

Новые возможности диагностики статиновой миопатии в эксперименте

Виноградова Е.В., Микашинович З.И., Белоусова Е.С.

*Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29*

РЕЗЮМЕ

Цель. Выяснить взаимосвязи между структурными белками миоцитов, а также показателями антиоксидантной защиты и метаболитами гликолиза на фоне применения статинов у животных в эксперименте для уточнения постановки диагноза «статиновая миопатия».

Материалы и методы. Исследование проводилось на беспородных самцах крыс, которых разделили на три группы. Контрольная группа – интактные животные и две экспериментальные группы: группа 1 – животные с индуцированной гиперхолестеринемией, группа 2 – животные с индуцированной гиперхолестеринемией, получавшие симвастатин. В мышцах животных исследуемых групп был проведен анализ содержания структурных белков саркомера – титина и небулина, а также определена концентрация метаболитов гликолиза (пировиноградной кислоты и лактата) и активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы).

Результаты и обсуждение. Применение симвастатина у животных приводило к уменьшению содержания NT- и N2A-изоформ титина, увеличению содержания протеолитического фрагмента T2, также отмечалось полное отсутствие небулина, что отражает наличие дистрофических изменений в мышечной ткани. Длительное введение симвастатина вызывало у крыс метаболические изменения, характеризующиеся нарушением обеспечения клеток молекулярным кислородом. Однако по сравнению с животными с гиперхолестеринемией, которым статины не вводили, наблюдалось уменьшение гипоксических сдвигов. Отмечены нарушения в работе системы антиоксидантной защиты, разнонаправленные изменения активности антиоксидантной пары «СОД – каталаза». Проведенный корреляционный анализ выявил положительную зависимость между содержанием NT-изоформы титина и активностью СОД, отрицательные корреляционные зависимости между содержанием N2A-изоформы титина и уровнем лактата, T2-протеолитического фрагмента титина и уровнем лактата.

Заключение. Выявлен сложный комплекс биохимических изменений в мышцах, лежащих в основе миотоксичности статинов при их длительном применении. Обнаружены дополнительные биохимические показатели – активность СОД и концентрация лактата, изменения которых, наряду с определением титина и небулина, свидетельствующие о гипоксическом повреждении ткани, позволяют более точно диагностировать статиновую миопатию.

Ключевые слова: статины, статиновая миопатия, симвастатин, гиперхолестеринемия, скелетные мышцы, титин, небулин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 21/15 от 10.12.2015).

Для цитирования: Виноградова Е.В., Микашинович З.И., Белоусова Е.С. Новые возможности диагностики статиновой миопатии в эксперименте. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 23–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-23-28>.

✉ Виноградова Елена Викторовна, e-mail: mod8792@mail.ru

New experimental possibilities for statin myopathy diagnosing

Vinogradova E.V., Mikashinowich Z.I., Belousova E.S.

Rostov State Medical University (RostSMU)

29, Nakhichevansky Str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the relationships between structural proteins of myocytes, as well as indicators of antioxidant defense and metabolites of glycolysis against the background of using statins in animals in the experiment for clarifying the diagnosis of statin-associated myopathy.

Materials and methods. The study was conducted on outbred male rats, which were divided into 3 groups. The control group consisted of intact animals, and there were two experimental groups: group 1 – animals with induced hypercholesterolemia, group 2 – animals with induced hypercholesterolemia treated with simvastatin. In the muscles of animals from the studied groups, the content of structural proteins of the sarcomere, titin and nebulin, was analyzed, and the concentration of glycolysis metabolites (pyruvic acid and lactate) and the activity of antioxidant defense enzymes (superoxide dismutase (SOD) and catalase) were determined.

Results and discussion. The use of simvastatin in the animals led to a decrease in the content of NT- and N2A-titin isoforms and an increase in the content of the T2-proteolytic fragment. Complete absence of nebulin was also noted, which reflects the presence of dystrophic changes in the muscle tissue. Long-term administration of simvastatin caused metabolic changes in the rats, characterized by impaired supply of cells with molecular oxygen. However, as opposed to the animals with hypercholesterolemia that were not given statins, a decrease in hypoxia-induced shifts was observed. Abnormalities in the performance of the antioxidant defense (AOD) system and multidirectional changes in the activity of the antioxidant pair “SOD – catalase” were noted. The correlation analysis revealed a positive relationship between the content of the NT-titin isoform and the SOD activity and negative correlations between the content of the N2A-titin isoform and the level of lactate, as well as between the T2-proteolytic fragment of titin and the level of lactate.

Conclusion. The study revealed a complex set of biochemical changes in the muscles that underlie myotoxicity of statins during their long-term use. Additional biochemical parameters were found – SOD activity and lactate concentration, changes in which, along with the determination of titin and nebulin concentrations, indicating tissue hypoxia, will make it possible to more accurately diagnose statin-associated myopathy.

Key words: statins, statin-associated myopathy, simvastatin, hypercholesterolemia, skeletal muscle, titin, nebulin.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Rostov State Medical University (Protocol No. 21/15 of 10.12.2015).

For citation: Vinogradova E.V., Mikashinowich Z.I., Belousova E.S. New experimental possibilities for statin myopathy diagnosing. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 23–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-23-28>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время статины активно назначаются пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями как эффективные гиполипидемические препараты [1]. Однако применение данной группы лекарственных препаратов может вызвать статин-индуцированное поражение мышц – «статиновую миопатию», которая проявляется по-разному: от легкой миалгии до опасного для жизни пациента рабдомиолиза [2]. Развитие симптомов поражения мышц является основной причиной, по которой пациенты отказывают-

ся от терапии статинами, по данным ряда авторов, их число достигает 75% в течение 2 лет от начала терапии [3].

Диагностика статиновой миопатии осложнена тем, что в ряде случаев она протекает бессимптомно либо симптомы не ярко выражены и носят, в основном, субъективный характер. Универсальный диагностический тест, который бы позволил поставить такой диагноз, в настоящее время отсутствует. Одним из методов диагностики миопатий является определение активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Резкое повышение актив-

ности КФК в крови является индикатором повреждения миоцитов. Однако нередко при статин-индуцированной миопатии повышение ее активности может либо не наблюдаться, либо оно незначительно [4]. Исходя из вышеизложенного, возникает вопрос о дополнительных биохимических показателях, которые бы позволили повысить эффективность диагностики статиновой миопатии.

В современной литературе приводятся данные экспериментальных исследований, которые доказывают, что развитие мышечной дистрофии сопровождается снижением содержания в миоцитах гигантских саркомерных белков титина и небулина вследствие их повышенного протеолиза. При этом снижается эластичность мышечной ткани и ее сократительная способность [5].

В ранее проведенных нами исследованиях были представлены метаболические изменения в эритроцитах и скелетной мускулатуре крыс на фоне длительного применения симвастатина, которые доказывали прооксидантное действие статинов.

Цель исследования – выяснение взаимосвязей между структурными белками миоцитов, а также показателями антиоксидантной защиты и метаболитами гликолиза на фоне применения статинов у животных в эксперименте для уточнения постановки диагноза «статиновая миопатия».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись беспородные самцы крыс в возрасте 12–14 мес и массой тела 300–350 г. Содержание животных осуществлялось в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) от 29.08.2014». При проведении эксперимента животные были поделены на контрольную и экспериментальные группы.

Контрольная группа (35 крыс), они в течение 3 мес содержались на стандартном рационе вивария и один раз в день получали 0,5 мл дистиллированной воды через пищеводный зонд.

Экспериментальные группы – 70 крыс. У этих животных путем содержания в течение 3 мес на рационе, обогащенном животными жирами (топленое сливочное масло) и легко усваиваемыми углеводами (тростниковый сахар, манная крупа), индуцировали эссенциальную гиперхолестеринемию. Ее диагностировали по уровню общего холестерина (ХС) на анализаторе Вауер (Германия) по истечению указан-

ного срока. Затем эти животные были поделены на две равные группы. Животные группы 1 в течение 2 мес получали рацион без добавления лекарственных препаратов и один раз в день – 0,5 мл дистиллированной воды через пищеводный зонд. Животные группы 2 в течение 2 мес получали один раз в день симвастатин (Zocor, 20 мг) по 0,0012 г/100 г массы в виде водной суспензии через пищеводный зонд.

Из эксперимента животных выводили декапитацией. Все манипуляции соответствовали общепринятым этическим нормам (протокол № 21/15 локального этического комитета Ростовского государственного медицинского университета от 10.12.2015).

Для исследования использовали фрагменты скелетных мышц животного. Гомогенат мышечной ткани готовили в соотношении 1 г ткани : 9 мл охлажденного физиологического раствора, центрифугирование проводили при 3 000 об./мин, для определения концентрации метаболитов гликолиза и активности антиоксидантных ферментов использовали надосадочную жидкость.

Концентрацию пировиноградной кислоты (ПВК) определяли по образованию окрашенного соединения при взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидразином [6]. Концентрацию лактата определяли по реакции окрашивания параоксидифенила с уксусным альдегидом, образующимся из лактата в присутствии серной, фосфорной кислот и ионов меди [7]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли методом, основанным на способности фермента тормозить автоокисление адреналина в щелочной среде при pH = 10,2 [8]. Активность каталазы определяли по убыли субстрата – пероксида водорода в единицу времени по реакции с молибденовокислым аммонием [9].

Изучение содержания гигантских белков саркомера (титина и небулина) проводили методом ДСН-электрофореза в крупнопористом горизонтальном полиакриламидном геле с добавлением агарозы по R. Tatsumi, A. Hattori (1995) [10] в модификации I.M. Vikhlyantsev, Z.A. Podlubnaya (2017) [11] в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино).

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с использованием программы Statistica 10.0 и Excel Microsoft. О достоверности различий учитываемых показателей сравниваемых групп судили по величине *t*-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность критерием Шапиро – Уилка. При проведении корреляционного анализа применялся параметрический коэффициент Пирсона, так как выборки подчинялись нормальному закону распределения. Различия

считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание крыс экспериментальных групп на рационе, обогащенном животными жирами и углеводами, привело к статистически значимому повышению уровня холестерина относительно контрольной группы. Введение животным группы 2 в течение 2 мес симвастатина способствовало снижению уровня ХС в сыворотке крови до 1,637 ммоль/л, что достоверно не отличалось от показателей контрольной группы.

Для оценки структурно-функционального состояния скелетных мышц животных, которым длительное время вводили симвастатин, было проведено изучение изменений качественного и количественного состава титина и небулина в *m. biceps* крыс исследуемых групп (табл. 1). Содержание титина и небулина оценивали по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина.

Таблица 1

Изменение содержания титина и небулина в мышечной ткани животных исследуемых групп, $M \pm m$		
Показатель	Контрольная группа, $n = 35$	Экспериментальная группа 2, $n = 35$
T2-фрагмент	$0,113 \pm 0,002$	$0,137 \pm 0,0024$ $p < 0,001$
N2A-изоформа	$0,136 \pm 0,002$	$0,094 \pm 0,0025$ $p < 0,001$
NT-изоформа	$0,026 \pm 0,0015$	$0,016 \pm 0,0017$ $p < 0,001$
Небулин	$0,031 \pm 0,0023$	Отсутствует

Показатели содержания титина и небулина в *m. biceps* животных группы 1 существенно не отличались от показателей контрольной группы. В то же время исследования показали, что длительное применение симвастатина у животных с индуцированной гиперхолестеринемией вызывало уменьшение содержания NT-изоформы титина на 38,46% ($p < 0,001$) и N2A-изоформы титина на 30,88% ($p < 0,001$). Кроме того, на фоне применения симвастатина у животных в мышечной ткани отмечено увеличение содержания протеолитического фрагмента T2 в 1,2 раза, а также полное отсутствие небулина относительно животных, которым лекарственный препарат не вводили.

Полученные результаты перекликаются с исследованиями современных ученых, которые доказывают, что миопатии различного генеза сопровождаются снижением содержания структурных белков

саркомерного цитоскелета: титина (в первую очередь его NT-изоформ) и небулина и, как следствие, приводят к ухудшению сократительных свойств мышечной ткани [5]. Исходя из этого, можно предположить, что снижение уровня титина и небулина при длительном применении симвастатина является показателем, информативно отражающим наличие дистрофических процессов в мышцах.

Для выяснения природы миотоксичности статинов был проведен анализ показателей энергетического обмена и активности ферментов антиоксидантной защиты в мышечной ткани животных исследуемых групп. Метаболиты гликолиза (ПВК и лактат) являются показателями эффективности обеспечения клеток молекулярным кислородом. В результате исследования в мышцах животных группы 1 отмечено повышение концентрации лактата на 73,23% ($p < 0,001$) и существенное увеличение концентрации ПВК на 247,11% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы (табл. 2).

Можно предположить, что увеличение концентрации метаболитов гликолиза может быть связано с избытком легко усваиваемых и быстро окисляющихся углеводов в рационе крыс данной группы. В то же время очень высокий уровень лактата свидетельствует о развитии тканевой гипоксии, которая запускает каскад метаболических нарушений в мышечной ткани животных. По мнению Д.А. Крузе (1997), резкое увеличение концентрации лактата может служить маркером тяжести патологического процесса [12].

Таблица 2

Концентрация метаболитов гликолиза в мышечной ткани животных исследуемых групп, $M \pm m$, мкмоль/мл белка			
Показатель	Контрольная группа, $n = 35$	Экспериментальная группа	
		группа 1, $n = 35$	группа 2, $n = 35$
Лактат	$3,96 \pm 0,447$	$6,86 \pm 0,657$ $p < 0,001$	$4,64 \pm 0,491$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$
Пировиноградная кислота	$2,25 \pm 0,024$	$7,81 \pm 0,570$ $p < 0,001$	$3,28 \pm 0,269$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечание. Уровень значимости различий относительно показателей контрольной группы – p ; относительно показателей группы 1 – p_1 (здесь и в табл. 3).

В группе животных с индуцированной гиперхолестеринемией на фоне применения симвастатина (группа 2) наблюдалось снижение концентрации лактата на 32,36% ($p_1 < 0,01$) и ПВК на 58,0% ($p_1 < 0,001$) относительно животных группы 1. В то время как относительно контрольной группы концентрация ПВК была увеличена на 45,77%

($p < 0,001$), также на 17,17% наблюдалось увеличение концентрации лактата ($p > 0,05$).

Исходя из полученных данных, можно сделать заключение, что у животных группы 2 на фоне применения симвастатина наблюдалась тенденция к нормализации углеводного обмена, по сравнению с животными группы 1. Однако по сравнению с животными контрольной группы концентрация метаболитов гликолиза все-таки оставалась повышенной. С одной стороны, сохранение повышенного уровня метаболитов гликолиза может отражать неполноценность адаптивных механизмов и требовать дополнительных мер, направленных на уменьшение гипоксических сдвигов. С другой стороны, обращает на себя внимание выраженное увеличение уровня ПВК по сравнению с лактатом. Согласно экспериментальным данным З.И. Микашинович (1989), повышение уровня ПВК в условиях гипоксии способствует улучшению микроциркуляции в тканях и уменьшению патобиохимических сдвигов [13].

Ферменты СОД и каталаза играют важную роль в антиоксидантной защите практически всех клеток организма, в том числе и миоцитов. В результате исследования в группе животных с индуцированной гиперхолестеринемией было отмечено увеличение активности каталазы на 82,66% ($p < 0,001$), а активность СОД достоверно не изменилась относительно контрольной группы (табл. 3).

Таблица 3

Активность ферментов СОД, каталаза в мышечной ткани животных исследуемых групп, $M \pm m$			
Показатель	Контрольная группа, $n = 35$	Экспериментальная группа	
		группа 1, $n = 35$	группа 2, $n = 35$
Супероксид-дисмутаза, усл. ед./мг белка	0,446 ± 0,049	0,500 ± 0,046 $p > 0,05$	0,219 ± 0,024 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Каталаза, мКат/мг белка	1,494 ± 0,211	2,729 ± 0,162 $p < 0,001$	2,786 ± 0,438 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$

Выявленные увеличения активности каталазы у животных с гиперхолестеринемией при неизменной активности СОД, по мнению О.И. Доценко и соавт., возможно, связаны «с активацией пероксисомальных реакций или других параллельных процессов, для которых необходима повышенная активность каталазы» [14]. Введение симвастатина животным с экспериментальной гиперхолестеринемией способствовало снижению активности СОД на 56,2% ($p_1 < 0,001$), в то время как активность каталазы осталась практически без изменений относительно показателей животных, не получавших симвастатин.

Относительно показателей животных контрольной группы выявлено значительное снижение активности СОД на 50,89% ($p < 0,001$), а активность каталазы была увеличена на 86,47% ($p < 0,001$).

Согласно данным литературы, такое разнонаправленное изменение активности антиоксидантной пары «СОД – каталаза» также является признаком развития гипоксии в мышечной ткани [14]. Для антиоксидантной пары «СОД – каталаза» характерно перекрестное регулирование, когда высокая активность одного из ферментов по механизму обратной связи ингибирует активность другого. Снижение активности СОД представляет потенциальную опасность окислительного поражения важнейших макромолекул, вследствие снижения дисмутации супероксидного анион-радикала и его превращения по реакции Хабера – Вейса в более агрессивный гидроксильный радикал.

Для выявления взаимосвязей между показателями углеводно-энергетического обмена, активности ферментов антиоксидантной защиты и гигантскими белками саркомера – титина и небулина в мышечной ткани животных с индуцированной гиперхолестеринемией на фоне длительного применения симвастатина был проведен корреляционный анализ. В результате выявлена положительная корреляционная зависимость между содержанием NT-изоформы титина и активностью СОД, $r = 0,34$ при $p = 0,05$ (уровень значимости $p \leq 0,05$). Также были отмечены отрицательные корреляционные зависимости между показателями: содержанием N2A-изоформы титина и уровнем лактата, $r = -0,35$ при $p = 0,04$ (уровень значимости $p \leq 0,05$), и между содержанием T2-протеолитического фрагмента титина и уровнем лактата, $r = -0,35$ при $p = 0,04$ (уровень значимости $p \leq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, гигантский белок саркомерного цитоскелета – титин является матрицей для правильной сборки белков [15]. Проведенное исследование показало, что применение симвастатина у животных с индуцированной гиперхолестеринемией приводит к снижению содержания гигантских белков титина и небулина в миоцитах вследствие их повышенного протеолиза. В результате деградации структурных белков происходит снижение сократительной способности скелетных мышц, что отмечается при таких патологических состояниях, как мышечные дистрофии [16]. Исходя из этого, содержание титина и небулина в мышечной ткани можно использовать как ранний маркер статин-индуцированной миопатии.

Анализ показателей энергетического обмена и их взаимосвязи с динамикой изоформ титина у животных после длительного введения симвастатина позволил определить ряд изменений, информативно отражающих деструкцию в мышечной ткани. Выявленные дополнительные биохимические показатели, такие как активность СОД и уровень лактата, наряду с определением титина и небулина, свидетельствующие о гипоксических процессах в тканях, позволят более точно диагностировать статиновую миопатию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян Л.А., Силина Е.Г. Статины и «бремя» цивилизации: доказанная выгода при атеросклеротических заболеваниях. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (1): 186–190.
2. Arora R., Liebo M., Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006; 11 (2): 105–112. DOI: 10.1177/1074248406288758.
3. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K., Roden M., Stein E., Tokgözoğlu L., Nordestgaard B.G., Bruckert E., Becker G.D., Krauss R.M., Laufs U., Santos R.D., Hegel R.A., Hovingh G.K., Leiter L., Mach F., März W., Newman C.B., Wiklund O., Jacobson T.A., Catapano A.L., Chapman M.J., Ginsberg H.N., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (17): 1012–1022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.
4. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (8A): 52–60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.010.
5. Зиновьева О.Е., Самхаева Н.Д., Вихлянец И.М., Уланова А.Д., Михайлова Г.З., Щеглова Н.С., Казаков Д.О., Емельянова А.Ю., Носовский А.М. Изменение содержания и уровня фосфорилирования титина и небулина в четырехглавой мышце бедра при хронической алкогольной миопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (1): 21–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-21-27.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004: 911.
7. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Фоменко М.О., Машек О.Н. Справочник по лабораторным исследованиям. СПб.: Питер, 2003: 733.
8. Гуревич В.С., Конторщикова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы. *Лабораторное дело*. 1990; 4: 44–47.
9. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16–19.
10. Tatsumi R., Hattori A. Detection of giant myofibrillar proteins connectin and nebulin by electrophoresis in 2% polyacrylamide slab gels strengthened with agarose. *Anal. Biochem.* 1995; 224 (1): 28–31. DOI: 10.1006/abio.1995.1004.
11. Vikhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys. Rev.* 2017; 9 (3): 189–199. DOI: 10.1007/s12551-017-0266-6.
12. Крузе Д.А. Клиническое значение определения лактата крови. *Анестезиология и реаниматология*. 1997; 3: 77–83.
13. Микашинович З.И. Общие и частные закономерности изменений метаболизма в эндокринных органах и крови при разной тяжести травматического шока и острой кровопотери: дис. ... д-ра биол. наук. Ростов н/Д, 1989: 409.
14. Доценко О.И., Доценко В.А., Мищенко А.М. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и некоторых тканях мышц в условиях низкочастотной вибрации. *Физика живого*. 2010; 18 (1): 107–113.
15. Рожков Д.О., Зиновьева О.Е., Баринев А.Н., Вихлянец И.М., Уланова А.Д. Состояние скелетных мышц при хронической неспецифической боли в нижней части спины и походы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 2 (11): 24–35.
16. Tskhovrebova L., Trinick J. Titin and nebulin in thick and thin filament length regulation. *Subcell Biochem.* 2017; 82: 285–318. DOI: 10.1007/978-3-319-49674-0_10.

Сведения об авторах

Виноградова Елена Викторовна, ст. преподаватель, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону.

Микашинович Зоя Ивановна, д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической биохимии № 1, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону.

Белоусова Елена Сергеевна, канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону.

✉ **Виноградова Елена Викторовна**, e-mail: mod8792@mail.ru

Поступила в редакцию 14.03.2020
Подписана в печать 29.09.2020