависимого звена дыхательной цепи на фоне ослабления функции НАД-зависимого звена. При дальнейшей пролонгации вибрационного воздействия (до 56 сеансов) развивались напряже-

ние и дезэнергизация ФАД-зависимой фракции, свидетельствуя о формировании низкоэнергетического сдвига в системах энергообеспечения Мх миокарда [9] или биоэнергетической гипоксии [11].

Неблагоприятные эффекты на сердце от воздействия вибрации [19–24] в качестве стрессирующего фактора [21] сопровождалась морфологическими изменениями изучаемой ткани: дистрофией кардиомиоцитов, уменьшением капиллярной сети, спазмом артериол, увеличением межклеточного и межпучкового отека, постепенным расширением очагов кровоизлияний и некроза.

Воздействие вибрации на фоне применения субстратного антигипоксанта (рис. 1) изменила структуру эндогенного дыхания (V_3): амиталчувствительность возрастала более чем на 50 % ($p \leq 0,01$), а малонатчувствительность снижалась на 30 % ($p \leq 0,05$). Скорость $V_{\text{як}}$ колебалась около уровня интактных животных. Коэффициент $\text{КП}_п$ уменьшался на 32 % по отношению к показателю вибрированных животных, свидетельствуя о некотором смещении баланса активности фракций Мх в пользу НАД-ЗС, что характерно для интактного состояния.

Показатели $V_{\text{глу+мал-р}}$, $V_{\text{як-р}}$ снижались незначительно, однако по отношению к интактным животным уменьшение составило 44 % ($p \leq 0,01$) и 24 %, соответственно, указывая на переход активности Мх на иной уровень функционирования. Регресс стимулирующего действия экзогенных субстратов на Мх в состоянии «покоя» был более значительным в системе окисления янтарной кислоты (ЯК) и составил для $\text{КС}_{\text{як}}$ 40 % ($p \leq 0,01$), приблизив показатель к интактному уровню. Действие 2,4-ДНФ проявилось уменьшением $\text{КР}_{\text{як}} < 1,0$, что свидетельствовало о торможении активности сукцинатзависимой энергетики. Таким образом, по совокупности показателей, можно сделать вывод, что препарат янтарь-антитокс восстанавливал и повышал активность НАД-зависимого звена Мх, одновременно ограничивая чрезмерную активность сукцинатдегидрогеназной системы окисления, углубляющую деструктивные процессы на уровне митохондрий.

Морфологические изменения в миокарде на фоне фармакологической защиты от вибрации характеризовались слабой гипертрофией, незначительным отеком, уменьшением диапедезных кровоизлияний, восстановлением структуры артериол, активизацией стромальной реакции и ангиогенеза.

Миокард является высоко уязвимым органом, реагирующим на любое неблагоприятное воздействие. Это связано с его высокой функциональной активностью и большими энергетическими потребностями, восполняемыми преимущественно за счет

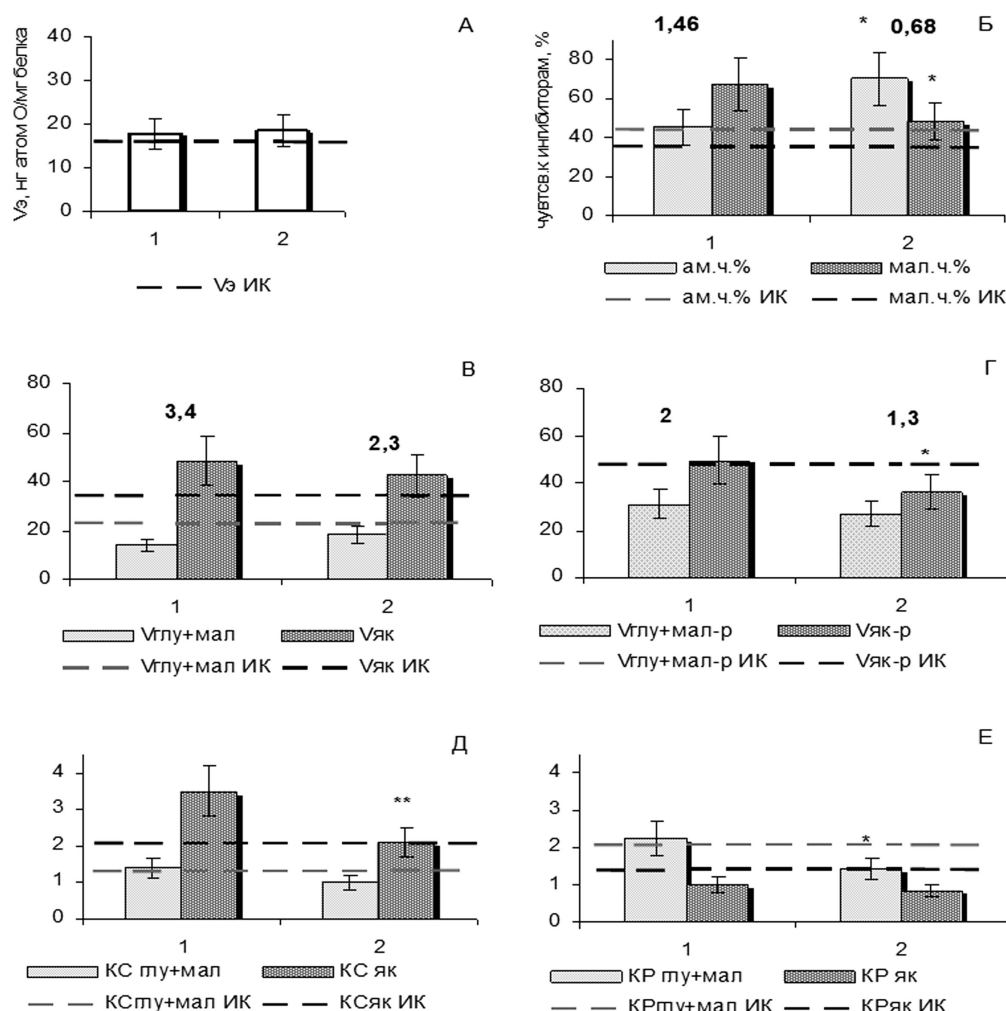


Рис. 1. Влияние янтаря-антиоксиданта на скорость эндогенного дыхания (V_2) (А) и соотношение парциальных реакций V_2 (Б); окисление НАД- и ФАД-зависимых субстратов в состоянии «покоя» (В) и «активности» (Г); показатели переходных состояний «покоя» (Д) и «активности» (Е) митохондрий кардиомиоцитов кролика при 56 сеансах вибрации. Пунктир – ИК (интактные кролики); 1 – вибрация; 2 – вибрация + янтарь-антиоксидант. Цифры возле столбиков диаграмм – КПз (Б); КПп (В) и КПр (Г); звездочки – статистически значимые различия между группами 1 и 2. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

аэробного метаболизма свободных жирных кислот, глюкозы, молочной кислоты и аминокислот. Бета-окисление жирных кислот протекает в матриксе митохондрий только в аэробных условиях и заканчивается образованием $FAADH_2$, $НАД \cdot Н$ и ацетил-КоА, который поступает в цикл трикарбоновых кислот и служит основным источником энергии синтеза АТФ по механизму окислительного фосфорилирования. Жирные кислоты, благодаря высокой активности β -оксibuтиратоксидазы в условиях нормального функционирования, на 60 % покрывают запросы миокарда в субстратах окисления [6, 16].

Остальные эндогенные субстраты (янтарная, яблочная, изолимонная, фумаровая, кетоглутаровая кислоты), аминокислоты, кетонные тела и пирuvat окисляются в митохондриях миокарда в го-

раздо меньших количествах, но их энергетическая роль повышается в условиях стресса различного генеза [6].

Работа сердца в импульсном режиме требует варьирования энергопродукции в широком диапазоне, однако для митохондрий сердца характерна не только более высокая степень активности, по сравнению с другими тканями, требующая высоких скоростей образования макроэргов [6], но и более высокая степень уязвимости [14], обусловленная низкой субстратной обеспеченностью.

Янтарная кислота, реактивируя быстрый метаболический кластер (БМК) [17] и восстанавливая β -окисление жирных кислот в кардиомиоцитах, обладает способностью регулировать процессы энергообеспечения в миокарде [5, 8, 18], улучшает

показатели динамики коллатерального кровотока и внутрижелудочкового давления, повышает сократительную активность миокарда, нормализует гемодинамику в целом и повышает выживаемость животных в эксперименте [7]. В совокупности вышеназванные эффекты обеспечивают кардиопротективное, антиаритмическое и мембраностабилизирующее действие янтарной кислоты [8, 18].

Немаловажное значение имеет способность данного субстрата увеличивать проницаемости клеточных мембран для интермедиатов цикла Кребса и повышать резистентность окислительных систем митохондрий к гипоксии в условиях «загрузки» их субстратами цикла Кребса [9]. При экспериментальной острой гипоксии показаны антигипоксическая и антиоксидантная активность янтарной кислоты [7, 8, 18], что позволяет отнести препараты на основе данного митохондриального субстрата к так называемым субстратным антигипоксантам [5].

Возможно предположить, что выявленный нами биоэнергетический механизм реализации кардиопротективного эффекта препарата янтарь-антитокс связан с восстановлением НАД-зависимого звена ДЦ Мх и регуляторным сдерживанием гиперактивации системы сукцинатдегидрогеназы (СДГ) или быстрого метаболического кластера (БМК), что приводит к снижению потребности кардиомиоцитов в кислороде и повышению эффективности окисления. Ограничение активности СДГ имеет защитное значение, так как предупреждает «разрыхление» дыхательной цепи [9] и реализуется по типу естественного механизма предупреждения чрезмерной активности процесса окислительного фосфорилирования. Подобная точка зрения основывается на том, что торможение СДГ-зависимого окисления в митохондриях сочетается в наших исследованиях с благоприятными морфогистологическими признаками. Таким образом, в условиях взаимодействия стрессирующего и защитного фармакологического факторов формируется новое устойчивое состояние Мх миокарда, позволяющее сохранять резистентность его структуры и функции, и тем самым, возможно, повышать эффективность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей в 2-х томах, Т. 1. М.: Медицина; 1987.
2. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Функциональная активность системы энергопродукции миокарда кролика при воздействии общей вибрации. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009; 95 (1): 19–26.
3. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрационная модель гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененная на кардиомиоцитах кролика. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2009; 147 (6): 712–715.
4. Воробьева В.В., Хоробрых В.Г., Шабанов П.Д. Морфологические изменения миокарда кролика на фоне вибрации и фармакологической защиты. Морфол. ведомости. 2011; 1: 27–35.
5. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрация и вибропротекторы. СПб.: Информ-навигатор; 2015.
6. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс; 1993.
7. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2011; 9 (3): 31–48.
8. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксикантов. СПб.: Изд-во Н-Л; 2004.
9. Кондрашова М.Н. Аппаратура и порядок работы при полярографическом измерении дыхания митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. под ред. М.Н. Кондрашовой. М.: Наука; 1973.
10. Леонтьева И.В. Митохондриальные нарушения у детей с кардиомиопатией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1997; 3: 30–35.
11. Лукьянова Л.Д. Анализ действия энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих в себя гипоксическую компоненту. Патогенез. 2008; 6 (3): 40–41.
12. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009; 10: 388–392.
13. Маевский Е.И., Кондрашова М.Н. Сукцинатная фракция дыхания — наиболее чувствительная характеристика митохондрий при небольших изменениях физиологического состояния. Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности: сб. науч. ст. Пушино; 1978.
14. Масленникова Г.П. Ишемия миокарда у детей и подростков от 0 до 18 лет: автореф. дис... канд. биол. наук. Г.П. Масленникова. Оренбург; 2007.
15. Попеску О. Синдромы в педиатрии. Бухарест; 1977.
16. Фалер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей. М.: БИНОМ-Пресс; 2004.
17. Хазанов В.А. Прошлые, настоящее и будущее биоэнергетической фармакологии. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: материалы симп. Томск: изд-во Том. ун-та; 2004.
18. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии. СПб.: Информ-навигатор; 2010.

19. Bovenzi M. Autonomic stimulation and cardiovascular reflex activity in the hand-arm vibration syndrome. *Kurume Med.J.* 1990; 37: 85–94.
20. Campbell K.B. Myocardial contractile depression from high – frequency vibration is not due to increased cross – bridge breakage. *Am.J. Physiol.* 1998; 274: 1141–1151.
21. Matoba T., Ishitake T. Cardiovascular reflexes during vibration stress. *Kurume Med. Journal* 1990; 37: 61–71.
22. Janssen P.M., Schiereck P., Honda H. The effect of applied mechanical vibration on two different phases of rat papillary muscle relaxation. *Pflugers Arch.* 1997; 434 (6): 795–800.
23. Shishido T. A new method to measure regional myocardial time – varying elastance using minute vibration. *Am.J. Physiol.* 1998; 274: 1404–1415.
24. 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): 121–130.
8. Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekularnaya farmakologiya antigipoksantov* [Molecular pharmacology of antihypoxants]. SPb.: Izd-vo N-L; 2004. (in Russian).
9. Kondrashova M.N. *Apparatura i poryadok raboty pri polyarograficheskom izmerenii dychaniya mitokhondrii. Rukovodstvo po izucheniu biologicheskogo okisleniya polyarograficheskim metodom* [Facilities and order of work in polarographic measurement of mitochondrial respiration. Manual for study biological oxidation by polarographic measurement]. Pod red. M.N. Kondrashovoi. M.: Nauka; 1973. (in Russian).
10. Leont'eva I.V. *Mitokhondrial'nye narusheniya u detei s kardiomiopatiei* [Mitochondrial disturbances in children with cardiomyopathy]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1997; 3: 30–35. (in Russian).
11. Luk'yanova L.D. *Analiz deistviya energotropnoi terapii mitokhondrial'noi disfunktsii pri patologiyakh, vkluchayushchikh v sebya gipoksicheskuyu komponentu* [Analysis of action of energotropic therapy of mitochondrial dysfunction in pathology including hypoxic traces]. *Patogenez.* 2008; 6 (3): 40–41. (in Russian).
12. Luk'yanova L.D., Germanova E.L., Tsybina T.A., Chernobaeva G.N. *Energotropnoe deistvie suksinat-soderzhashchikh proizvodnykh 3-oksipiridina* [Energotropic action of succinate containing derivatives of 3-hydroxypyridin]. *Bul. eksperim. biol. i med.* 2009; 10: 388–392. (in Russian).
13. Maevskii E.I., Kondrashova M.N. *Suksinatnaya fraktsiya dykhaniya – naibolee chuvstvitel'naya kharakteristika mitokhondrii pri nebol'shikh izmeneniyakh fiziologicheskogo sostoyaniya. Mitokhondrial'nye protsessy vo vremennoi organizatsii jiznedeyatel'nosti* [Succinate fraction of respiration is most sensitive feature of mitochondria in minute changes of physiological condition. Mitochondrial processes in temporal organization of life]: sb. nauch. st. Pustchino; 1978. (in Russian).
14. Maslennikova G.P. *Ishemiya miokarda u detei i podrostkov ot 0 do 18 let* [Ischemia of myocardium in children and teenager from 0 to 18 years]: aftoref. dis... kand. biol. nauk. G.P. Maslennikova. Orenburg; 2007. (in Russian).
15. Popeklu O. *Sindromy v pediatrii* [Syndrome in pediatrics]. Bukharest; 1977. (in Russian).
16. Faler D.M., Shilds D. *Molekulyarnaya biologiya kletki: Rukovodstvo dlya vrachei* [Molecular biology of cell. Clinical manual for clinicians]. M.: BINOM-Press; 2004. (in Russian).
17. Khazanov V.A. *Proshloe, nastoyastchee i budustchee bioenergeticheskoi farmakologii. Regulatory energet-*

REFERENCES

1. Belokon N.A., Kuberger M.B. *Bolezni serdtsa i sosudov u detei. Rukovodstvo dlya vrachei v 2-kh tomakh* [Clinical manual for doctors] T. 1. M.: Meditsina; 1987. (in Russian).
2. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. *Funktsional'naya aktivnost' sistemy energoproduksii miokarda krolika pri vozdeistvii obstchei vibratsii* [The functional activity of energoproduction system of rabbit myocardium under action of general vibration]. *Ros. fiziologicheskii jurnal im. I.M. Sechenova.* 2009; 95 (1): 19–26. (in Russian).
3. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. *Vibratsionnaya model' gipoksicheskogo tipa kletochного metabolizma, otsenennaya na kardiomiotsitakh krolika* [Vibratory model of hypoxic type of cell metabolism estimated in rabbit cardiomyocytes]. *Bul. eksperim. biol. i med.* 2009; 147 (6): 712–715. (in Russian).
4. Vorob'eva V.V., Horobrykh V.G., Shabanov P.D. *Morfologicheskie izmeneniya miokarda krolika na fone vibratsii i farmakologicheskoi zastchity* [Morphological changes of rabbit myocardium on vibrating background]. *Morfol. vedomosti.* 2011; 1: 27–35. (in Russian).
5. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. *Vibratsiya i vibroptektor* [Vibration and vibration protection]. SPb.: Informnavigator; 2015. (in Russian).
6. Gatsura V.V. *Farmakologicheskaya korrektsiya energeticheskogo obmena ishemizirovannogo miokarda* [Pharmacological correction of energy exchange]. M.: Antex; 1993. (in Russian).
7. Zarubina I.V. *Sovremennyye predstavleniya o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoi korrektsii*

- icheskogo obmena. Kliniko-farmakologicheskie aspekty [Past, present and future of bioenergetic pharmacology. Clinical and pharmacological nuances]: materialy simp. Tomsk: izd-vo Tom. un-ta; 2004. (in Russian).
18. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. Farmakologicheskie korrekty gipoksii [Pharmacological correction of hypoxia]. SPb.: Inform-navigator; 2010. (in Russian).
 19. Bovenzi M. Autonomic stimulation and cardiovascular reflex activity in the hand-arm vibration syndrome. Kurume Med.J. 1990; 37: 85–94.
 20. Campbell K.B. Myocardial contractile depression from high – frequency vibration is not due to increased cross – bridge breakage. Am.J. Physiol. 1998; 274: 1141–1151.
 21. Matoba T., Ishitake T. Cardiovascular reflexes during vibration stress. Kurume Med. Journal, 1990; 37: 61–71.
 22. Janssen P.M., Schiereck P., Honda H. The effect of applied mechanical vibration on two different phases of rat papillary muscle relaxation. Pflugers Arch. 1997; 434 (6): 795–800.
 23. Shishido T. A new method to measure regional myocardial time – varying elastance using minute vibration. Am.J. Physiol. 1998; 274: 1404–1415.
 24. 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): 121–130.

◆ Информация об авторах

Воробьева Виктория Владимировна — д-р мед. наук, и.о. зав. каф. фармакологии, доцент. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: vvvorobeva@mail.ru.

Vorob'eva Viktoriya Vladimirovna — Ph.D., M.D., Dr Med Sci., Head of Department of Pharmacology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnayaa St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: vvvorobeva@mail.ru.

Шабанов Пётр Дмитриевич — д-р биол. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitrievich — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, Head. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjns@rambler.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjns@rambler.ru.