

ВОЗДЕЙСТВИЕ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ НАРУШАЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ЭНЕРГОПРОДУКЦИИ МИОКАРДА КРОЛИКА

© 2019 г. В.В. Воробьева, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Поступила в редакцию 12.11.18 г.

После доработки 12.11.18 г.

Принята к публикации 19.11.18 г.

Исследованы показатели энергетического обмена миокарда кроликов после воздействия общей вертикальной вибрации с амплитудой 0,5 мм, частотой 8 и 44 Гц, генерируемой с помощью промышленной установки. Изучение энергозависимых реакций нативных митохондрий миокарда проводили полярографическим методом с помощью закрытого мембранного электрода типа Кларка. Метаболические состояния митохондрий моделировали *in vitro* при варьировании экзогенных энергетических субстратов (янтарная кислота, смесь глутаминовой и яблочной кислот) до и после воздействия разобщителя окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенола. Вклад никотинамиддинуклеотид- и флавинадениндинуклеотид-зависимых субстратов в эндогенную дыхательную активность митохондрий оценивали по данным ингибиторного анализа с амиталом или малонатом. Полученные результаты показали, что изменения функциональной активности митохондрий миокарда зависят от частоты и продолжительности вибрационного воздействия и проявляются торможением НАД-зависимого звена дыхательной цепи и активацией системы окисления лиганда метаболитного пуринергического G-белок-сопряженного рецептора GPR91 из семейства P2Y – янтарной кислоты. В силу системного дизрегулирующего воздействия вибрация может быть использована в качестве моделирующего биоэнергетическую клеточную гипоксию фактора как для изучения вибрационных феноменов, реализуемых на уровне систем энергопродукции органов и тканей, так и вибропротективных свойств лекарственных препаратов.

Ключевые слова: вибрация, митохондрии, энергетический обмен миокарда, янтарная кислота.

DOI: 10.1134/S0006302919020121

В организме человека и животных вибрация порождает гидродинамические силы, вызывающие колебания центрального и периферического внутрисосудистого давления и изменяющие кровенаполнение тканей и органов. Поскольку материальной основой резонанса в биологических объектах являются масса и ее упругие свойства, наиболее отрицательным эффектом обладают резонансные частоты. Диапазон резонансных частот для тканей и органов теплокровных животных и человека находится в диапазоне от 1 до 200 Гц [1].

Вибрация оказывает прямое действие на биологические структуры посредством передачи энергии колебания [2]. Клеточные и субклеточные структуры сердца, находясь в собственном электромеханическом ритме функционирования,

взаимодействуют с периодически изменяющимися механодеформирующими силами вибрации [3]. Результирующие векторы оказывают независимое повреждающее воздействие на мембраны клетки и органеллы [4,5], объективными индикаторами которого служат такие тканевые биомаркеры, как креатинфосфокиназа, белок S100B, нейроспецифическая енолаза и др. [6].

Ультраструктурными мишенями для воздействия вибрации являются все органеллы клетки, однако наиболее чувствительны мембраны и митохондрии [7,8], что неизбежно ведет к энергодефициту, гипоксии и генерализованной дизрегуляции гомеостаза [9]. Целостное представление о механизмах перестройки энергетического обмена миокарда под действием вибрации отсутствует, что снижает эффективность профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии, вызванной вибрационной болезнью.

Сокращения: КС – коэффициент стимуляции, КР – коэффициент разобщения.

нию [9,10]. Исходя из вышесказанного, целью работы явилось экспериментальное изучение активности системы энергопродукции миокарда кролика при неблагоприятном действии различных режимов общей вибрации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 75 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3,0 кг в возрасте три-четыре месяца в соответствии с этическими нормами и рекомендациями «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях». Действие общей вертикальной вибрации с амплитудой 0,5 мм осуществляли с помощью промышленной установки УВ 70/200 (Машиностроительное объединение «Маяк», Киров). Ежедневно в течение 7, 21, 56 суток (без выходных) проводили сеансы общей вибрации с частотой 8 и 44 Гц [1,2], по 60 мин в утренние часы с 9.00 до 11.00 в осенне-зимний период. Выбор частоты вибрации был обусловлен тем фактом, что максимальный ответ на вибрационный стресс у кроликов реализуется на частоте 63 Гц [1].

Некропсию животных осуществляли на фоне легкого эфирного наркоза методом воздушной эмболии путем введения в ушную артерию 5 мл воздуха. После вскрытия грудной клетки животного быстро извлекали сердце и помещали в среду выделения фиксированного состава, охлажденную до 0°C. Для имитации состава внутриклеточной среды использовали апробированные в других исследованиях сложные солевые растворы [7,8]. Для приготовления среды выделения и инкубации применяли следующие реактивы: сахарозу, KH_2PO_4 , MgSO_4 , KCl (все – «Реахим», Россия); трис- HCl (Serva, Германия). Все растворы готовили *ex tempore* на бидистиллированной воде.

После промывания от крови кусочки вертушки сердца массой примерно 250–300 мг помещали в охлажденный стальной пресс с отверстиями 1 мм и продавливали в калиброванный гомогенизатор Даунса из кварцевого стекла с тефлоновым пестиком при соотношении «среда выделения» : «ткань» = 1 : 2. Ткань разрушали мягкими продольными движениями пестика (15 тракций), затем гомогенат процеживали через капроновую сетку в охлажденную пробирку. Через 7–10 мин с момента извлечения тканей из организма животного получали 30%-й гомогенат [11].

Для получения нативных митохондрий исключали этап промывки, использовали высо-

коконцентрированный гомогенат, а из среды выделения и среды инкубации исключали этилендиаминтетрауксусную кислоту. Этот методический подход, предложенный в работе [6], позволял сохранить пул эндогенных метаболитов, Ca^{2+} , Mg^{+} , характерных для исходного состояния ткани на момент изъятия из организма животного-биомодели. Работа с митохондриями в составе тканевого гомогената обеспечивает их структурно-функциональную сохранность и позволяет дифференцировать экспериментальных животных по биоэнергетическому статусу ткани в зависимости от различных внешних воздействий, направленных на целостный организм [12,13].

Изучение функциональной активности нативных митохондрий сердца кроликов проводили полярографическим методом в ячейке объемом 1 мл, при 37°C в среде инкубации, уравновешенной с кислородом воздуха. Полярографическая измерительная установка, в соответствии с требованиями метода, состояла из электрода, ячейки с перемешивающим стержнем, термостатируемого кожуха, водяного термостата 1ТЖ-0-03 (ОАО «МЕДЛАБОРТЕХНИКА», Россия), магнитной мешалки ММ-3М (Россия), самописца 2210 (ЛКВ, Швеция).

После внесения в ячейку 100 мкл свежеприготовленного гомогената в течение 60 с записывали эндогенное дыхание (V_3), скорость которого – интегральный кинетический показатель, характеризующий оснащенность систем энергопродукции ткани эндогенными энергетическими субстратами и откликающийся на воздействие внешних факторов [14]. Скорость дыхания митохондрий (V) в зависимости от добавок в ячейку выражали в (нг-атом O)·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) [9,14–16].

Вклад в эндогенную дыхательную активность (V_3) митохондрий НАД- и ФАД-зависимых субстратов оценивали по данным ингибиторного анализа с амиталом или малонатом, вводимым в ячейку на фоне эндогенного дыхания до концентрации 2 ммоль. В качестве экзогенных субстратов использовали ФАД-зависимый субстрат – янтарную кислоту ($V_{\text{як}}$) в концентрации 1 ммоль или смесь НАД-зависимых субстратов – глутаминовой и яблочной кислот (Глу + мал) по 3 ммоль ($V_{\text{глу+мал}}$). Введением в ячейку разобщителя 2,4-динитрофенола до 20 мкмоль имитировали состояние АТФ-азной активности митохондрий ($V_{\text{днф}}$) [15].

Средние значения показателей эндогенного дыхания нативных митохондрий сердца кроликов при варьировании факторов общей вибрации

Факторы вибрации и их уровни		Скорость эндогенного дыхания (V_3)	Чувствительность эндогенного дыхания к малонату, %	Чувствительность эндогенного дыхания к амиталу, %	Отношение малонатной чувствительности к амитальной
Частота, Гц	Количество сеансов				
0*	0	16,3 ± 4,6	15,9 ± 6,1	33,6 ± 8,9	0,47
8	7	16,3 ± 3,2	40,0 ± 15,8	47,6 ± 19,0	0,84
8	21	18,8 ± 5,2	55,4 ± 7,2	26,4 ± 8,5	2,09
8	56	23,4 ± 5,7	31,2 ± 5,7	22,4 ± 10,2	1,4
44	7	22,6 ± 5,2	29,2 ± 7,5	25,1 ± 9,7	1,2
44	21	25,9 ± 6,7	70,6 ± 6,2	49,2 ± 12,9	1,43
44	56	17,9 ± 5,8	66,8 ± 6,6	49,4 ± 14,2	1,35

Примечания. * – Контрольная группа; скорость эндогенного дыхания дана в (нг-атом О)·мин⁻¹·мг⁻¹ белка; указаны средние значения показателей с их 95%-ми доверительными интервалами.

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 АТФазной нагрузки, моделируемой с помощью разобщителя 2,4-динитрофенола. Регуляторные параметры количественно характеризовали переход митохондрий в разные состояния (от эндогенного в состояние «покоя»; от «покоя» в «активное» состояние). Рассчитывали коэффициенты стимуляции (КС) и разобщения (КР): $КС_c = V_c/V_3$; $КР_c = V_{c-р}/V_c$, где $КС_c$ – стимуляция эндогенного дыхания экзогенным субстратом (с), V_c – скорость дыхания митохондрий после добавления экзогенного субстрата (сукцинат или Глу+Мал); $КР_c$ – стимуляция субстратного дыхания 2,4-динитрофенола, $V_{c-р}$ – скорость окисления экзогенного субстрата после добавления 2,4-динитрофенола. Коэффициенты $КС_c$ и $КР_c$ выражали в относительных единицах.

Повреждающее действие общей вибрации на миокард подтверждали гистологическими методами после обработки ткани мышцы миокарда левого желудочка в области верхушки в ходе стандартной спирто-парафиновой проводки и окрашивания препаратов гематоксилином и эозином. 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

В проведенных экспериментах для митохондрий миокарда интактных контрольных животных получены показатели градаций метаболических состояний, характерные для органов с импульсным типом функционирования (сердце, мышцы) и согласующиеся с литературными данными [7].

Значения большинства кинетических показателей активности митохондрий в разных метаболических состояниях статистически значимо, но нелинейно зависели от изучаемых характеристик вибрации. Сходство значений скоростей эндогенного дыхания (V_3) (таблица) не означало идентичности состояния митохондрий миокарда животных, подвергнутых воздействию различных режимов вибрации.

Ингибиторный анализ показал, что вклад основных парциальных реакций (потоки электронов при окислении ФАД- и НАД-зависимых эндогенных субстратов в дыхательной цепи митохондрий) в эндогенное дыхание существенно изменялся в зависимости от частоты и продолжительности вибрации. При вибрации 8 и 44 Гц приращение чувствительности к малонату существенно превышало темпы усиления чувствительности к амиталу. Это отражало доминирование метаболизма эндогенного сукцината в энергообеспечении адаптивных перестроек миокарда. Однако темпы приращения чувствительности к малонату при 44 Гц оказались ниже, чем при 8 Гц. Вероятно, при более «жестком» режиме вибрации в системе сукцинатзависимой биоэнергетики развивалось напряжение, деэнергизация и накапливались эффекты повреждения.

Моделирование градаций метаболических состояний митохондрий [13,14] с помощью эк-

зогенных субстратов окисления и разобщителя выявило, что интенсивность окисления НАД-зависимых субстратов в состоянии «покоя» митохондрий ($V_{\text{глу+мал}}$) на фоне 56 сеансов вибрации 8 Гц уменьшалось в 1,8 раза ($p < 0,01$), под влиянием вибрации 44 Гц – на 43% ($p < 0,05$) от уровня интактных животных. В условиях «активности» митохондрий через 56 сеансов вибрации 8 Гц скорость $V_{\text{глу+мал-р}}$ уменьшалась на 77% ($p < 0,01$), на фоне вибрации с частотой 44 Гц – на 30% ($p < 0,01$).

Сукцинатоксидазная активность митохондрий в состоянии «покоя» через семь сеансов вибрации с частотой 8 Гц снижалась на 38% ($p < 0,05$), но к 56-му сеансу возвратилась к уровню интактного контроля. При 44 Гц скорость $V_{\text{як}}$ достигла максимума к 21-му сеансу, возрастая на 77% ($p < 0,05$), и осталась выше показателей интактных животных на 38,5% ($p < 0,05$) к моменту завершения 56 сеансов вибрации. Через 21 сеанс вибрации с частотами 44 и 8 Гц митохондрии в «активном» состоянии окисляли сукцинат интенсивнее на 22 и 55% соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой.

Более отчетливые тенденции в динамике показателей были обнаружены при анализе регулирующего действия экзогенных субстратов на митохондрии кардиомиоцитов. Через семь сеансов показатель $KC_{\text{глу+мал}}$ увеличивался на 130% ($p < 0,01$) по сравнению с интактной группой, но через 21 и 56 сеансов постепенно уменьшался вплоть до явного торможения дыхания ($KC_{\text{глу+мал}} < 1,0$). Регулирующая роль НАД-зависимых субстратов при вибрации с частотой 44 Гц была менее выражена, что свидетельствовало о снижении активности этого участка дыхательной цепи и уменьшении его вклада в энергообеспечение ответной реакции миокарда на вибрацию.

Регулирующее действие ФАД-зависимых субстратов при частоте вибрации 8 Гц было менее заметно, чем НАД-зависимых, однако его роль поступательно возрастала по мере суммации эффектов воздействия высокочастотной (44 Гц) вибрации и в наибольшей мере проявилась в состоянии «покоя» через 56 сеансов, о чем свидетельствует значение коэффициента стимуляции ($KC_{\text{як}} > 3,5$). Снижение коэффициента разобщения ($KP_{\text{як}}$) к уровню $1,0 \pm 0,1$ ед. подчеркивает диссонанс между показателями переходных состояний митохондрий, выявляя тенденции к гиперактивации системы окисления янтарной кислоты с признаками «истощения» или начального низкоэнергетического сдвига [13]. Низкоэнергетический сдвиг, являясь компонентом неспецифической ответной

реакции ткани на неблагоприятное внешнее воздействие, служит мерой для оценки нарушения ее функций и указывает на формирование состояния истощения функциональной активности сукцинатдегидрогеназной системы окисления.

Изменчивость градаций метаболических состояний митохондрий «покоя» и «активности» свидетельствовала о суммации неблагоприятных эффектов вибрации и преимущественном усилении сукцинатзависимой энергетики миокарда в ответ на воздействие данного физического фактора.

Таким образом, с увеличением частоты и продолжительности вибрации, оказывающей воздействие на систему энергопродукции миокарда, вклад активности НАД-зависимого фермент-субстратного комплекса снижался, что согласуется с представлениями о большей уязвимости данного звена дыхательной цепи.

Выявленная в данном исследовании активация электронтранспортной функции ФАД-зависимого фермент-субстратного комплекса (сукцинатоксидазного пути окисления) возможна благодаря увеличению содержания в тканях и ускорению метаболизма лиганда метаболитного пуринергического G-белок-сопряженного рецептора (GPR91) из семейства P2Y – янтарной кислоты [15–20]. Данный митохондриальный субстрат, участвующий в обеспечении тканеспецифических особенностей рецепторно-сигнальных функций [7], в условиях вибрационно-опосредованного стресса активизирует экспрессию индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α . В свою очередь, зависимые HIF-1 гены-мишени способствуют доставке кислорода благодаря усилению транспорта глюкозы, продукции АТФ, ионного транспорта, клеточной пролиферации, активизацию эритропоэза и ангиогенеза [10,18].

Феномен переключения каталитического окисления с таких энергетических субстратов, как НАДН и НАДФ (в фермент-субстратном комплексе I), на окисление восстановленных флавинадениндинуклеотидов на уровне фермент-субстратного комплекса II дыхательной цепи, является естественным, неспецифическим механизмом энергетического обеспечения широкого диапазона адаптивных реакций [21].

Наиболее жесткий режим вибрации (44 Гц, 56 сеансов), использованный в исследовании, вызывал гиперактивацию ФАД-зависимого звена дыхательной цепи, которая завершалась явлениями торможения и разобщения окислительного фосфорилирования, указывая на формировании низкоэнергетического сдвига в системе

энергообеспечения тканей [13] по типу фазы I–II биоэнергетической гипоксии [8,21]. Неблагоприятные эффекты вибрации сопровождались такими морфологическими изменениями, как дистрофия кардиомиоцитов, уменьшение капиллярной сети, спазмом артериол, увеличением межклеточного и межпучкового отека, постепенным расширением очагов кровоизлияний и некроза. Морфогистологические изменения, обусловленные усилением режимов общей вибрации, подтвердили ее дизрегулирующий и повреждающий характер [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведено исследование влияния общей вертикальной вибрации с амплитудой 0,5 мм и частотами 8 и 44 Гц на протяжении 7, 21, 56 сеансов на функциональную активность системы энергопродукции миокарда кролика.

Доказано, что функциональная перестройка в дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов под действием вибрации направлена на реализацию кинетического преимущества окисления янтарной кислоты на уровне ФАД-зависимого звена дыхательной цепи. Однако пролонгация вибрационного воздействия приводит к формированию низкоэнергетического сдвига, признаками которого являются нарастание торможения сукцинатдегидрогеназы, снижение скорости окисления сукцината, разобщение окислительного фосфорилирования.

Нами не выявлено каких-либо специфических особенностей в механизме вибрационно-опосредованной «смены метаболических путей», так как аналогичные изменения происходят на фоне целого ряда других видов неблагоприятных воздействий (стресс, гипоксия, физическая и ксенобиотическая нагрузка лекарствами, иммобилизация, переохлаждение и др.). Это позволяет использовать вибрацию в качестве фактора, моделирующего низкоэнергетический сдвиг на уровне митохондрий (митохондриальная дисфункция). В основе данной модели лежат два характерологических критерия – частота и продолжительность вибрации. С увеличением частоты вибрации с 8 до 44 Гц и продолжительности сеансов вибрации, особенно в интервале с 21 до 56 сеансов, повреждающее действие вибрации на энергетический обмен нарастает. Качественная характеристика модели заключается в переключении доминирования НАД-зависимого звена дыхательной цепи на ФАД-зависимый (принцип фазности).

Данная модель удобна для изучения различных патофизиологических феноменов и оценки эффективности лекарственных препара-

тов (антигипоксантов, вибропротекторов) в условиях воздействия экстремальных факторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 10-04-00473, 13-04-00186).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Ishitake, Kurume Med. J. **37**, 235 (1990).
2. С. А. Лытаев и А.Б. Шангин, Вестн. новых медицинских технологий **6** (2), 11 (1999).
3. Д. И. Рошупкин, Е. Е. Фесенко и В. И. Новоселов, *Биофизика органов* (Наука, М., 2000).
4. P. M. Janssen, A. Schiereck, and H. Honda, Pflugers Arch. **434** (6), 795 (1997).
5. T. A. Shishido, M. Sugimachi, and O. Kawaguchi, Amer. J. Physiol. **274**, 1404 (1998).
6. Л. М. Саркоппель, В. А. Кирьяков и О. А. Ошкoderов, Медицина труда и промышленная экология, № 2, 6 (2017).
7. J. M. Saxton, Occup. Med. **50** (2), 121 (2000).
8. В. В. Воробьева и П. Д. Шабанов, Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии **14** (1), 46 (2015).
9. V. V. Vorobieva and P. D. Shabanov, Bull. Experim. Biol. Med. **147** (6), 768 (2009).
10. Е. Л. Потеряева, Дис. ... д-ра мед. наук (Новосибирский мед. институт МЗ РФ, 1999).
11. Е. Л. Потеряева, Е. Л. Амирова и Н. Г. Никифорова, Медицина труда и промышленная экология, № 6, 19 (2015).
12. В. Н. Власов, Медицина труда и промышленная экология (8), 19 (2007).
13. М. Н. Кондрашова, Т. В. Сирота, А. В. Темнова и др., Биохимия **62** (2), 154 (1997).
14. М. В. Захарченко, Н. В. Хундерякова и М. Н. Кондрашова, Биофизика **56** (5), 840 (2011).
15. М. Н. Кондрашова, Биофизика **34** (3), 450 (1989).
16. V. Chance and G. Hollunger, J. Biol. Chem. **236** (5), 1534 (1961).
17. W. He, Nature **429**, 188 (2004).
18. H. A. Praetorius and J. Leipziger, Annu. Rev. Physiol. **72**, 377 (2010).
19. G. Burnstock and A. Verkhratsky, Acta Physiol. **195** (4), 415 (2009).
20. F. Weihai, J.-P. Frederick, and S. Miro, Nature **429**, 188 (2004).
21. T. Wittenberger, H. C. Schaller, and S. Hellebrant, J. Mol. Biol. **307**, 799 (2001).
22. D. M. Stroka, T. Burkhardt, and I. Desballerts, FASEB J. **15**, 2445 (2001).
23. Л. Д. Лукьянова, Патол. физиология и эксперим. терапия (1), 3 (2011).
24. В. В. Воробьева и П. Д. Шабанов, Вестн. Санкт-Петербургского университета, № 3, 201 (2010).

Exposure to Whole Body Vibration Impairs Functional Activity of the Energy Producing System in Rabbit Myocardium

V.V. Vorobieva and P.D. Shabanov

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

Indices of energy metabolism patterns in rabbit myocardium were studied after vertical whole body vibration with 0.5 mm amplitude at frequency of 8 and 44 Hz generated by the industrial unit. The energy dependent reactions of native mitochondria were investigated by a polarographic technique using a Clark-type closed membrane electrode. The metabolic states of mitochondria were modeled *in vitro* by varying exogenous energy substrates (succinic acid, a mixture of glutamic and malic acids) before and after the effect of 2,4-dinitrophenol uncoupler of oxidative phosphorylation. The amital or malonate-inhibitory analysis was used to estimate the contributions of nicotinamide dinucleotide and flavinadenin dinucleotide-dependent substrates to the endogenous respiratory activity of mitochondria. The results have shown that changes in the functional activity of myocardial mitochondria in response to vibration depend on the frequency and duration of exposure and are registered as inhibition of the NAD-dependent link of the respiratory chain and activation of the oxidation system of succinic acid, the ligand of metabotropic purinergic G-protein-conjugated receptor GPR91 from the p2y-family. Due to systematic deregulated effect the vibration can be used as a factor modeling a bio-energetic cellular hypoxia, for studying vibration phenomena at the level of energy producing systems of tissues and organs and for assessment of vibroprotective properties of drugs.

Keywords: vibration, mitochondria, energy metabolism of myocardium, succinic acid