

Мазина Н.К., Вознесенский Н.К., Заугольников В.С., Кудрявцев В.А.,
Воробьева В.В., Булычева О.А., Габдуллин М.М., Кожевников А.Ю.

К ОБОСНОВАНИЮ МОДЕЛИ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВИБРАЦИИ

*Кафедра фармакологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра медицинской биофизики,
Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия*

Адекватная фармакологическая коррекция энергетических процессов в тканях и органах- мишенях при повреждающем действии вибрации (В) может стать основой для эффективных пато генетически и экономически обоснованных схем лечения вибрационной болезни (ВБ). Цель про водимой работы - дифференцировать ранние повреждения функций митохондрий (Мх) печени при разных режимах В.

Влияние различных режимов эксперимен тальной В на окислительные процессы в печени, играющей важную роль в энергетическом обес печении гомеостатических функций организма, изучали на кроликах - (п=60) и крысах-самцах (п=60). Вибрационный фактор, действующий *in vivo*, варьировали по частоте, амплитуде, дл и тельности (кратковременная и хроническая В), локализации (общая, локальная В). Контролем служили интактные животные. *In vitro* исследо вали скорости окисления эндогенных и экзоген ных субстратов (сукцината и глутамата натрия), скорость разобщенного дыхания с динитрофено- лом (2,4-ДНФ), оценивали вклад НАД- и ФАД- зависимых фракций дыхательной цепи (ДЦ) го- могената печени, используя ингибиторный ана лиз (малонат, амитал) эндогенного дыхания «на- тивных митохондрий» (по Кондрашовой М.Н. и др. Д997).

При кратковременной локальной вибрации (КЛВ) в течение 1,5 час (датчик устанавливали в правом подреберье абдоминальной области крысы) при 27-30 гц (резонансная частота пече ни), эндогенное дыхание возрастало в 2 раза, а окисление сукцината - в 1,5 ($p<0,05$). Чувстви тельность эндогенного дыхания к амиталу изме нялась незначительно, к малонату увеличива лась на 54% ($p<0,01$). Окисление глутамата тор мозилось на 30% ($p<0,05$). Стимуляция субстрат ного дыхания на сукцинате и глутамате 2,4- ДНФ снижалась почти в 3 раза, до величин меньших единицы, что свидетельствовало о ра зобщении окислительного фосфорилирования в ДЦ. Таким образом, при КЛВ в печени разви вался окислительный стресс, характеризующий ся резким возрастанием интенсивности дыхания в ФАД-зависимой фракции, угнетением окисле ния НАД-зависимого субстрата и общим разоб щением окислительного фосфорилирования ДЦ. Этот режим В позволял моделировать 2 фазу биоэнергетической гипоксии в печени (по Лукь яновой Л.Д., 1997). Длительная локальная vibra ция (ЛВ) на частоте 27 гц (по 30 мин/сутки) в те чение 25 дней вызывала менее значимые измене ния окислительного метаболизма в печени. Ва рьирование амплитуды колебаний датчика по зволило выявить значимые достоверные откло нения исследуемых показателей от уровня ин- тактных животных при 0,1; 1,6 и 3,2 мм. Диапа зон и направленность перестроек в ДЦ печени при этих амплитудах свидетельствовали о боль шой адаптивной пластичности ФАД-зависимой фракции и увеличении вклада эндогенного сук цината в общую дыхательную активность Мх. Влияние общей вибрации (ОВ) на окислитель ные процессы в печени изучали на кроликах, ва рьируя частоту (8 и 44 гц) и длительность (7, 21 и 56 дней) вибрационного воздействия *in vivo*. Низкочастотная (8 гц) и высокочастотная (44 гц) ОВ по-разному влияли на функции Мх этой тка ни и на соотношение вклада НАД- и ФАД- зави симых фракций в активность ДЦ. Согласно дан ным ингибиторного анализа, при низкочастот ной вибрации активизировалась НАД-зависи- мая фракция ДЦ, поскольку на 7-й день ОВ чув ствительность к амиталу возрастала на 25-30% ($p<0,05$). Скорость окисления экзогенного глута мата на 7-й день уменьшалась в 2 раза, остава ясь на этом уровне до конца эксперимента. Чув ствительность эндогенного дыхания к малонату не зависела от продолжительности низкочастот ной ОВ, хотя скорость окисления экзогенного сукцината через 21 день уменьшилась

на 40% ($p < 0,05$) и возвратилась к уровню интактных животных на 56-й день. Таким образом, при низкочастотной ОВ НАД-зависимая фракция ДЦ активизировалась, а функции ФАД-зависимой фракции не изменялись, что свидетельствовало о развитии компенсаторных перестроек в Мх печени по типу 1 фазы биоэнергетической гипоксии (по Лукьяновой Л.Д., 1997). При высокочастотной ОВ чувствительность ДЦ к малонату увеличивалась почти в 2 раза к 21-му дню эксперимента и сохранялась до конца ОВ. Скорость окисления экзогенного сукцината возрастала в эти же сроки, тогда как окисление эндогенных субстратов и глутамата менялось незначительно. Чувствительность дыхания к амиталу постепенно увеличивалась, и к 56 дню достигала 50% ($p < 0,05$). Следовательно, уже на 21 день высокочастотной ОВ в Мх печени развивалась 2 фаза биоэнергетической гипоксии (по Лукьяновой Л.Д., 1997) с активизацией ФАД-зависимой и началом торможения НАД-зависимой фракции ДЦ. Таким образом, моделирование 1 и 2 фаз биоэнергетической гипоксии печени в эксперименте с разными режимами вибрации открывает возможность разработки патогенетически обоснованных схем медикаментозной коррекции метаболических нарушений при ВБ.