

СОДЕРЖАНИЕ

Том 48, номер 3, 2022

Май–Июнь

Статьи журнала по соглашению авторов с компанией Pleiades Publishing, Inc.
публикуются на английском языке в журнале “*Human Physiology*” ISSN 0362-1197, Pleiades Publishing, Inc.

Вызванные потенциалы среднего мозга, ассоциированные с началом
и окончанием звучания простого тона

*А. О. Канцерова, Л. Б. Окнина, Д. И. Пицхелаури, В. В. Подлепич,
Е. Л. Машеров, Я. О. Вологодина* 5

Окуломоторная активность у детей 4–6 лет при рассматривании изображения

Е. А. Буденкова, Д. А. Швайко 14

Влияние афферентации от контралатеральной руки на перемещение смычка
при имитации игры на виолончели у испытуемых – не музыкантов

О. В. Казенников, В. Л. Талис 24

ОБЗОРЫ

Регуляция биогенеза митохондрий в скелетных мышцах человека
при аэробных физических нагрузках и гипокинезии

Р. О. Боков, Д. В. Попов 33

Стабилометрическое биоуправление в тренинге когнитивных
и аффективных функций. Вклад российской научной школы.
Часть II

О. М. Базанова, А. В. Ковалева 44

Психофизиологические механизмы начального этапа овладения чтением.
Часть II

Е. И. Гальперина, Ж. В. Нагорнова, Н. В. Шемякина, А. Н. Корнев 59

Привычное потребление кофе влияет на внимание и память у пожилых людей:
значимость интеллектуальной насыщенности среды профессиональной деятельности

Н. В. Вольф, Е. Ю. Приводнова 73

Морфометрические и функциональные изменения головного мозга
при психических нарушениях и их динамика при медикаментозном лечении

И. В. Галанин, А. Г. Нарышкин, И. Ю. Ляскина, Т. А. Скоромец 81

Сезонные колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений
у здоровых людей: мета-анализ панельных исследований

Н. В. Кузьменко, В. А. Цырлин, М. Г. Плисс, М. М. Галагудза 90

Механизмы регуляции циркадианных ритмов у человека

М. М. Канарский, Ю. Ю. Некрасова, Н. А. Курова, И. В. Редкин 107

Церебральные нарушения и последствия при задержке внутриутробного развития доношенного ребенка: роль окислительного стресса и мелатонина

И. И. Евсюкова

120

Холизм и редукционизм в физиологии

И. М. Ларина, А. М. Носовский, В. Б. Русанов

127

CONTENTS

Vol. 48, No. 3, 2022

May–June

A simultaneous English language translation of this journal is available from Pleiades Publishing, Inc.

Distributed worldwide by Springer. *Human Physiology* ISSN 0362-1197.

The Evoked Potentials of the Midbrain Associated with the Beginning
and End of the Sound of a Simple Tone

*A. O. Kantserova, L. B. Oknina, D. I. Pitshelaur, V. V. Podlepich,
E. L. Masherov, J. O. Vologdina*

5

Scene Viewing Characteristic: Oculomotor Activity of 4–6 Year Children

E. A. Budenkova, D. A. Shvaiko

14

Influence of Afferentation from the Contralateral Hand During Imitation
of Cello Bowing in Musically Untrained Individuals

O. V. Kazennikov, V. L. Talis

24

REVIEW

Regulation of Mitochondrial Biogenesis in Human Skeletal Muscles Induced
by Aerobic Exercise and Disuse

R. O. Bokov, D. V. Popov

33

Stabilometric Biofeedback for Cognitive and Affective Functions Training.
Contribution of the Russian Scientific School.
Part II

O. M. Bazanova, A. V. Kovaleva

44

Psychophysiological Mechanisms of the Initial Stage of Learning to Read.
Part II

E. I. Galperina, Jh. V. Nagornova, N. V. Shemyakina, A. N. Kornev

59

Habitual Coffee Consumption Modulates Attention and Memory in Older Adults:
Significance of Intellectual Workload

N. V. Volf, E. Yu. Privodnova

73

Morphometric and Functional Changes of the Brain in Mental Disorders
and Their Dynamics During Drug Treatment

I. V. Galanin, A. G. Naryshkin, I. Yu. Liaskina, T. A. Skoromets

81

Seasonal Fluctuations of Blood Pressure and Heart Rate in Healthy People:
a Meta-Analysis of Panel Studies

N. V. Kuzmenko, V. A. Tsyrlin, M. G. Pliss, M. M. Galagudza

90

Mechanisms of Circadian Rhythms Regulation in Human

M. M. Kanarskii, J. Yu. Nekrasova, N. A. Kurova, I. V. Redkin

107

Cerebral Disorders and Consequences of Delayed Intrauterine Development
of a Full-Term Baby: the Role of Oxidative Stress and Melatonin

I. I. Evsyukova

120

Holism and Reductionism in Physiology

I. M. Larina, A. M. Nosovsky, V. B. Rusanov

127

УДК 612.821

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ СРЕДНЕГО МОЗГА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЧАЛОМ И ОКОНЧАНИЕМ ЗВУЧАНИЯ ПРОСТОГО ТОНА

© 2022 г. А. О. Канцерова^{1, *}, Л. Б. Окнина¹, Д. И. Пицхелаури²,
В. В. Подлепич², Е. Л. Машеров², Я. О. Вологодина²

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

²ФГАУ НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва, Россия

*E-mail: anna.kantserova@gmail.com

Поступила в редакцию 23.08.2021 г.

После доработки 25.10.2021 г.

Принята к публикации 15.12.2021 г.

Анатомическое строение слуховой системы и наличие нескольких взаимодополняющих уровней обработки информации позволяют человеку очень быстро и точно оценивать множество природных звуков, которые имеют минимальные отличия по частоте, длительности или интенсивности. При этом особенности анализа слуховой информации глубинными структурами мозга до конца не исследованы. В частности, до конца не выявлена роль среднего мозга в восприятии слуховой информации. Основу настоящего исследования составили данные анализа активности среднего мозга у 5 чел., полученные во время интраоперационного мониторинга, проводившегося при оперативном вмешательстве по поводу удаления объемных новообразований ствола мозга. Электрические потенциалы регистрировались с использованием глубинного электрода, погруженного в водопровод мозга. Анализировалась активность среднего мозга, ассоциированная с реакцией на простые тоны. Выявлены пики, связанные с началом — S1, S2 и S3 — и окончанием звукового стимула — пик Е. Пики S1, S2 и S3 с наибольшей вероятностью отражают проведение нервного импульса по слуховому пути. Пик Е отражает анализ звуковой информации в среднем мозге.

Ключевые слова: средний мозг, потенциалы ближнего поля, вызванные потенциалы, слуховое восприятие.

DOI: 10.31857/S0131164622030080

Анатомическое строение слуховой системы и наличие нескольких взаимодополняющих уровней обработки информации [1] позволяют человеку очень быстро и точно оценивать множество природных звуков, которые имеют минимальные отличия по частоте, длительности или интенсивности [2]. В стволе мозга можно выделить четыре комплекса ядер, участвующих в передаче слуховой информации: слуховые ядра, ядра верхней оливы, латерального лемниска и нижних холмиков. Исследование этих структур у человека сопряжено с рядом трудностей в силу их локализации в глубине мозга [3].

В семидесятых годах прошлого века широкое применение в клинике нашли акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП), которые регистрируются с поверхности головы и отражают проведение слуховой информации от слуховых структур ствола и слухового нерва к коре головного мозга [4]. Изменения ответов АСВП позволяют точно определить уровень поражения

слуховой системы [5–7]. Ответы компонентов АСВП имеют латентности до 10 мс и выделяются в ответ на предъявление стимулов в виде щелчков прямоугольной формы, которые предъявляются моноурально [8]. Физической особенностью щелчков является отсутствие восходящего и нисходящего фронтов, которые обеспечивают постепенное вовлечение в процесс слуховых волокон, имеющих одну характеристическую частоту, но разные пороги активации. Это приводит к тому, что в ответ на щелчок возбуждается большая часть слуховых волокон независимо от их частотных и амплитудных характеристик [9]. Это, в свою очередь, ведет к тому, что по слуховому нерву в центральную слуховую систему проходит импульс, который можно зарегистрировать электродами, расположенными на отдалении — на поверхности головы, т.е. регистрируются потенциалы дальнего поля. Однако ответы АСВП позволяют только оценивать сохранность проведения информации по волокнам слуховой системы, но

Таблица 1. Характеристика пациентов и использованные электроды

Пациент	Пол	Возраст	Пропофол мг/кг/ч	Электроды, расположенные на поверхности головы		Глубинные электроды	
				кол-во	положение по системе 10–20%	кол-во	локализация
1	Ж	56	8.5	16	$F_7, F_8, F_Z, F_{PZ}, C_3, C_4, C_Z, P_3, P_4, P_Z, T_3, T_4, T_5, T_6, O_1, O_2$	2	Водопровод мозга
2	М	31	5.3	19	$F_{P1}, F_{P2}, F_3, F_4, F_7, F_8, F_Z, C_3, C_4, C_Z, P_3, P_4, P_Z, T_3, T_4, T_5, T_6, O_1, O_2$	2	Водопровод мозга
3	М	22	8.4	17	$F_{P1}, F_{P2}, F_3, F_4, F_7, F_8, C_3, C_4, P_3, P_4, P_Z, T_3, T_4, T_5, T_6, O_1, O_2$	2	Водопровод мозга
4	М	54	10.7	15	$F_3, F_4, F_7, F_8, F_Z, C_3, C_4, C_Z, P_4, T_3, T_4, T_5, T_6, O_1, O_2$	2	Водопровод мозга
5	М	45	8.3	13	$F_{P2}, F_3, F_4, F_7, F_8, F_Z, C_3, C_4, C_Z, P_Z, T_3, T_4, T_5$	2	Водопровод мозга

не отражают обработку звуковых стимулов нервными структурами. Это затрудняет применение данного метода в исследовании когнитивных процессов в слуховой системе [10]. Кроме того, общепринятое определение источников генерации компонентов АСВП является противоречивым [11]. Во многом это происходит из-за того, что изначально информация об источниках регистрируемого сигнала была получена путем инвазивных электрофизиологических исследований на животных [12] или на основе изменений в компонентах АСВП при различных патологиях нервной системы [13].

Более полную информацию об активности структур, локализованных в глубине мозга, можно получить, регистрируя биопотенциалы при помощи электродов, имплантированных непосредственно в исследуемую структуру. У человека подобная регистрация возможна только по медицинским показаниям и, как правило, осуществляется с помощью электродов, предназначенных для глубинной стимуляции мозга [14], во время интраоперационного мониторинга (ИОМ) или постоперационного контроля [15]. ИОМ проводится у пациентов, находящихся в состоянии анестезии. При этом потенциалы регистрируются от глубинных структур мозга на фоне медикаментозного обратимого угнетения активности коры [16]. Это позволяет записывать активность глубинных структур без влияния на нее вышележащих отделов мозга, в том числе коры больших полушарий. Регистрирующий электрод располагается при этом в непосредственной близости от структуры, генерирующей электрический сигнал, т.е. происходит регистрация потенциалов ближнего поля.

Основу настоящего исследования составили данные анализа активности среднего мозга человека, полученные во время интраоперационного

мониторинга у пациентов, находящихся в состоянии анестезии во время оперативного вмешательства по поводу удаления объемных новообразований головного мозга. Электрические потенциалы регистрировались с использованием глубинного электрода, имплантированного в водопровод мозга. Анализировалась активность среднего мозга, ассоциированная с реакцией на простые тоны.

МЕТОДИКА

В исследование было включено 5 пациентов (4 мужчин, 1 женщина), проходивших хирургическое лечение опухолей ствола головного мозга в МНИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ (г. Москва). Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Критериями включения пациентов в исследование были: отсутствие вовлечения в опухолевый процесс среднего мозга, полная сохранность слуховой системы и когнитивных функций до операции.

Во время нейрохирургического вмешательства у всех пациентов осуществляли доступ в четвертый желудочек и резекцию опухоли. Траектория хирургического доступа позволяла хорошо визуализировать водопровод мозга на всем его протяжении до третьего желудочка. Для проведения интраоперационного мониторинга в просвет водопровода устанавливали одноразовый силиконовый (из медицинского пластика ПМ-1/42) электрод круглого сечения диаметром 2.7 мм с тремя кольцевидными электродами-контактами из стали марки 12Х18Н10Т. Использовали электрод производства ООО «Нейроэлект» (Россия) (рис. 1). Два первых электрод-контакта располагали под верхними (ростральным электродом) и нижними (каудальным электродом) бугорками четверохолмной пластинки. Третий электрод-кон-

такт выступал в роли референта и располагался в просвете четвертого желудочка. Референтный электрод укутывали хирургической марлей для предотвращения прямого контакта с эпендимой четвертого желудочка. Интраоперационная запись электрических потенциалов продолжалась в течение 15 мин на фоне непрерывного продолжительного внутривенного введения пропофола, доза которого рассчитывалась индивидуально врачом-анестезиологом для достижения на ЭЭГ корковой активности типа “вспышка-подавление”, которые чередовались каждые 3–4 с. Доза пропофола указана в табл. 1.

Все пациенты, которым имплантировали глубинный электрод с целью интраоперационного мониторинга, имели неосложненный послеоперационный период без нарастания общемозговой и очаговой, в том числе среднемозговой, симптоматики. Каждый пациент в послеоперационном периоде проходил нейропсихологическое тестирование, которое не выявило отклонений от дооперационного уровня в когнитивной сфере. У всех пациентов в послеоперационном периоде не было выявлено признаков ухудшения слуха.

Регистрация вызванных потенциалов (ВП). Звуковая последовательность состояла из простых синусоидальных тонов четырех типов: частотой 600 Гц длительностью 80 мс; 800 Гц длительностью 90 мс; 1000 Гц длительностью 100 мс; 2000 Гц длительностью 100 мс. Всего в последовательности было 100 стимулов: по 25 стимулов каждого типа. Все звуки имели восходящую фазу, плато и нисходящую фазу. Межстимульный интервал варьировал от 1100 до 1170 мс. Стимулы подавались бинаурально через накладные наушники.

Звуковая последовательность подавалась с использованием программы “Presentation” (Neurobehavioral Systems, Inc., США).

ВП регистрировали на оборудовании Нейрон-Спектр 4/Р (“Нейрософт”, Россия). Частота дискретизации – 5000 Гц; фильтр высоких частот (ФВЧ) – 0.5 Гц и фильтр нижних частот (ФНЧ) – 500 Гц, сетевой фильтр 50 Гц.

Во время исследования синхронно с регистрацией электрических потенциалов от глубинного электрода проводили регистрацию от игольчатых электродов, расположенных на поверхности головы по схеме 10–20%. Число электродов варьировало от 13 до 19 (табл. 1). Из схемы исключали электроды, попадавшие в область работы нейрохирурга или находившиеся в непосредственной близости от нее. В качестве референтного электрода для электродов, находившихся на поверхности головы, использовали объединенный ушной электрод. Глубинные потенциалы регистрировались биполярно с собственным референтом. Заземляющий электрод, общий для глубинных электродов и электродов, находившихся на по-

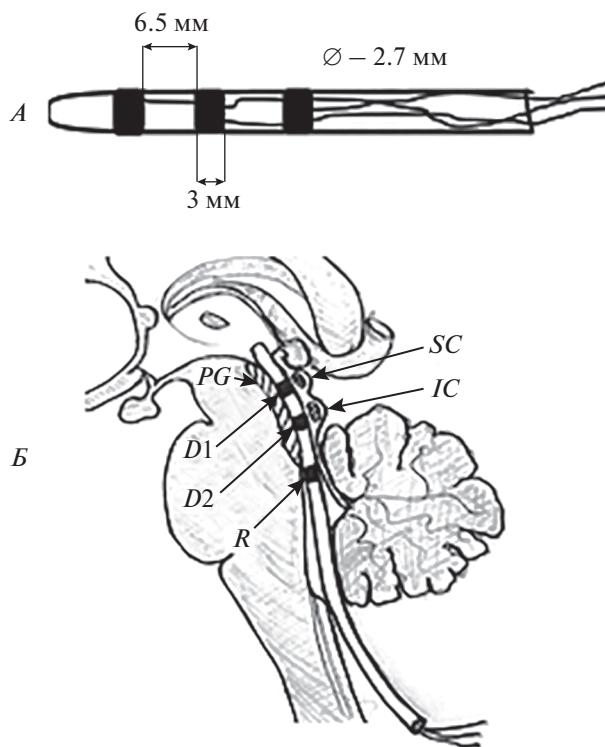


Рис. 1. Схема глубинного электрода и его положение по отношению к структурам мозга.

А – схематичное изображение глубинного электрода. *Б* – схема расположения глубинного электрода относительно структур ствола мозга: *D1*, *D2* – регистрирующие контакты (в водопроводе мозга), *R* – референт, *SC* – верхние холмики, *IC* – нижние холмики, *PG* – периаквадуктальное серое вещество.

верхности головы, располагали в проекции плечевого сустава.

Отдельным каналом регистрировали электрограмму звуковых стимулов, отражающую ток, подаваемый в наушники при звуковой стимуляции.

Анализ данных. Зарегистрированные потенциалы обрабатывали в программе “Brainstorm” [17]. К анализу принимали безартефактные участки записи, которые подвергались обработке следующими цифровыми фильтрами: ФВЧ 2 Гц и режекторный фильтр 50 Гц.

Для повышения точности синхронизации ответов мозга с подаваемым стимулом перед усреднением ВП анализировали единичные ответы мозга, зарегистрированные на глубинных электродах. Для этого в пределах 5 мс после начала звукового стимула выделяли комплекс из двух пиков, которые были названы по аналогии с ответами АСВП, V и VI, которые отражают проведение нервного импульса по слуховым структурам среднего мозга и надежно выделяются при зрительном анализе. На вершине пика V ставилась метка, относительно которой в дальнейшем про-

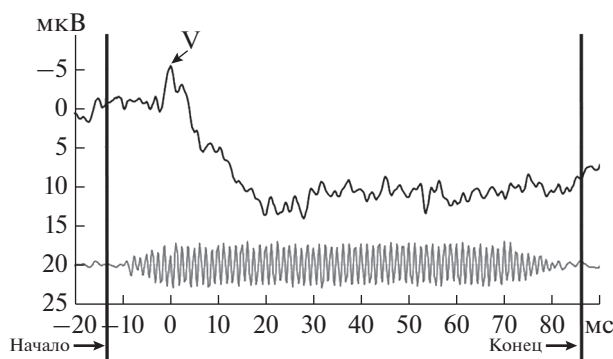


Рис. 2. Идентификация начала и конца звукового стимула для тона частотой 800 Гц длительностью 90 мс.

Показан единственный ответ на стимул (верхняя кривая) и электрограмма тона (нижняя кривая). Показаны индивидуальные данные пациента 5.

изводили усреднение ВП в ответ на тон определенной частоты.

В связи с наличием технического дрейфа (рас-синхронизации) маркера события относительно реального начала стимула, точное начало звукового стимула идентифицировалось, опираясь одновременно на ответы со среднего мозга и на электрограмму. Данную процедуру проводили у каждого индивидуального пациента по единичным ответам на стимул. Для этого на первом этапе латентность пика V принимали за нулевую точку. Далее верифицировали начало стимула по электрограмме. Критерием надежности служило статистически достоверное равенство временных интервалов от пика V до начала стимула в электрограмме (рис. 2). Аналогичным образом идентифицировали конец звукового стимула. На завершающем этапе проводили усреднение ВП относительно пика V.

ВП включали предстимульный интервал — 100 мс и постстимульный — 300 мс. ВП на каждый тон различной частоты анализировались отдельно. Анализировали ВП, зарегистрированные с обоих глубинных электродов, а также с двух, расположенных на поверхности головы (C_3 , C_4), электродов.

В качестве контроля вычисляли псевдоВП. Для этого на записи потенциалов без звуковых стимулов случайным образом расставляли 25 меток, относительно которых проводилось усреднение.

Статистический анализ проводили в пакете STATISTICA 10.

На полученных ответах ВП анализировали пик V, пик VI, следующий непосредственно за пиком V, пики S1, S2, S3, а также пик E, выделяемый после окончания звукового стимула. Названия пикам были даны исходя из их предполагаемой функциональной значимости. Пики S1, S2, S3, регистрирующиеся непосредственно после

начала, предположительно связаны с оценкой начала звучания (от английского “start” — “начало”), тогда как пик E регистрируется после окончания звучания тона, он предположительно является маркером окончания звучания тона (от английского “end” — “конец”).

Латентности всех компонентов рассчитывались относительно пика V. Полученные значения сравнивали попарно между тонами разной частоты и длительности. Статистический анализ данных включал в себя непараметрический критерий Манна-Уитни, а также оценку значений медиан и интерквартильных размахов полученных распределений. Данные статистические критерии были выбраны после проверки на нормальность полученных распределений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На ЭЭГ с поверхности головы регистрировалась активность “вспышка-подавление”. Вспышки электрофизиологической активности имели наибольшую амплитуду в лобных отведениях и состояли главным образом из колебаний α -диапазона. На записях электрических потенциалов, регистрируемых с глубинных электродов, паттернов активности по типу “вспышка-подавление” зафиксировано не было.

На ВП, записанных с поверхности головы, не было выявлено устойчивых пиков, повторяющихся в ответ на стимул одной частоты (рис. 3). На ответах ВП, регистрируемых с глубинных электродов, выделялись пики V, VI, S1, S2, S3 и E. При этом пики ВП, зарегистрированных с ростральных и каудальных глубинных электродов, различались.

С рострального электрода выделялись пики V, VI, S1, S2, S3 и E. С каудального электрода отчетливо выделялись только пики V, VI и E, тогда как пики S1, S2 и S3 имели меньшую амплитуду и нестабильную морфологию, что затрудняло их надежное выделение (рис. 4).

Латентность пика VI, зарегистрированного с рострального и каудального электродов, не отличалась между собой. Также не было выявлено статистически значимых различий в латентностях данного пика в ответ на стимулы различной частоты ($p > 0.05$).

Латентности пиков S1, S2 и S3, зарегистрированных с рострального электрода, статистически не различались при предъявлении стимулов разной частоты. Интерквартильный интервал (ИКИ) латентностей пика S3 превышал таковой для пиков S1 и S2. ИКИ латентностей пиков S3, зарегистрированных в ответ на стимулы 1000 и 2000 Гц, превышали таковые для пиков S1 и S2 в 2 и более раз (табл. 2).

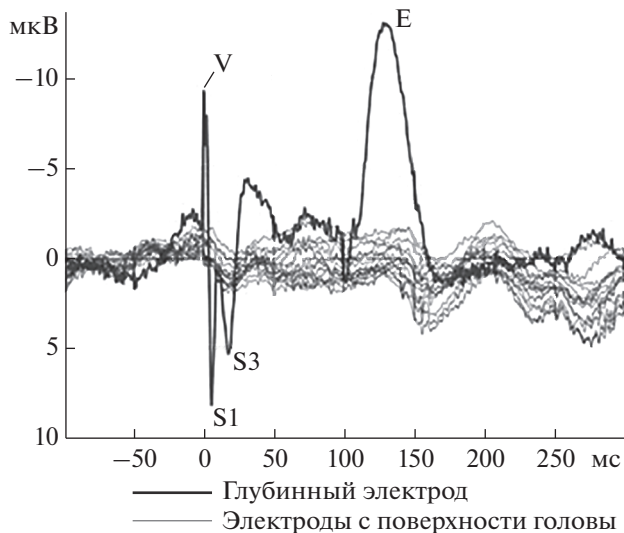


Рис. 3. Ответы вызванных потенциалов (ВП), зарегистрированные синхронно с глубинных электродов и с электродов, расположенных на поверхности головы. Представлены индивидуальные данные пациента 5 в ответ на тон частотой 800 Гц.

Пик Е выделялся как с рострального, так и с каудального электродов (рис. 4). ИКИ латентности пика Е с каудального электрода превышали таковые с рострального (табл. 3). Латентности

пика Е между ответами на звуковые стимулы разных длительностей достоверно различались ($p < 0.05$) (рис. 5). При сравнении латентностей пиков Е, зарегистрированных в ответ на стимулы одинаковой длительности, но разной частоты, статистически достоверных различий найдено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основу работы составили данные анализа электрической активности среднего мозга, в ответ на предъявление простых тонов различной частоты и длительности. Регистрация проводилась в рамках рутинного интраоперационного мониторинга. Данный подход является оригинальным, поскольку традиционно при анализе сохранности слуховой системы используют щелчки, ответ на которые позволяет оценить проведение звукового сигнала по стволовым структурам, но не дает информации об обработке звука [11].

В результате работы были зарегистрированы пики ответов ВП, связанные с началом звукового стимула — это пики V, VI, S1, S2, S3, а также с концом стимула — пик Е. Близость пиков VI, S1, S2 и S3 к пику V по времени генерации и форме пика предполагает, что они отражают сходные физиологические процессы. Пик V по времени возник-

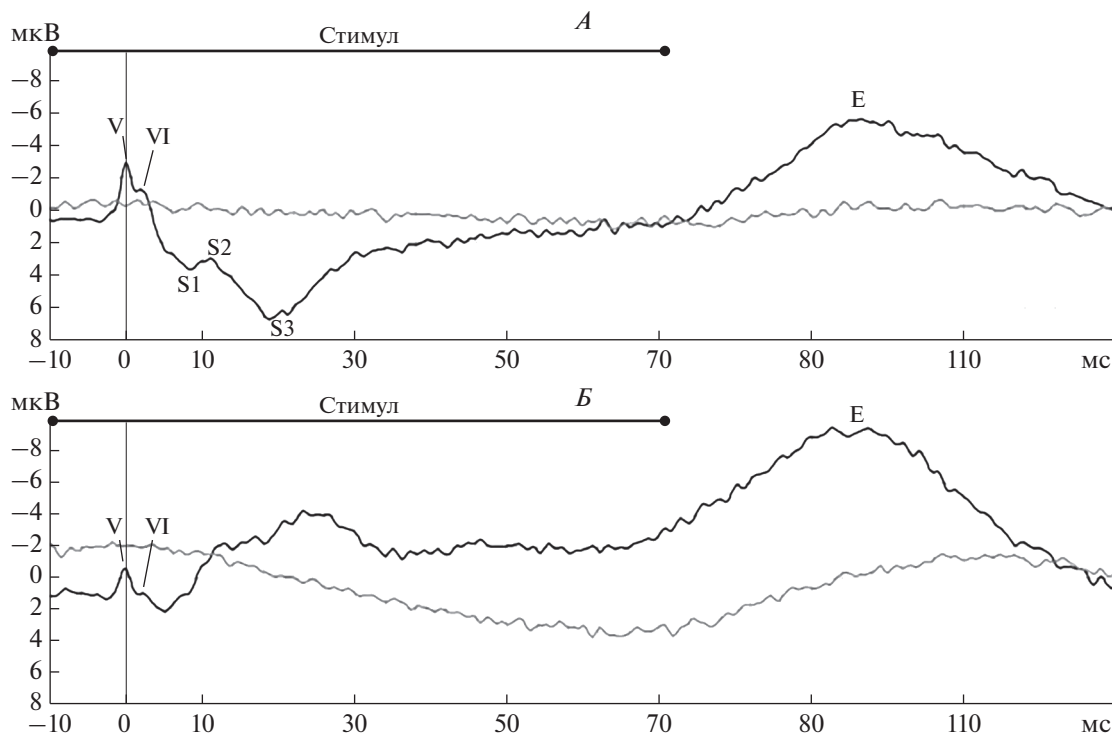


Рис. 4. Ответы вызванных потенциалов (ВП) при предъявлении стимула частотой 600 Гц, зарегистрированные с рострального глубинного электрода (А), каудального глубинного электрода (Б). Ответы ВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с ответами псевдоВП (серая кривая). Представлены индивидуальные данные пациента 5.

Таблица 2. Интерквартильные интервалы (ИКИ) латентностей пиков S1, S2 и S3 при предъявлении стимулов различной частоты

Компонент	S1				S2				S3			
Тон, Гц	600	800	1000	2000	600	800	1000	2000	600	800	1000	2000
ИКИ, мс	0.4	1.1	0.7	0.8	2.4	1.4	0.8	0.4	2.2	2.4	1.6	2.0

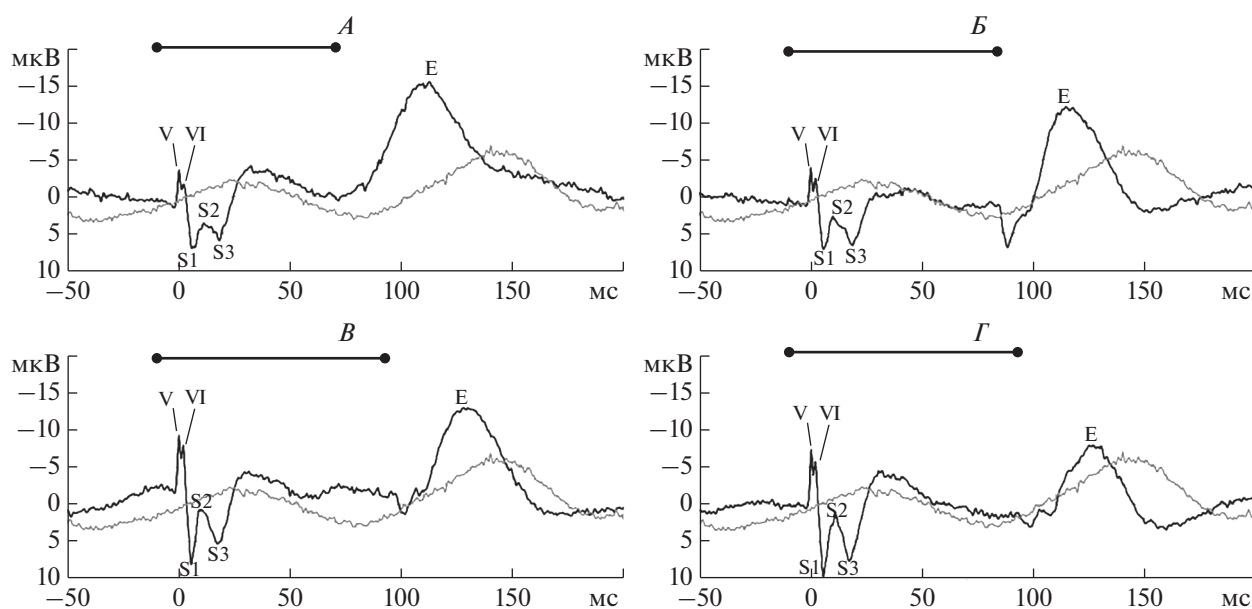
Таблица 3. Отношение интерквартильных интервалов (ИКИ) латентностей пика Е в ответ на стимулы различной частоты

Частота тона	600 Гц	800 Гц	1000 Гц	2000 Гц
Отношение ИКИ для каудального электрода к ИКИ для рострального	3	2	2.1	1.9

новения расположен близко к началу звукового сигнала. Он находится на вершине низкочастотной и высокоамплитудной волны, а пик VI — на нисходящем склоне этой волны. Временной интервал между пиками V и VI равен 1.8 мс. Это значение близко к временному интервалу между пиками V и VI АСВП, который составляет 1.6 мс [4]. Это свидетельствует в пользу того, что пики V и VI, зарегистрированные на глубинных электродах, эквивалентны пикам V и VI АСВП. Временные отличия между зарегистрированными на глубинном электроде пиками и АСВП составляют

12.5%. Эти отличия могут отражать специфику проведения информации по слуховой системе в состоянии анестезии. Также нельзя исключить, что на время проведения влияет наличие патологического процесса в стволе мозга и физическое воздействие на мозг во время нейрохирургического вмешательства. Это позволяет предположить, что пики V и VI и следующие непосредственно за ними пики S1, S2 и S3 связаны с реакцией среднего мозга на начало звукового сигнала.

Пик Е сильно отличается по времени генерации и морфологии от остальных пиков, выявлен-

**Рис. 5.** Ответы вызванных потенциалов (ВП), зарегистрированные с рострального электрода (черная кривая), в сопоставлении с псевдоВП (серая кривая).

Черный отрезок над графиками отмечает время подачи звукового стимула. Индивидуальные данные пациента 1. А — 600 Гц, 80 мс. Б — 800 Гц, 90 мс. В — 1000 Гц, 100 мс. Г — 2000 Гц, 100 мс.

ных на глубинных электродах. Его латентность, отсчитанная от пика V, статистически достоверно отличается между тонами с различной длительностью и имеет сходные значения у тонов одинаковой длительности и разной частоты. Это позволяет сделать предположение о том, что структуры, генерирующие компонент E слуховых ВП, зарегистрированных на глубинных электродах, реагируют на окончание звукового сигнала. Следовательно, можно выдвинуть гипотезу о том, что генерация пика E связана с окончанием предъявления звукового стимула.

Если предположить, что пики S1, S2, S3 и пик E генерируются в коре больших полушарий или таламусе, то на глубинном электроде должны регистрироваться потенциалы дальнего поля и, следовательно, они должны одинаково хорошо визуализироваться на сигналах, зарегистрированных и на ростральном, и на каудальном электродах. Однако компоненты S1, S2 и S3 видны только при регистрации ответа на ростральный электроде. Кроме того, ИКИ латентностей пика E, зарегистрированного на каудальном электроде, превышают таковые с рострального электрода. Все эти факты свидетельствуют в пользу того, что пики S1, S2, S3 и E генерируются структурой, находящейся в непосредственной близости от рострального электрода, т.е. в среднем мозге.

Если предположить корковое происхождение данных пиков, то кора больших полушарий должна обладать достаточным притоком сенсорной информации и иметь необходимый уровень активности для обработки этой информации. Однако феномен “вспышка-подавление”, регистрируемый в момент стимуляции с электродов, расположенных на поверхности головы, и преобладание во время “вспышек” активности α -диапазона в лобных отделах, а также отсутствие ярко выраженных ответов ВП в ответ на стимулы предполагают прохождение большей части нервных импульсов, возникающих в процессе ответа на звуковой стимул, по волокнам возбуждающей таламокортикальной петли [18]. Данный вид обратной связи между корой и таламусом, возникающий в состоянии анестезии, вызванной действием пропофола, свидетельствует об усилении ингибирования таламокортикальных связей ретикулярным ядром таламуса и, как следствие, о разобщении таламуса и коры [19]. Таким образом, сенсорный поток в кору сильно снижается. Кроме того, отсутствие устойчивых ответов ВП с электродов, расположенных на поверхности головы, в ответ на стимулы говорит о недостаточности активации коры, а также о нехватке сенсорного притока в кору для осуществления минимальных когнитивных процессов [20].

Данное исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, это невозможность регистрации

активности среднего мозга у здоровых испытуемых. В связи с этим акцент делался на детальном анализе полученных данных, а не на сравнении их с контрольной группой. Кроме того, целесообразность проведения подобной регистрации ограничена клинической необходимостью интраоперационного мониторинга, что делает невозможным набор больших групп пациентов. Также это накладывает ограничения на длительность проведения исследований и делает невозможным использование более долгих экспериментальных задач.

Регистрация электрических потенциалов в условиях нейрохирургической операционной ограничивает количество размещаемых на поверхности головы электродов, число которых варьировало. Особенности строения ствола мозга человека и операционного доступа (вход в четвертый желудочек и, следовательно, в водопровод мозга осуществлялся через большую затылочную цистерну) сделали затруднительной точную визуальную оценку расположения глубинных кольцевых электродов, поэтому не было возможности вычислить их точные координаты для дальнейшего математического анализа.

К техническим ограничениям исследования можно также отнести особенности подаваемых стимулов. Простые тоны имели восходящий и нисходящий фронты, что затрудняло оценку положения начала и конца звука во времени. В частности, не было возможности оценить порог слышимости для структур среднего мозга у каждого конкретного пациента. Кроме того, погрешность метода измерения начала и конца звукового сигнала составляла до 2 мс. Все это сделало неприемлемым отсчет латентностей ВП традиционным способом — от начала звукового сигнала. В связи с этим, было принято решение считать латентности компонентов ВП от наиболее четко выделяющегося на нативной записи ЭЭГ глубинного компонента — компонента V рострального кольцевого электрода.

К техническим ограничениям также необходимо отнести положение заземляющего электрода. Обычно при регистрации слуховых ВП заземляющий электрод располагается в лобно-сагиттальной позиции (F_z или F_{pz}). Современные цифровые приборы пересчитывают сигнал на всех расположенных на поверхности головы электродах с учетом биопотенциалов мозга, накапливающихся на заземляющем электроде. Однако для биполярных каналов, как правило, используются для контрольной записи мио- и кардиограммы, нет вышеописанного пересчета из-за отсутствия необходимости в точной оценке амплитуд получаемых сигналов. Положение заземляющего электрода в проекции плечевого су-

става уменьшило, но не полностью исключило шум на нем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были проанализированы ответы ВП головного мозга, зарегистрированных с глубинных электродов, локализованных в среднем мозге. Анализировались ответы на стимулы, представлявшие собой простые тоны. Были выявлены пики, связанные с началом — S1, S2 и S3 — и окончанием звукового стимула — пик E. Пики S1, S2 и S3 с наибольшей вероятностью отражают проведение нервного импульса по слуховому пути. Пик E отражает анализ звуковой информации в среднем мозге.

Этические нормы. Все исследования были проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Исследования проводились в рамках плановых научных тем и комплексного клинического обследования при оказании медицинской помощи в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва). Исследование было одобрено местным этическим комитетом.

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено на средства государственного бюджета по госзаданию на 2019-2021 гг. (АААА-А17-117092040004-0).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kandel R., Schwartz H., Jessell M. et al. Principles of Neural Science, 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2012. P. 682.
2. Королева И.В. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых (электронное протезирование слуха). СПб.: КАРО, 2012. С. 33.
3. Sitek K., Gulban O., Calabrese E. et al. Mapping the human subcortical auditory system using histology, post-mortem MRI and in vivo MRI at 7T // Elife. 2019. V. 8. P. e48932.
4. Picton T., Hillyard S., Krausz H., Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: evaluation of components // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1974. V. 36. № 2. P. 179.
5. Nodar R.H., Hahn J., Levine H.L. Brain stem auditory evoked potentials in determining site of lesion of brain stem gliomas in children // Laryngoscope. 1980. V. 90. № 2. P. 258.
6. Goldie W.D., van Eys J., Baram T.Z. Brain stem auditory evoked potentials as a tool in the clinical assessment of children with posterior fossa tumors // J. Child Neurol. 1987. V. 2. № 4. P. 272.
7. Kjaer M. Localizing brain stem lesions with brain stem auditory evoked potentials // Acta Neurol. Scand. 1980. V. 61. № 5. P. 265.
8. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. С. 65.
9. Evans E. The frequency response and other properties of single fibers in the guinea-pig cochlear nerve // J. Physiol. 1972. V. 226. № 1. P. 263.
10. Eggermont J. Auditory brainstem response // Handb. Clin. Neurol. 2019. V. 160. P. 451.
11. Shaw N. The temporal relationship between the brainstem and primary cortical auditory evoked potentials // Prog. Neurobiol. 1995. V. 47. № 2. P. 95.
12. Moller A., Jannetta P., Bennett M., Moller M. Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: New insights into the origin of brainstem evoked potentials (BSEPs) // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1981. V. 52. № 1. P. 18.
13. Hashimoto I., Ishiyama Y., Yoshimoto T., Nemoto S. Brain-stem auditory-evoked potentials recorded directly from human brain-stem and thalamus // Brain. 1981. V. 104. № 4. P. 841.
14. Swann N., de Hemptinne C., Miocinovic S. et al. Chronic multisite brain recordings from a totally implantable bidirectional neural interface: experience in 5 patients with Parkinson's disease // J. Neurosurg. 2018. V. 128. № 2. P. 605.
15. Oknina L., Kantserova A., Masherov E. et al. Functional connectivity between the midbrain and cortex during consciousness recovery after general anesthesia // Wjpmr. 2019. V. 5. № 2. P. 237.
16. Sahinovic M.M., Struys M.M.R.F., Absalom A.R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol // Clin. Pharmacokinet. 2018. V. 57. № 12. P. 1539.
17. Tadel F., Baillet S., Mosher J.C. et al. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis // Comput. Intell. Neurosci. 2011. P. 879716.
18. Ching S., Cimenser A., Purdon P. et al. Thalamocortical model for a propofol-induced α -rhythm associated with loss of consciousness // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. № 52. P. 22665.
19. Purdon P., Sampson A., Pavone K., Brown E. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures // Anesthesiology. 2015. V. 123. № 4. P. 937.
20. Kletecka J., Holeckova I., Brenkus P. et al. Propofol versus sevoflurane anaesthesia: effect on cognitive decline and event-related potentials // J. Clin. Monit. Comput. 2019. V. 33. № 4. P. 665.

The Evoked Potentials of the Midbrain Associated with the Beginning and End of the Sound of a Simple Tone

**A. O. Kantserova^{a, *}, L. B. Oknina^a, D. I. Pitshelauri^b, V. V. Podlepich^b,
E. L. Masherov^b, J. O. Vologdina^b**

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the RAS, Moscow, Russia*

^b*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: anna.kantserova@gmail.com*

The anatomical structure of the auditory system and the presence of several complementary levels of information processing allow a person to very quickly and accurately assess a variety of natural sounds that have minimal differences in frequency, duration, or intensity. At the same time, the features of the analysis of auditory information by the deep structures of the brain have not been fully investigated. In particular, the role of the midbrain in the perception of auditory information has not been fully identified. The basis of this study was the data of analysis of the activity of the midbrain in 5 people, obtained during intraoperative monitoring during surgery for the removal of tumors of the brainstem. Electric potentials were recorded using a depth electrode immersed in the brain aqueduct. The activity of the midbrain associated with the response to simple tones was analyzed. Peaks associated with the onset of the sound stimulus are S1, S2, and S3. Peak associated with the end of the sound stimulus is peak E. The peaks S1, S2, and S3 most likely reflect the uneven conduction of an uneven impulse along the auditory pathway. Peak E reflects the analysis of sound information in the midbrain.

Keywords: midbrain, near-field potentials, evoked potentials, auditory perception.

УДК 612.846;612.846.2

ОКУЛОМОТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ 4–6 ЛЕТ ПРИ РАССМАТРИВАНИИ ИЗОБРАЖЕНИЯ

© 2022 г. Е. А. Буденкова¹*, Д. А. Швайко¹¹ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени И. Канта,
Калининград, Россия

*E-mail: KBudenkova@gmail.com

Поступила в редакцию 17.03.2021 г.

После доработки 02.12.2021 г.

Принята к публикации 09.02.2022 г.

Движения глаз взаимосвязаны с когнитивным процессом, в связи с чем анализ окуломоторной активности представляется полезным инструментом в области изучения зрительного внимания, рабочей памяти и анализа зрительной информации в общем. В данном исследовании получена характеристика саккадического и фиксационного компонентов движений глаз у детей дошкольного возраста (от 4 до 6 лет) с разным восприятием статического изображения. Выделены четыре группы детей на основе качества ответа на вопрос о том, что изображено на картинке (правильный ответ, неправильный ответ, нет ответа, правильный ответ после подсказки). Установлены окуломоторные особенности для этих четырех групп. Полученные результаты вносят вклад в понимание разных типов когнитивных стратегий, что представляется полезным для построения индивидуальных траекторий обучения в школе, формирования оптимальной когнитивной стратегии анализа информации, необходимой для успешной жизнедеятельности.

Ключевые слова: окуломоторная активность у детей, айтрекинг, когнитивные функции, произвольное рассматривание изображения.

DOI: 10.31857/S0131164622030043

Исследованию окуломоторной активности у детей школьного возраста посвящено значительное количество работ в рамках специальных стимульных парадигм (*Step, Gap, Overlap* и др.) и при чтении текстов разной сложности [1, 2]. Работ же, посвященных изучению окуломоторной активности при свободном рассматривании крайне мало. Однако представляется полезным использование изображений в качестве стимульного материала для изучения нормальной динамики окуломоторных параметров в онтогенезе в силу большей экологической валидности.

В области исследования движений глаз при рассматривании изображений к настоящему времени накоплен ряд сведений: окуломоторный паттерн зависит от свойств зрительного стимула, типа задания, физиологического состояния и индивидуальных особенностей обследуемого [3–6]. Фиксации при рассматривании изображения распределяются по зонам интереса, на одних элементах изображения взгляд задерживается дольше, на других меньше, часть элементов не рассматривается вовсе. Значительное внимание уделялось изучению взаимосвязи между движениями глаз и когнитивными способностями [7–9]. Согласно немногочисленным исследованиям известно, что

окуломоторный паттерн при просмотре изображения преобразуется по мере взросления: амплитуда саккад достигает значений, наблюдаемых у взрослых (2–4 угл. град) к 4–6 годам, продолжительность фиксаций сокращается (200–300 мс) к 6–8 годам [9].

Система регуляции окуломоторной активности задействует структуры разных отделов головного мозга, которые, хоть и менее интенсивно, продолжают развитие постнатально [10]. Структуры, вовлеченные в контроль саккад, связаны с обеспечением когнитивных функций [10, 11]. В связи с чем, саккады представляют интерес в качестве косвенного нейрофизиологического маркера сформированности внимания, памяти, восприятия и более сложных интегративных процессов. Активность корковых глазодвигательных полей связана как с выполнением саккад, так и с обеспечением ряда когнитивных процессов (внимание, рабочая память, категоризация, селекция мишени, зрительный поиск, мониторинг ошибок, принятие решения, вознаграждение и прогнозирование).

К 3–4 годам жизни масса головного мозга увеличивается втрое и продолжает расти до 6–7 лет,

Таблица 1. Половозрастной состав исследуемой группы

Группы, возраст	4 года 7 мес. $\pm$ 3 мес.	5 лет 6 мес. $\pm$ 6 мес.	6 лет 3 мес. $\pm$ 1 мес.
Количество (м; ж)	34 (15; 19)	78 (46; 32)	23 (10; 13)

после чего объем возрастает медленно, достигая максимального значения к 20–29 годам. В 2–3 года большинство ядер ствола мозга хорошо развито, однако ряд структур среднего (красное ядро, черное вещество) и промежуточного мозга созревают в постнатальный период примерно к 13–16 годам [12]. К 7 годам масса мозжечка достигает массы мозжечка взрослого человека. Интенсивное развитие структур мозжечка происходит в период полового созревания. В течение первых трех лет происходит интенсивный рост и миелинизация отростков нейронов, дифференцирование нейронов в слоях коры. В период от 3 до 10 лет увеличивается количество ассоциативных волокон, завершается процесс развития корковых формаций, но тонкая дифференцировка продолжается до 16–18 лет [12, 13]. Обобщая вышеизложенную информацию можно сказать, что постнатальное развитие головного мозга в целом и структур, опосредующих как движения глаз, так и когнитивные функции, протекает гетерохронно. Такое нелинейное “созревание” головного мозга, в свою очередь, может отражаться в нелинейном изменении оculoмоторных параметров [14].

В настоящем исследовании мы изучаем произвольную глазодвигательную активность при просмотре изображения детьми от 4 до 6 лет. У детей без диагностированных заболеваний, на момент участия в исследовании, каких-либо патологий не выявлено, и развитие характеризуется как нормальное. В работе преследуются две основные цели. Во-первых, изучить возрастную динамику параметров оculoмоторной активности в группах 4, 5, 6 лет. Во-вторых, исследовать взаимосвязь между произвольной оculoмоторной активностью у детей при просмотре изображения и степенью понимания увиденного. Для достижения поставленных целей зарегистрирована оculoмоторная активность у детей от 4 до 6 лет, проанализированы полученные данные поодиночке и с учетом когнитивного разделения.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 160 воспитанников детских садов № 132 и 45 (г. Калининград). Участники исследования не имели отклонений в развитии. Часть участников была не в состоянии выполнить калибровку с необходимым уровнем точности, поэтому к статистическому анализу допущены данные 135 детей (табл. 1).

Регистрацию оculoмоторной активности проводили в помещении детского сада, соответствующем техническим и санитарным нормам, с 9 до 12 ч утра. Участники исследования располагались за столом на расстоянии 60 ± 5 см от монитора ноутбука, по центру. Положение головы во время эксперимента не фиксировали. Участники получали инструкцию сидеть ровно, стараясь не двигаться, внимательно отслеживать перемещения стимульного объекта по экрану только взглядом.

Участникам было предложено к произвольному рассматриванию цветное фото с изображением птиц, сидящих в ряд на ветке, развернутое на весь экран ноутбука. Изображение было подобрано с учетом вероятности неоднозначности восприятия (ряд птиц можно принять за гусеницу). Разрешение изображения 1024×768 пикселей, масштаб и качество оригинального фото при расширении на весь экран не пострадали (рис. 1), экспозиция составляла 10 с. Перед просмотром целевого изображения предъявляли ряд адаптационных изображений, не учитываемых при дальнейшем анализе. Чтобы оценить фоновое состояние зрительного внимания и рабочей памяти, участников исследования не предупреждали заранее о предстоящей проверке: после рассматривания изображения задавали вопрос о том, что участники увидели (“Что было на изображении?”). В случае неверного ответа или при возникновении затруднений участнику исследования задавали дополнительные наводящие вопросы, например, “оно живое или неживое?”, “видел(а) ли ты это на улице?”.

Для оценки когнитивных функций участников исследования разделяли на семантические группы по типу ответа на вопрос после просмотра изображения: *R* – правильно поняли и описали изображение (за правильный ответ принимали – “птицы”, “птицы на ветке”), *W* – неправильно описали изображение (самый популярный неверный ответ – “гусеница”), *NoA* – не смогли описать изображение даже после наводящих вопросов, *RwP* – правильно описали изображение только после наводящих вопросов. Группа *R* включала детей 4–6 лет, группа *W* – 5 лет, *NoA* – 5–6 лет, *RwP* – 4–5 лет. Соотношение по полу равномерно в трех группах из четырех, а группа *W* на три четверти состояла из мальчиков.

Движения глаз регистрировали с помощью аппарата *RED250 mobile “SensoMotoric Instruments”* (Германия). Частота регистрации 120 Гц, пространственное разрешение 0.1° с погрешностью 0.5° . При регистрации аппарат определяет расположение головы испытуемого перед монитором и



Рис. 1. Предъявление стимульного изображения на экране ноутбука.

относительно положения головы определяет движения зрачков. Мы решили не фиксировать положение головы участников исследования при выполнении ими задания по ряду причин: приблизить условия к естественным (в работе *R. Krauzlis et al.* [15] упоминается предположение о возможном видоизменении движений глаз при фиксации головы), исключить негативную эмоциональную реакцию и отвлечение внимания на наше приспособление для фиксации. Перед началом выполнения задания для каждого участника проводили калибровку айтрекера по пяти точкам (точность (X/Y) не менее $0.2^\circ/0.2^\circ$). Сырые данные обработаны при помощи программы *BeGaze 3.0 "SensoMotoric Instruments"* (Германия). Для подачи стимульного материала использовали ноутбук *Acer Aspire E5-551G-F63G* с матовым экраном (диагональ 15.6", разрешение 1920×1080 , 60 Гц). На расстоянии 60 ± 5 см от монитора охват экрана составляет $29^\circ \pm 1^\circ$ по горизонтали и $14^\circ \pm 2^\circ$ по вертикали, изображение ограничено — составляет $25^\circ \pm 1^\circ$ по горизонтали и $9^\circ \pm 1^\circ$ по вертикали. Для оценки глазодвигательной активности при просмотре изображения определяли параметры: количество и среднюю продолжительность фиксаций (в анализ не включали крайние значения, выходящие за пределы $M \pm 3\sigma$), амплитуду, среднюю и пиковую скорость саккад, диаметр зрачка при фиксациях характер распределения фиксаций. Анализировали данные, зарегистрированные по правому глазу.

Статистическую обработку проводили с помощью *SPSS 21.0* и *Excel*, оценку распределений на нормальность — с использованием критерия Кол-

могорова-Смирнова (приводится стандартизированное значение критерия, z). Принимали гипотезу о нормальности распределения при $p \leq 0.05$. В качестве меры центральной тенденции использовали медиану (M), как менее чувствительный к выбросам показатель. Для оценки отклонения значений от медианы рассчитывали среднеквадратическое отклонение (σ). С помощью однофакторного дисперсионного анализа (*ANOVA*) проанализировали влияние фактора "возраст" (три уровня: 4, 5 и 6 лет) и фактора "ответ на вопрос после просмотра изображения" (четыре уровня: правильный ответ (R), правильный ответ после подсказки (RwP), неправильный ответ (W) и без ответа (NoA)) на окуломоторные переменные. Уровень значимости равен, с учетом поправки Бонферрони, $p \leq 0.017$ и $p \leq 0.008$ для первого и второго фактора, соответственно. Для проверки наличия корреляции между возрастом и количественными показателями саккад использовали коэффициент корреляции Пирсона (достоверность различий при $p \leq 0.05$). Для межгруппового сравнения независимых выборок использовали t -критерий с учетом поправки Бонферрони, где $p \leq 0.017$ для сравнения групп по возрасту (4, 5 и 6 лет) и $p \leq 0.008$ — для семантических групп (R , W , NoA , RwP).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе авторы рассматривают окуломоторную активность детей дошкольного возраста, разделяя участников на возрастные

Таблица 2. Показатели оculoмоторной активности разных групп

Группы	Возрастные группы			Семантические группы			
	4 года	5 лет	6 лет	<i>R</i>	<i>W</i>	<i>NoA</i>	<i>RwP</i>
Саккады							
Амплитуда, град	1.8 ± 0.7	1.6 ± 0.7	2.0 ± 1.4	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.2 ± 0.1	1.8 ± 0.7
Скорость ср. ¹	69 ± 13	65 ± 17	68 ± 19	62 ± 13	65 ± 4	62 ± 6	70 ± 19
Скорость пик. ¹	186 ± 37	168 ± 53	175 ± 55	164 ± 38	148 ± 15	176 ± 23	179 ± 46
Фиксации							
Количество, ед.	21 ± 6	23 ± 6	20 ± 6	23 ± 6	19 ± 2	28 ± 3	22 ± 6
Длительность, мс	334 ± 79	316 ± 87	387 ± 114	353 ± 91	243 ± 32	339 ± 65	308 ± 61
Диаметр зрачка, мм	4.3 ± 0.7	4.4 ± 0.6	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.4 ± 0.6	4.3 ± 0.6

Примечание: $M \pm \sigma$; ¹ – ед. измерения град/с; *R* – правильный ответ, *W* – неправильный ответ, *NoA* – без ответа, *RwP* – правильный ответ после подсказки.

Таблица 3. Результаты проверки на нормальность распределения

Группы	Возрастные группы			Семантические группы			
	4 года	5 лет	6 лет	<i>R</i>	<i>W</i>	<i>NoA</i>	<i>RwP</i>
Саккады							
Амплитуда, град	0.4; 0.9	1.4; 0.02*	1.4; 0.02*	0.7; 0.6	0.4; 0.9	0.8; 0.4	0.6; 0.8
Скорость ср.	0.5; 0.8	1.0; 0.2	0.8; 0.4	0.7; 0.6	0.5; 0.9	0.7; 0.6	0.6; 0.7
Скорость пик.	0.6; 0.7	0.7; 0.6	0.7; 0.5	0.6; 0.7	0.4; 0.9	0.4; 0.9	0.6; 0.7
Фиксации							
Количество, ед.	0.5; 0.8	0.9; 0.3	0.3; 0.9	0.6; 0.7	0.9; 0.3	0.5; 0.9	0.8; 0.4
Длительность, мс	0.4; 0.9	1.0; 0.2	0.7; 0.7	0.9; 0.3	0.4; 0.9	0.5; 0.9	0.4; 0.9
Диаметр зрачка, мм	0.6; 0.8	0.9; 0.3	0.5; 0.9	0.6; 0.7	0.9; 0.3	0.6; 0.7	0.7; 0.5

Примечание: приведены значения критерия Колмогорова–Смирнова (z ; p); * – распределение не нормально, при $p \geq 0.05$. Остальные обозначения см. табл. 2.

группы (4 года, 5 и 6 лет) и на семантические группы (правильный ответ (*R*), неправильный ответ (*W*), без ответа (*NoA*), правильный ответ после подсказки (*RwP*)). В состав каждой семантической группы входят участники 4, 5 и 6 лет. Полученные данные в общем виде представлены в табл. 2.

Проверка данных на нормальность распределения (табл. 3) показала, что большинство оculoмоторных параметров подчиняются нормальному распределению. Исключение составляет распределение амплитуды саккад в группах детей 5 и 6 лет.

В результате дисперсионного анализа обнаружено, что влияние фактора “ответ на вопрос после просмотра изображения” статистически значимо лишь в отношении параметра длительность фиксации ($F(3, 128) = 3.76, p \leq 0.001$). По остальным параметрам статистически значимых различий не обнаружено: количество фиксаций ($F(3, 128) =$

$= 2.36, p \geq 0.08$), диаметр зрачка при фиксациях ($F(3, 128) = 0.44, p \geq 0.72$), амплитуда саккад ($F(3, 128) = 2.61, p \geq 0.06$), средняя ($F(3, 128) = 1.31, p \geq 0.27$) и пиковая ($F(3, 128) = 1.15, p \geq 0.33$) скорость саккад. Фактор “возраст” оказался статистически не значимым в отношении оculoмоторных параметров: длительность ($F(2, 129) = 2.56, p \geq 0.08$) и количество фиксаций ($F(2, 129) = 2.71, p \geq 0.07$), диаметр зрачка при фиксациях ($F(2, 129) = 0.42, p \geq 0.65$), амплитуда саккад ($F(2, 129) = 2.25, p \geq 0.11$), средняя ($F(2, 129) = 1.54, p \geq 0.22$) и пиковая ($F(2, 129) = 1.28, p \geq 0.28$) скорость саккад.

Стоит отметить, что средние значения амплитуды саккад, не превышают размера 2°. Релевантными принято считать те саккады, амплитуда которых превышает размер фовеа, т.е. 2°. Так, в работе *A. Helo et al.* средние значения амплитуд саккад всех возрастов превышают 3 град [10]. При этом в исследовании *A. Helo et al.* участники также располагались на расстоянии 60 см от экрана, в

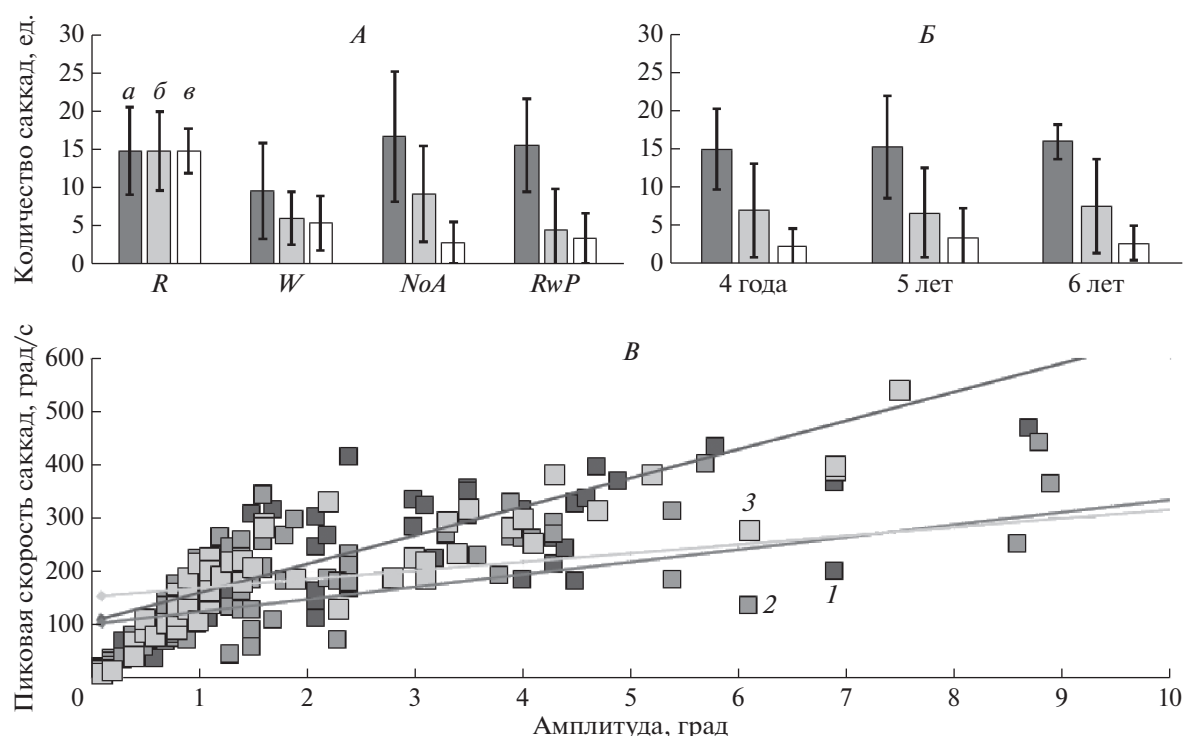


Рис. 2. Характеристика саккад при рассматривании изображения.

A – количество саккад в семантических группах, *Б* – количество саккад в возрастных группах, *В* – соотношение пиковой скорости и амплитуды саккад; *а* – амплитуда саккад ≤ 1 град, *б* – амплитуда саккад 2–10 град, *в* – амплитуда саккад > 10 град. *R* – правильный ответ, *W* – неправильный ответ, *NoA* – без ответа, *RwP* – правильный ответ после подсказки. *1* – 4 года, *2* – 5 лет, *3* – 6 лет.

качестве стимульного материала использован ряд цветных фото (впрочем, не указано каких именно), использовался более мощный айтрекер. С другой стороны, диаграмма распределения соотношений между пиковой скоростью и амплитудой саккад в данном исследовании (рис. 2) имеет схожий вид с таковым у взрослых людей в норме [6]. Это, в совокупности с заявленными функциональными характеристиками *REDm*, позволяет допустить подлинность значений амплитуды зарегистрированных саккад.

Среднее значение диаметра зрачка при рассматривании изображения в среднем не отличается между группами, однако корреляционный анализ показал, что по мере рассматривания изображения диаметр зрачка увеличивается в группах *R*, *W* и *RwP* ($r = 0.406$; $p \leq 0.001$; $r = 0.740$ $p \leq 0.01$; $r = 0.720$; $p \leq 0.001$ соответственно). В группе *NoA* корреляции между временем выполнения задания и диаметром зрачка не обнаружено ($r = -0.024$; $p \geq 0.500$).

Для оценки динамики продолжительности зрительных фиксации по мере рассматривания изображения было проведено сравнение средней продолжительности фиксации в начале просмотра (первые пять фиксации) и по завершению (последние пять фиксации) просмотра (рис. 3).

Относительно групп 4, 5 и 6 лет никаких различий по длительности фиксации между началом и концом просмотра изображения не обнаружено. В пределах семантических групп обнаружено, что продолжительность фиксации по завершению просмотра снижается в группе *R* ($t(128) = 24.14$; $p \leq 0.001$) и увеличивается в группе *RwP* ($t(128) = -7.03$; $p \leq 0.002$).

При рассматривании зрительные фиксации участников исследования располагались одиночно или группами (рис. 4).

Фиксации объединяются в группы при перекрытии окружностей, которыми отображаются фиксации (рис. 4). В пределах каждой группы можно условно выделить доминантную зону фиксирования взора (на которую приходится максимальное время фиксации) или доминанту в сочетании с субдоминантой(ми). Во всех группах доминанта расположена в верхне-центральной зоне изображения, во всех группах кроме *NoA* субдоминанты развиты слабо. Стоит отметить наличие в группе *W* горизонтальной ориентированности окулomotorной активности. Для удобства характеристики распределения зрительных фиксации можно использовать условные формулы, описанные в табл. 4.

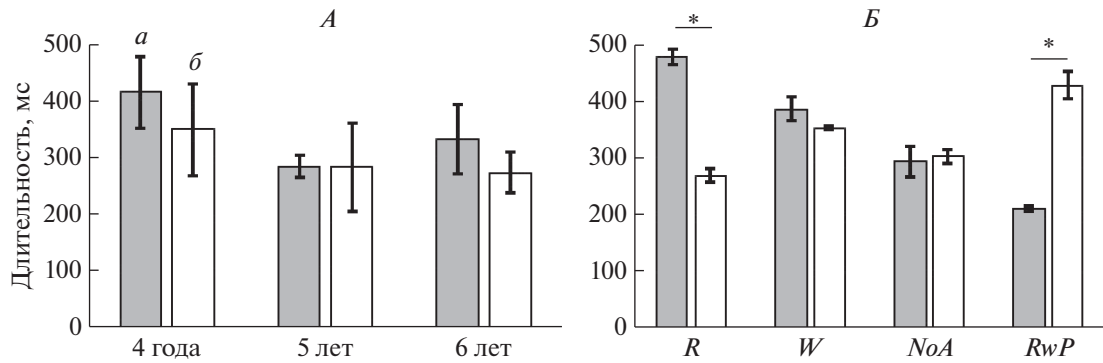


Рис. 3. Средняя продолжительность фиксаций в начале и конце просмотра изображения. *A* – возрастные группы, *B* – семантические группы. *a* – начало просмотра, *b* – конец просмотра изображения. * – статистически значимые различия. Остальные обозначения см. рис. 2.

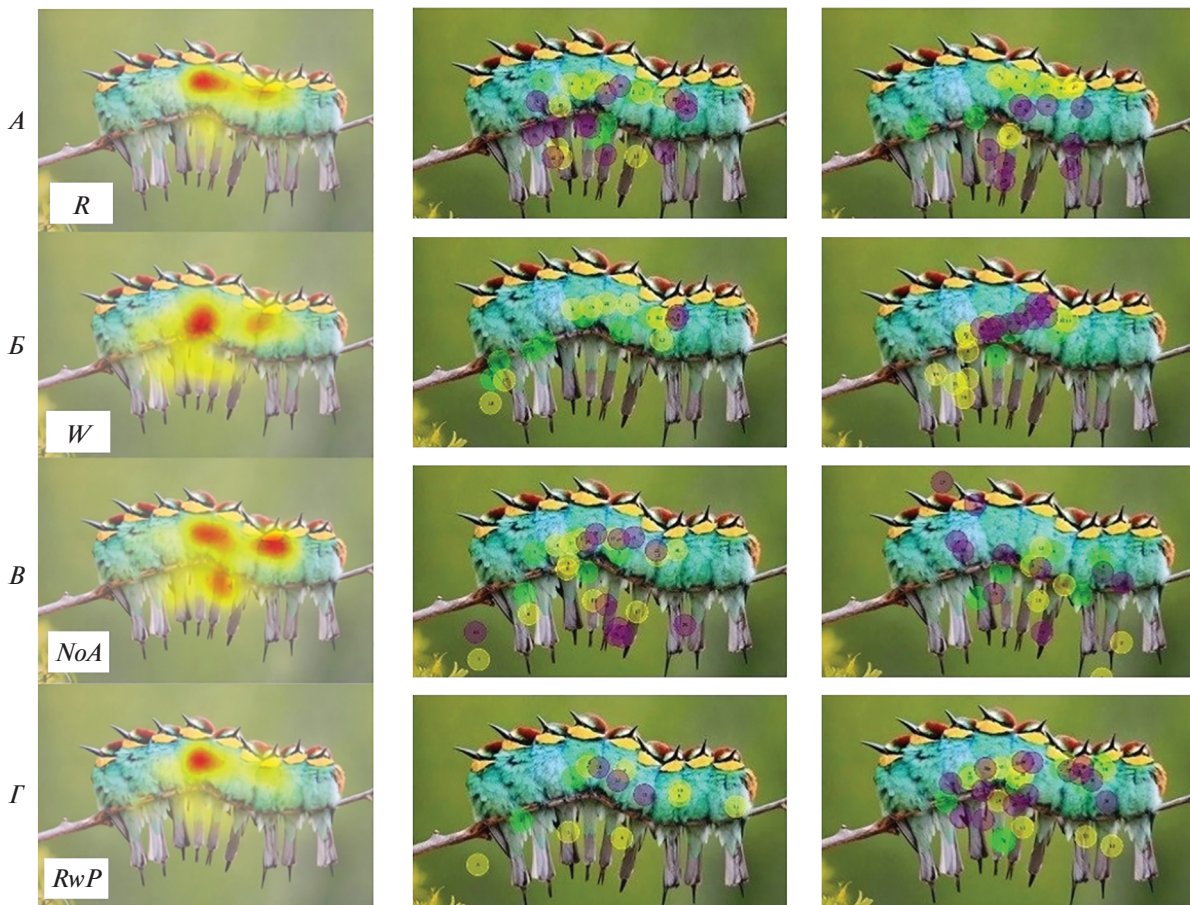


Рис. 4. Распределение фиксаций при рассматривании изображения. *A* – правильный ответ (*R*), *B* – неправильный ответ (*W*), *B* – без ответа (*NoA*), *Г* – правильный ответ после подсказки (*RwP*). Первые изображения в рядах – усредненная тепловая карта группы, вторые и третьи изображения в рядах – частные примеры распределения фиксаций без учета их продолжительности (окружности – места фиксаций).

Группы фиксаций можно разделить на малые (2–5 фиксаций, *A*), средние (6–9 фиксаций, *B*) и крупные (от 10 и более фиксаций, *C*). Обнаружено, что для группы *R*, в отличие от остальных, ха-

рактерно наличие одной крупной группы фиксаций и пары малых.

Сравнение полученных значений скорости саккад и длительности фиксаций с литературны-

Таблица 4. Характеристика распределения фиксаций при рассматривании изображения

Группы участников	R	W	NoA	RwP
Общее число групп	2–3	4–6	5–7	3–5
Малая группа (2–5 фиксаций), A	1–2	3–6	4–7	1–3
Средняя группа (6–9 фиксаций), B	0	0–2	0–1	0–2
Крупная группа (от 10 фиксаций), C	1	0–1	0–1	0–3
Количество одиночных фиксаций	1–8	2–5	3–7	3–6
Общая формула фиксаций	$A + C$	$A; A + B; A + C$	$A; A + B; A + C$	$A; A + B; A + C$
Частные примеры формул	$2A + C$	$6A; 3A + 2B; 3A + C$	$7A; 4A + B; 4A + C$	$3A; 3A + 2B; 3A + 2C$

Примечание: обозначения см. табл. 2.

ми данными затруднительно, в силу различных условий проведения исследований, т.к. это было бы некорректно. К тому же исследований, подходящих для сравнения полученных результатов, крайне мало.

При произвольном рассматривании статических изображений взрослыми амплитуда саккад уменьшается, а продолжительность фиксаций растет со временем [16]. Такие изменения могут быть отражением смены режима “общего” восприятия на “детальный” [17]. В данной работе такая зависимость не обнаружена. У детей, успешно ответивших на вопрос, напротив, средняя длительность фиксаций снижается, а значение амплитуды саккад остается неизменным. В группе RwP амплитуда саккад также не различается между началом и окончанием просмотра, но продолжительность фиксации заметно увеличивается. В группе W амплитуда саккад увеличивается, а в NoA — уменьшается. Неоднородность результатов позволяет предположить либо преобладание “общего”, либо переходного между “общим” и “детальным” режимами визуального восприятия у детей. В пользу данного предположения можно привести то, что при задействовании рабочей памяти у детей и взрослых наблюдается отличие в активации зон головного мозга. Например, в исследовании *V.M. Vogan et al.* показано, что, несмотря на общую схожесть паттерна нейронной активации у взрослых людей при увеличении нагрузки на вербальную рабочую память отмечено значительное снижение активности в двусторонней передней поясной извилине, передней медиальной префронтальной извилине, правой верхней боковой височной извилине и левой задней поясной извилине [18]. Результаты эксперимента по влиянию на качество рабочей памяти удаления части префронтальной коры у обезьян разного возраста показали, что процесс регуляции рабо-

чей памяти может сравнительно отличаться на разных этапах онтогенеза [19]. Таким образом, исследования когнитивных процессов у взрослых нельзя с полной уверенностью экстраполировать на детей.

При интерпретации изображения немаловажен процесс разделения фоновой и целевой информации, который во многом определяется качеством предварительной оценки релевантности информации на уровне периферического зрения [17]. Показателем дефицита периферического анализа может служить точность саккад, которую довольно сложно оценить при выполнении произвольного рассматривания. В результатах данного исследования саккад, обращенных на фон, крайне мало, что, возможно, объясняется особенностями самого изображения, которые не предполагают сдвиг внимания на фоновую часть. Однако наличие в W , NoA и RwP большего количества малых групп фиксаций, по сравнению с группой R , позволяет предположить, что при неоптимальном окуломоторном паттерне дети совершают больше возвратных (возвращающихся к уже просмотренной зоне) саккад, и возможно вследствие недостаточной точности саккад [20]. Такая особенность (множество небольших групп фиксаций) может отражать адаптивный процесс, направленный на интерпретацию недопонятых частей изображения.

При свободном рассматривании средняя продолжительность фиксаций коррелирует с объемом обрабатываемой информации [21]. Исходя из этого, можно предположить, что снижение продолжительности фиксаций в группах R и W может свидетельствовать о завершении процесса анализа информации, увеличение времени фиксаций в группе RwP может отражать мобилизацию когнитивных ресурсов, а отсутствие измене-

ний в группе *NoA* — о продолжающемся процессе обработки информации, который, впрочем, малоэффективен. Предполагая, что функциональная асимметрия между правой (детальный анализ) и левой (общий анализ) частями поля зрения носит врожденный характер, отсутствие статистически значимых различий во времени фиксации в пределах разных частей поля зрения может отражать несформированность управляющих функций.

Среди прочих моделей регуляции движений глаз, перспективной представляется та, согласно которой характер движений глаз определяется взаимодействием между процессами фокальной и периферической обработки зрительной информации [22–24]. В работе *A. Helo et al.* [10] формирование двух стратегий обработки зрительной информации отмечается к 2–3 годам. Первая стратегия в большей степени связана с периферическим зрением и процессами пространственного ориентирования, общим анализом информации. Для такой стратегии характерны зрительные фиксации с продолжительностью менее 180 мс и саккады с амплитудой менее 5 угл. град. Вторая стратегия связана с реализацией локального анализа информации и категоризации. При этом процесс общего анализа оптимальнее осуществляется в правой части поля зрения, а локальный анализ — в левой части поля зрения [22]. Наблюдаемая асимметрия, вероятно, может подвергаться воздействию ряда внешних факторов и приобретенного опыта.

Опираясь на полученные данные сложно утверждать о преобладании какой-либо из описанных стратегий. Можно с осторожностью предположить, что в группах *R* и *W* преобладает стратегия анализа зрительной информации по локальному типу, т.к. зрительные фиксации распределены более “скупенно” по сравнению с группами *RwP* и *NoA*. Примечательная для группы *W* горизонтальная ориентация окуломоторного паттерна может свидетельствовать о нарушении внимания, так как подобный паттерн был обнаружен в группе детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [3]. Формы окуломоторных паттернов в группах *R*, *RwP* и *NoA* малоразличимы на первый взгляд. Однако анализ состава фиксационных групп показал явное отличие группы *R* от *W*, *RwP*, *NoA*. Помимо этого, для групп обнаружена различная динамика продолжительности фиксации (отрицательная в *R* и положительная в *RwP*).

Влияние утомления мы исключаем ввиду малой продолжительности предъявления стимуль-ного материала и соответствия проведения иссле-

дования периоду дневной активности детей. С другой стороны, на движениях глаз участников могло повлиять беспокойство или ситуативная тревожность при выполнении задания [25]. Изменение диаметра зрачка при фиксациях не коррелирует с состоянием рабочей памяти в случае, если отведенное на рассматривание время больше пяти секунд, но, вероятно, отражает лишь общее влияние когнитивной нагрузки [21]. Положительная динамика размера зрачка при рассматривании в группах *R*, *W* и *RwP* показывает, что участники этих групп, по сравнению с группой *NoA*, могут иметь более высокие когнитивные способности в отношении объема рабочей памяти и интеллектуальной гибкости [26]. С другой стороны, увеличение диаметра зрачка может отражать степень прилагаемых усилий при осуществлении когнитивного контроля [27]. Для подтверждения либо опровержения этих предположений необходимо дополнительное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования показано, что наблюдается тенденция к снижению скорости саккад и увеличению продолжительности зрительных фиксаций с возрастом, что предположительно может характеризовать процесс созревания коры больших полушарий, а также ствола головного мозга и мозжечка. Динамика значений по различным окуломоторным параметрам имеет нелинейный характер, что с высокой вероятностью обусловлено гетерохронностью развития головного мозга. Выявленные группы детей, разделенных по их способности ответить на вопрос о просмотренном изображении (что косвенно свидетельствует об уровне сформированности когнитивных функций) имеют характерный окуломоторный профиль. Результаты данного исследования дают возможность более точно характеризовать когнитивные функции в “фоновом режиме”. Результаты проведенного исследования могут внести вклад в понимание возрастной динамики саккад и послужить для создания базы контрольных значений окуломоторной активности в норме, что может оказаться полезным в области клинических исследований нейропатологий. При дальнейшей работе по данной теме планируется проведение лонгитюдного исследования с привлечением методов нейровизуализации с целью развития нейропедагогического направления в обучении.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики и одобрены независимым этическим комитетом при Национальном медицинском ис-

следовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург).

Информированное согласие. Перед началом исследования каждый родитель участника представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

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

Вклад авторов в публикацию. Е.А. Буденкова — проведение эксперимента, обработка данных, написание статьи. Д.А. Швайко — написание статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rommelse N.N.J., Van der Stigchel S., Sergeant J.A. A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry // *Brain Cogn.* 2008. V. 68. № 3. P. 391.
2. Frey A. Eye movements in children during reading: a review // *Actes du Symposium international sur la littérature à l'école / International Symposium for Educational Literacy (SILE/ISEL)*, 2015. P. 316.
3. Hayes T.R., Henderson J.M. Scan patterns during scene viewing predict individual differences in clinical traits in a normative sample // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 5. P. e0196654.
4. Henderson J.M. Gaze control as prediction // *Trends Cogn. Sci.* 2017. V. 21. № 1. P. 15.
5. Krasich K., Huffman G., Faber M., Brockmole J.R. Where the eyes wander: The relationship between mind wandering and fixation allocation to visually salient and semantically informative static scene content // *J. Vis.* 2020. V. 20. № 9. P. 10.
6. Leigh R.J., Zee D.S. The neurology of eye movements. OUP USA, 2015. 1136 p.
7. Liu Z., Yang Z., Gu Y. et al. The effectiveness of eye tracking in the diagnosis of cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2021. V. 16. № 7. P. e0254059.
8. Eckstein M.K., Guerra-Carrillo B., Singley A.T.M. et al. Beyond eye gaze: What else can eyetracking reveal about cognition and cognitive development // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2017. V. 25. P. 69.
9. Walter K., Bex P. Cognitive load influences oculomotor behavior in natural scenes // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 12405.
10. Helo A., Pannasch S., Sirri L. et al. The maturation of eye movement behavior: scene-viewing characteristics in children and adults // *Vision Res.* 2014. V. 103. P. 83.
11. Le Meur O., Coutrot A., Liu Z. et al. Visual attention saccadic models learn to emulate gaze patterns from childhood to adulthood // *IEEE Trans. Image Process.* 2017. V. 26. № 10. P. 4777.
12. Хрункова А.Г. Возрастная физиология и школьная гигиена. М.: Просвещение, 1990. 319 с.
13. Безруких М.М., Фарбер Д.А. Физиология развития ребенка. Руководство по возрастной физиологии. М.: Изд-во Моск. психол.-соц. ин-та, 2010. 768 с.
14. Luna B., Velanova K., Geier C.F. Development of eye-movement control // *Brain Cogn.* 2008. V. 68. № 3. P. 293.
15. Krauzlis R.J., Goffart L., Hafed Z.M. Neuronal control of fixation and fixational eye movements // *Philos. Trans. R. Soc. B: Biol. Sci.* 2017. V. 372. № 1718. P. 20160205.
16. Pannasch S., Helmert J.R., Roth K. et al. Visual fixation durations and saccade amplitudes: Shifting relationship in a variety of conditions // *J. Eye Mov. Res.* 2008. V. 2. № 2. P. 1.
17. Ito J., Yamane Y., Suzuki M. et al. Switch from ambient to focal processing mode explains the dynamics of free viewing eye movements // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 1082.
18. Vogan V.M., Morgan B.R., Powell T.L. et al. The neurodevelopmental differences of increasing verbal working memory demand in children and adults // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2016. V. 17. P. 19.
19. Goldman P.S., Rosvold H.E., Vest B. et al. Analysis of the delayed-alternation deficit produced by dorsolateral pre-frontal lesions in the rhesus monkey // *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1971. V. 77. № 2. P. 212.
20. Chow-Wing-Bom H., Dekker T.M., Jones P.R. The worse eye revisited: evaluating the impact of asymmetric peripheral vision loss on everyday function // *Vision Res.* 2020. V. 169. P. 49.
21. Meghanathan R.N., van Leeuwen C., Nikolaev A.R. Fixation duration surpasses pupil size as a measure of memory load in free viewing // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 8. P. 1063.
22. Karim A.K.M.R., Kojima H. The what and why of perceptual asymmetries in the visual domain // *Adv. Cogn. Psychol.* 2010. V. 6. P. 103.
23. Torralba A., Oliva A., Castelano M.S. et al. Contextual guidance of eye movements and attention in real-world scenes: the role of global features in object search // *Psychol. Rev.* 2006. V. 113. № 4. P. 766.
24. Kanan C., Tong M.H., Zhang L. et al. SUN: top-down saliency using natural statistics // *Vis. Cogn.* 2009. V. 17. № 6–7. P. 979.
25. Lisk S., Vaswani A., Linetzky M. et al. Systematic review and meta-analysis: eye-tracking of attention to threat in child and adolescent anxiety // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2020. V. 59. № 1. P. 88.
26. Tsukahara J.S., Harrison T.L., Engle R.W. The relationship between baseline pupil size and intelligence // *Cogn. Psycho.* 2016. V. 91. P. 109.
27. van der Wel P., van Steenbergen H. Pupil dilation as an index of effort in cognitive control tasks: A review // *Psychon. Bull. Rev.* 2018. V. 25. № 6. P. 2005.

Scene Viewing Characteristic: Oculomotor Activity of 4–6 Year Children

E. A. Budenkova^a, *, D. A. Shvaiko^a

^aImmanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

**E-mail: KBudenkova@gmail.com*

Eye movements are interconnected with the cognitive process, and therefore the analysis of oculomotor activity seems to be a useful tool for studying the process of visual attention, working memory and informational processing. In this study, the characteristics of the saccadic and fixative components of eye movements in pre-school children (from 4 to 6 years old) with different perception of a static image were obtained. Four groups of children were identified on the basis of a qualitative answer to the question about what is shown in the picture (correct answer, wrong answer, no answer, correct answer after a prompt). The studied groups were different by oculomotor activity. The results contribute to the understanding of different types of cognitive strategies. This can be useful for creating individual learning plans at school, forming an optimal cognitive strategy for analyzing the necessary information for successful life.

Keywords: children oculomotor activity, eye-tracking, cognitive functions, voluntary viewing.

УДК 612.8

ВЛИЯНИЕ АФФЕРЕНТАЦИИ ОТ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ РУКИ НА ПЕРЕМЕЩЕНИЕ СМЫЧКА ПРИ ИМИТАЦИИ ИГРЫ НА ВИОЛОНЧЕЛИ У ИСПЫТУЕМЫХ – НЕ МУЗЫКАНТОВ

© 2022 г. О. В. Казенников¹, *, В. Л. Талис¹¹ФГБУН Институт проблем передачи информации
имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

*E-mail: kazen@iitp.ru

Поступила в редакцию 23.09.2021 г.

После доработки 09.11.2021 г.

Принята к публикации 09.02.2022 г.

Рассматривается движение, подобное игре на виолончели, когда прямолинейное движение правой руки со смычком должно происходить одновременно с сохранением ориентации смычка вдоль траектории движения руки. У испытуемых, не имевших опыта игры на струнных инструментах, сравнивали движения смычка поперек палки, заменявшей испытуемым инструмент, когда смычок двигался: 1) по инструменту, 2) по левой руке, лежащей на инструменте и 3) в воздухе, т.е. не касаясь инструмента. Получено, что траектория движения маркера на указательном пальце в начале смычка существенно отличалась от траектории движения маркера на конце смычка. Во всех условиях маркер на указательном пальце двигался по траектории близкой к прямой линии, с направлением близким к перпендикуляру к палке. Траектория же маркера на конце смычка сильнее отклонялась от этого перпендикулярного направления. Различия в траекториях маркеров начала и конца смычка зависели от условия движения смычка, так что наименьшие различия направления движения между началом и концом смычка были в условии движения смычка по левой руке, лежащей на инструменте. Предполагается, что у наивных испытуемых, никогда не игравших на струнном инструменте, афферентация от контралатеральной руки используется для создания представления о взаимном положении смычка и инструмента при имитации игры на виолончели.

Ключевые слова: координация, сенсомоторная интеграция, виолончель, музыкальное исполнительство.

DOI: 10.31857/S0131164622030092

Игра на музыкальных инструментах – это вовлечение звука с помощью пальцев, рук и даже всего тела. В тоже время особенностью игры на струнных инструментах, является то, что, например, скрипач “никогда не решится изменить позу правой руки и стандартный рисунок ее межзвенных углов ни по отношению к инструменту, ни по отношению к верхней части туловища” [1]. Такая жесткая привязка руки скрипача к инструменту связана с безусловной ориентацией скрипки относительно рук скрипача за счет удержания ее положения у шеи его левой рукой. Игра на виолончели имеет большую, чем игра на скрипке связь с внешним пространством за счет того, что гриф инструмента пассивно лежит на плече исполнителя, а сам инструмент также имеет жесткий упор в пол. Кроме того, в отличие от скрипача, плечо виолончелиста, будучи, более подвижным, чем пол под его ногами, тем не менее, является существенной дополнительной опорой по причине массивности верхней части сидячего виолонче-

листа. Если исследованию движений скрипачей посвящено много работ [2–4], то сравнению игры на скрипке и виолончели, посвящена только одна работа [5], а игре на виолончели – только работы одной группы исследователей [6, 7]. Вместе с тем, движения при игре на струнных инструментах относятся к большой группе движений, характеризующихся “колебательной синергией движения предплечья, кисти и пальцев”, объединенных не только целенаправленностью и цикличностью, но и использованием определенного предмета, причем удерживаемого определенным хватом в руке для выполнения поставленной цели. Выявленные таким образом особенности координации рук при игре на струнных инструментах могут быть учтены при формировании других движений этого класса.

Поскольку строение руки предполагает круговое движение проксимальных суставов, то для прямолинейных движений дистальных частей руки необходимо координированное изменение су-

ставных углов. Из геометрических соображений, можно предполагать, что при игре на струнном инструменте основной вклад в перемещение смычка в продольном направлении вносят проксимальные суставы, а прямолинейность траектории конца руки достигается координированным изменением суставных углов дистальных суставов. Задача усложняется тем, что при прямолинейном движении руки необходимо сохранение ориентации смычка, удерживаемого рукой, которое в отсутствии зрения достигается посредством гаптической афферентации от руки.

В данной работе рассматривается движение, подобное игре на виолончели, когда прямолинейное движение правой руки со смычком должно происходить с одновременным сохранением ориентации смычка вдоль траектории движения руки. Сравнивали движения смычка в правой руке при перемещении его, не касаясь инструмента-палки с движением смычка по инструменту-палке и движением смычка по левой руке, лежащей на инструменте-палке, когда афферентная информация о движении смычка поступает также от контралатеральной руки. Целью эксперимента было описать формирование прямолинейной траектории конца руки и смычка и выяснить, в какой мере дополнительная афферентная информация, возникающая при движении смычка, может влиять на координацию движения руки и на ориентацию смычка относительно руки и инструмента.

МЕТОДИКА

В эксперименте участвовали 7 здоровых испытуемых (возраст — 43.7 ± 18.8 лет, рост — 170.2 ± 10.9 см). Испытуемые стояли с виолончельным смычком (длиной 69 см) в правой руке, в то время как у левого плеча испытуемого располагалась палка длиной 159 см, которая нижним концом упиралась в пол, а верхним — свободно лежала на плече. Середина палки была обвязана мягкой тканью для придания ей мягкости руки, а кисть левой руки могла свободно лежать на палке или придерживать ее снизу в зависимости от условий эксперимента. Такая поза испытуемого с дополнительной опорой на палку-инструмент была выбрана потому, что, с одной стороны, уменьшала поздние колебания испытуемого, а с другой — была более “стандартизируема”, чем положение сидя. Перед началом исследований экспериментатор показывал испытуемому, как брать смычок и после того, как испытуемый брал его соответствующим образом (рис. 1, А), ставил его руку со смычком на мягкую зону палки так, что смычок располагался перпендикулярно палке. Испытуемый следовал инструкции “перемещать смычок, сохраняя его начальную ориентацию” в 3 условиях: 1) при опоре смычком на палку (в этом случае

свободно опущенная левая рука поворачивала кисть так, чтобы кисть держалась за палку снизу); 2) при опоре смычком на левую руку (в этом случае свободно опущенная левая рука поворачивала кисть так, что кисть лежала на палке сверху); и 3) без опоры, когда смычок удерживался правой рукой на высоте 3–5 см над палкой и ни на что не опирался, а левая опущенная рука свободно лежала на палке. Движения выполнялись испытуемым под метроном, установленным на частоту 60 движений в минуту, с комфортной индивидуальной максимальной амплитудой движения. Испытуемый тренировал выполнение инструкции во всех трех условиях перед началом эксперимента с открытыми и закрытыми глазами, а во время эксперимента выполнял ее с закрытыми глазами. Движение смычка в одну сторону составляло 500–1000 мс при комфортной для испытуемого амплитудой движения конечной точки руки — 30–50 см.

Движения регистрировали с помощью комплекса “Видеоанализ Биософт” (Россия), состоящего из двух синхронизированных видео камер с частотой регистрации 50 Гц положения светоотражающих маркеров (сферической формы, диаметром 25 мм), подсвечиваемых инфракрасными источниками излучения.

Установившееся движение (примерно через 2–3 цикла после его начала) регистрировали для каждого условия в течение 2 проб по 20 с каждая, по положению 8 маркеров, установленных на правой руке, смычке и палке (рис. 1, Б), в том числе на:

- 1) плече (акромион);
- 2) локте (край суставной поверхности лучевой кости);
- 3) лучезапястном суставе (шиловидный отросток лучевой кости);
- 4) тыльной стороне кисти, на пястно-фаланговом суставе указательного пальца;
- 5) дистальной фаланге указательного пальца в месте схвата смычка, также служившим координатой начала смычка;
- 6) конце смычка;
- 7, 8) маркеров палки.

С целью уменьшения разброса данных, перемещения маркеров анализировали в подвижной системе координат, связанной с маркерами на плече и палке, учитывая, что движение этих маркеров было небольшим. Подвижная система координат образовывалось 3 взаимно-перпендикулярными осями (рис. 1, Б): 1) *X* или “ось основного движения смычка”, направленная перпендикулярно к палке; 2) *Y* или “ось палки”, задаваемая двумя ее маркерами (7) и (8); 3) *Z* или “ось высоты”, перпендикулярная плоскости *X–Y*, по координатам которой оценивали высоту маркеров над

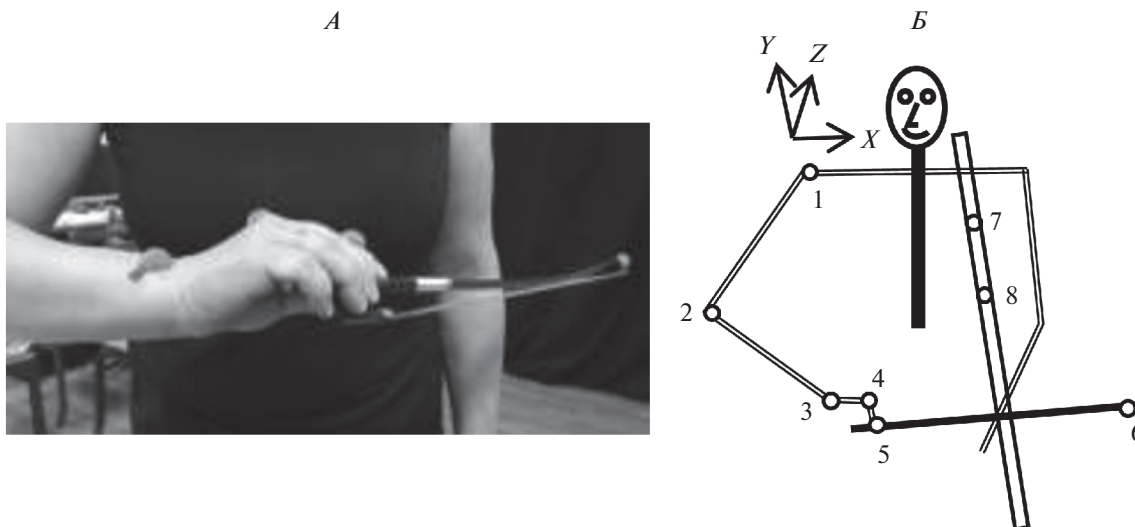


Рис. 1. Схема расположения маркеров.

А — расположение маркеров 3, 4, 5 на кисти. *Б* — схема расположения маркеров на антропометрических точках руки, а также на смычке и палке. Показана новая система координат, привязанная к плечу.

плоскостью $X-Y$. Движение маркеров руки в новой системе координат имело меньше вариативности, связанной с движением тела испытуемого и разницей в росте испытуемых, их положением относительно камер и расположении палки относительно самого испытуемого. При этом взаимоположение маркеров, как и изменения суставных углов от системы координат не зависело. Кроме того, использование новой системы координат помогало ввести способ оценки выполнения инструкции испытуемому, так как в идеальном случае в новой системе координат траектории движения маркера на указательном пальце в начале смычка и маркера на конце смычка должны были бы образовывать прямую линию ортогональную палке. В этом случае основное изменение положения этих маркеров должно было происходить вдоль оси X , а изменения координат этих маркеров вдоль двух других осей при перемещении смычка должны были быть незначительны.

Для оценки качества выполнения инструкции определяли максимальное (МАКС) и минимальное (МИН) положение маркера в начале смычка (5) по оси X , а затем вычисляли средние значения координат всех маркеров за все циклы движения в моменты МАКС и МИН. Для статистического анализа вычисляли смещения маркеров по каждой из трех координат, как разность между средними значениями координат маркеров в моменты времени МАКС и МИН.

Для определения преимущественного направления движения маркеров за проход смычка из траектории маркера выделяли основные и второстепенные компоненты траектории с помощью метода главных компонент. Главная компонента,

на которую приходилось более 95% вариаций движения, давала аппроксимацию траектории движения маркера прямой линией, что позволяло рассчитать его угол наклона траектории к палке.

Кроме того, на основании координат маркеров вычисляли трехмерные суставные углы руки, а также углы между кистью и смычком, смычком и палкой, в том числе:

- угол в плечевом суставе, как трехмерный угол между отрезком, соединяющим маркер на палке и на плече (7–1, рис. 1, *Б*) и отрезком, соединяющим маркеры на плече и локте (1–2);
- угол в локтевом суставе — соответственно между отрезками (1–2) и (2–3);
- угол в лучезапястном суставе — соответственно между отрезками (2–3) и (3–4);
- угол в пястно-фаланговом суставе указательного пальца — соответственно между отрезками (3–4) и (4–5);
- угол между кистью и смычком — соответственно между отрезками (4–5) и (5–6);
- угол между смычком и палкой — соответственно между отрезками (5–6) и (7–8).

Угол между указанными отрезками вычисляли, как обратный косинус от скалярного произведения отрезков, деленный на длину каждого из них. Амплитуду изменений углов вычисляли как разность между средним значением углов в точках МАКС и МИН для всех циклов движения.

Вычисленные параметры использовали для статистического анализа. Для сравнения параметров использовали непараметрический дисперсионный анализ средних значений с повторными измерениями в разных условиях эксперимента

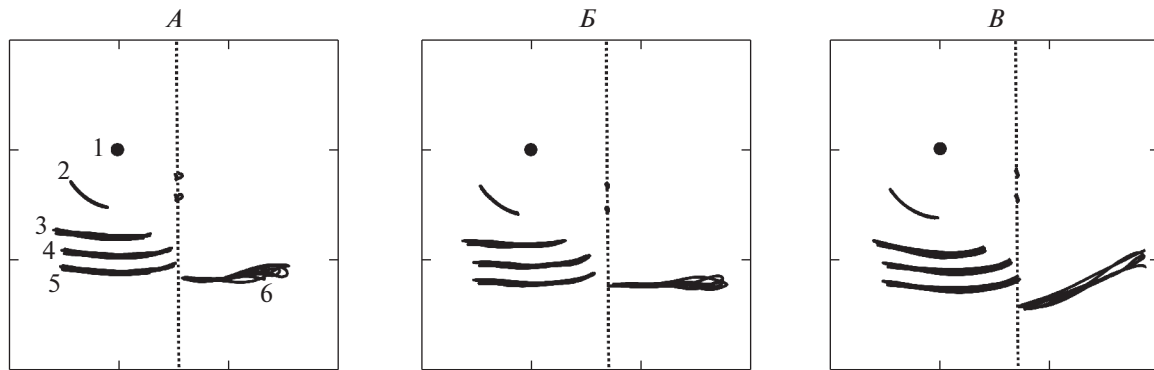


Рис. 2. Траектории движения маркеров руки и смычка в трех условиях эксперимента: по палке (А), по руке (Б) и в воздухе (В).

Показана проекция движения на плоскость, проходящую через палку и маркер на плече, вследствие чего вертикальная линия — положение палки, по которой двигался смычок в условиях А и Б. Метка по ординате и абсциссе — 50 см. Обозначения маркеров см. рис. 1.

(Friedman ANOVA). Для выявления различий использовали Вилкоксона тест. Уровень достоверности различий был установлен 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рис. 2 представлены траектории движения маркеров руки и смычка для одного испытуемого во всех трех условиях — движение смычка по палке (ПАЛКА), руке (РУКА) и в воздухе (В). На рис. 2 показано, что за время прохода смычка от МИН к МАКС локоть испытуемого (2) двигался по дуге окружности с центром в плечевом суставе (1), а маркеры запястья (3), основания указательного пальца (4) и начала смычка (5) двигались с небольшими вариациями в направлении близком к перпендикулярно палке во всех трех условиях эксперимента. Однако перемещения конца смычка (6) отличались от перемещения его начала (5), вследствие чего исходная ориентация смычка за время его прохода от МИН к МАКС не сохранялась.

В табл. 1 представлено относительное смещение маркеров в начале (5) и на конце смычка (6) в среднем по всем испытуемым во всех условиях эксперимента по трем осям (вдоль оси основного движения смычка, поперек палки, и над плоскостью этих двух осей). По данным табл. 1 видно, что перемещение смычка в воздухе было значительно больше, чем при движении по руке и по палке, а при движении по руке больше, чем при движении по палке (табл. 1). При этом конец смычка (6) приближался к плечу больше всего при движении в воздухе и меньше всего при движении по руке (рис. 2, А–В). Маркер в начале смычка смещался в этом направлении во всех условиях незначительно (табл. 1). Попарное сравнение смещений начала и конца смычка показало, что смещение конца смычка (6) было значимо

больше, чем смещение его начала (5) как при движении по палке, так и при движении в воздухе, а при движении по руке различия в смещении маркеров (5) и (6) вдоль палки были недостоверными. Попарное сравнение смещений маркеров начала и конца смычка по высоте показало, что смещение конца смычка (6) было значимо больше, чем смещение его начала (5) как при движении по руке, так и при движении в воздухе (табл. 1).

Средние значения наклона траектории всех маркеров к палке во всех условиях по всем испытуемым представлены в табл. 2. По данным табл. 2 видно, что при движении смычка по палке маркер основания указательного пальца (4) и начала смычка (5) двигались практически перпендикулярно ей. Траектории же проксимальных маркеров руки — локтя (2) и запястья (3) — были наклонены к палке в среднем на 10–20 град больше, чем дистальных. При этом наклон траектории конца смычка (6) существенно отличался от наклона траектории маркеров руки во всех условиях, в том числе и от траектории движения его начала (5). Дисперсионный анализ показал, что различия в наклоне траектории для разных условий были достоверными только для маркера локтя и конца смычка. Попарное сравнение наклонов траектории показало, что наклон траектории локтя (2) к палке при движении смычком по руке был существенно меньше, чем при движении в воздухе и по палке (табл. 2), а при движении в воздухе отклонение конца смычка (6) от ортогональности увеличивалось.

При проходе смычка от положения МИН к МАКС происходило движение локтя испытуемого по окружности (рис. 2), что сопровождалось приведением угла в плечевом суставе на 30–40 град (табл. 3). В то же время проход смычка по палке сопровождался у одних испытуемых сгибанием, а у других — разгибанием локтевого сустава, так что

Таблица 1. Смещения маркеров 5 (указательный палец/начало смычка) и 6 (конец смычка) по “оси основного движения смычка”, оси “палки” и “оси высоты” в условиях движения смычка по палке (ПАЛКА), руке (РУКА) и в воздухе (В) (мм)

Параметр	Условия движения смычка			Статистический анализ	
	ПАЛКА	РУКА	В	результат <i>Friedman ANOVA</i>	достоверные различия, подтвержденные попарным сравнением с помощью теста Вилкоксона, $p < 0.05$
Смещение по оси основного движения смычка					
Маркер 5 указ. палец/начало смычка	433 ± 37	445 ± 33	532 ± 35	$ChiSq. (N = 8, df = 2) = 12.00, p < 0.01$	$V > ПАЛКА, V > РУКА$
Маркер 6 конец смычка	401 ± 28	448 ± 30	523 ± 26	$ChiSq. (N = 8, df = 2) = 9.00, p < 0.05$	$V > ПАЛКА, V > РУКА$
Результат сравнения смещения маркеров 5 и 6 с помощью теста Вилкоксона	$p = 0.12$	$p = 0.78$	$p = 0.58$		
Смещение по оси вдоль палки					
Маркер 5 указ. палец/начало смычка	-16 ± 9	-4 ± 7	-6 ± 13	$ChiSq. (N = 8, df = 2) = 3.00, p > 0.22$	$РУКА < ПАЛКА, РУКА < В, В > ПАЛКА$
Маркер 6 конец смычка	124 ± 35	80 ± 31	271 ± 59	$ChiSq. (N = 8, df = 2) = 14.25, p < 0.001$	
Результат сравнения смещения маркеров 5 и 6 с помощью теста Вилкоксона	$p < 0.05$	$p = 0.09$	$p < 0.05$		
Смещение по оси высота					
Маркер 5 указ. палец/начало смычка	-5 ± 23	39 ± 20	46 ± 25	$ChiSq. (N = 8, df = 2) = 3.25, p > 0.19$	$РУКА < В$
Маркер 6 конец смычка	-122 ± 69	-94 ± 42	-194 ± 56	$ChiSq. (N = 8, df = 2) = 9.25, p < 0.01$	
Результат сравнения смещения маркеров 5 и 6 с помощью теста Вилкоксона	$p = 0.09$	$p < 0.05$	$p < 0.05$		

Примечание: в подвижной системе координат положительное смещение по “оси основного направления движения смычка” соответствует движению влево, положительное смещение по “оси вдоль палки” соответствует приближению к голове, положительное смещение по “оси высота” соответствует подъему маркера вверх.

Таблица 2. Угол наклона траектории маркеров руки и смычка при движении смычка по палке (ПАЛКА), руке (РУКА) и в воздухе (В)

Маркер	Условия движения смычка			Статистический анализ	
	ПАЛКА	РУКА	В	результат <i>Friedman ANOVA</i>	достоверные различия, подтвержденные попарным сравнением с помощью теста Вилкоксона, $p < 0.05$
Локоть	126 ± 2	123 ± 2	125 ± 2	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 7$, $df = 2$) = 6.00, $p < 0.05$	ПАЛКА > РУКА
Запястье	100 ± 1	97 ± 1	100 ± 2	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 7$, $df = 2$) = 3.71, $p > 0.16$	
Кисть	93 ± 1	91 ± 1	93 ± 2	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 8$, $df = 2$) = 3.25, $p > 0.20$	
Ук_палец/начало смычка	92 ± 1	91 ± 1	91 ± 2	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 8$, $df = 2$) = 1.00, $p > 0.61$	РУКА > ПАЛКА, РУКА > В, ПАЛКА > В
Конец смычка	75 ± 4	80 ± 4	66 ± 5	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 8$, $df = 2$) = 14.25, $p < 0.001$	

Примечание: представлены средние значения и средняя ошибка среднего (град). Показаны результаты непараметрического дисперсионного анализа (*Friedman ANOVA*) и достоверные различия, подтвержденные попарным сравнением с помощью теста Вилкоксона.

амплитуда изменения угла в локте в среднем по группе испытуемых была около нуля. Тонкая подстройка для достижения прямолинейной траектории достигалась изменением угла в запястье. Указательный палец относительно кисти почти не двигался, т.е. изменения этого угла были около нуля.

Сравнение углов в суставах при движении смычком по палке, руке и в воздухе показало достоверные различия для угла в плечевом суставе в зависимости от этих трех условий (табл. 3), а именно угол в плече изменялся сильнее при движении смычка в воздухе, чем при движении по палке или руке. Изменения других углов руки не зависело от условий движения смычка. При движении смычком в воздухе угол между смычком и рукой был меньше, чем в остальных двух условиях, а угол наклона смычка относительно палки при движении смычка в воздухе существенно увеличивался по сравнению с движением смычка по палке (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При движении смычка испытуемые без труда перемещали конечную точку руки почти по прямой линии (рис. 2), а основное направление движения дистальных частей руки было перпендикулярно палке-инструменту с незначительными отклонениями от этого направления. Таким образом, полученные данные подтвердили предположение о том, что прямолинейность траектории конца кисти в месте хвата смычка (5) достигалась

координированным изменением угла в плечевом суставе, совместно с изменениями локтевого и лучезапястного суставов, а система управления движением учитывала афферентную информацию от разных суставов для достижения прямолинейной траектории конца руки.

В то же время, с учетом того, что непосредственная афферентная информация об угле, образуемом смычком и удерживающей его рукой, отсутствовала, траектория конечной точки смычка контролировалась хуже, чем конец руки. Если рассматривать смычок, удерживаемый испытуемым поперек инструмента, как консоль, то при проходе смычка из положения МИН к МАКС ее вес начинает все больше тянуть руку вниз, а афферентная информация о положении смычка зависит не только от текущего его положения, но и от вида хвата его пальцами испытуемого. В настоящей работе показано, что наклон траектории конца смычка к палке всегда был больше, чем наклон траектории его начала. В то же время если смычок, зажатый правой рукой, двигался по левой руке, то дополнительная афферентация от нее, по-видимому, все же использовалась для дополнительного контроля траектории конца смычка и наклон траектории конца смычка был ближе к ортогональному, чем в других условиях (табл. 2). Нельзя исключить, что не только дополнительная афферентная информация от левой руки, но и преобразование движения с унимануального в бимануальное, т.е. такое, когда афферентация от обеих рук используется одновременно

Таблица 3. Амплитуда изменения углов (град) в суставах руки, а также между смычком и указательным пальцем и между смычком и палкой в условиях движения смычка по палке (ПАЛКА), руке (РУКА) и в воздухе (В)

Маркер	Условия движения смычка			Статистический анализ	
	ПАЛКА	РУКА	В	<i>Friedman ANOVA</i>	достоверные различия, подтвержденные попарным сравнением с помощью теста Вилкоксона, $p < 0.05$
Углы в суставах руки					
Плечо	-37 ± 3	-36 ± 4	-45 ± 3	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 7$, $df = 2$) = 10.57, $p < 0.01$	В > ПАЛКА, В > РУКА
Локоть	1 ± 5	-1 ± 4	2 ± 5	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 7$, $df = 2$) = 2.00, $p > 0.36$	
Запястье	10 ± 2	11 ± 2	12 ± 2	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 7$, $df = 2$) = 3.71, $p > 0.15$	
Кисть	0 ± 1	-1 ± 2	-2 ± 1	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 8$, $df = 2$) = 3.25, $p > 0.19$	
Углы ориентации смычка					
Угол между смычком и рукой	5 ± 2	6 ± 2	2 ± 2	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 8$, $df = 2$) = 6.75, $p < 0.05$	В < ПАЛКА, В < РУКА
Угол между смычком и палкой	-10 ± 3	-6 ± 2	-21 ± 4	<i>Chi Sqr.</i> ($N = 8$, $df = 2$) = 14.25, $p < 0.001$	ПАЛКА > РУКА, В > ПАЛКА, В > РУКА

Примечание: представлены средние значения и средняя ошибка среднего. Показаны результаты непараметрического дисперсионного анализа (*Friedman ANOVA*) и достоверные различия, подтвержденные попарным сравнением с помощью теста Вилкоксона.

но [8], приводило к принципиальному улучшению движения.

Известно, что в координационных задачах этой группы движений существенную роль играют двусуставные мышцы [9], а нарушение проприоцепции приводит к нарушению координации в суставах [10, 11]. Описывая целевые движения этой группы, Н.А. Бернштейн выделял случаи, когда рабочей точкой служит не какой-нибудь пункт самой конечности, а пункт на продолжающем ее орудии (центр теннисной ракетки, боек молотка и др.), так что “при развитии двигательного навыке, несмотря на то, что эти рабочие пункты орудий лишены каких-либо возможностей для прямой сенсорной сигнализации, корректирование их движения осуществляется все же отнюдь не только посредством зрения.... Проприоцептивная оценка положения в пространстве кончика собственного пальца дается менее всего рецепторами, помещающимися на нем самом, и создается синтетически по данным проприо-афферентации всех пунктов руки, только в этом случае навык оценки положения прочно автоматизирован еще с детства” [1]. Действительно, в настоящем исследовании испытуемые, никогда не игравшие на струнном инструменте, осознава-

ли положение смычка в пространстве не на основе зрения, а исходя из своей повседневной практики, что отличало их от подобных движений профессионального виолончелиста, выработанных им в результате упорных занятий. Более того, в настоящем эксперименте испытуемые вместо виолончели водили смычком по палке, заменявшей ее, в то время как левая рука их пассивно лежала на палке или удерживалась под ней, а не участвовала в звукоизвлечении, да и задачи звукоизвлечения перед испытуемым не стояла. Несмотря на это, полученные нами данные показали принципиальную важность проприоцептивного участия левой руки для улучшения управления смычком (как и любым другим орудием) правой руки для достижения правильной ориентации инструмента, зажатого в ней. Данные сведения важны как для профессионалов, так и для людей, не занимавшихся музыкой, и должны учитываться не только музыкантами-педагогами, но и педагогами, занимающимися развитием двигательной координации детей и подростков. Полученные нами результаты показывают, что не зрение, а бимануальная координация может рассматриваться, как средство достижения правильной ориентации смычка при игре на струнном

инструменте. Это подтверждают видео-уроки высокопрофессиональных педагогов, которые, исходя из своей практики, интуитивно рекомендуют удерживать смычок левой рукой перпендикулярно виолончели и водить правой по смычку, с целью “запомнить” его исходное ортогональное положение относительно грифа [12].

С точки зрения механики, движение смычком в воздухе отличается от движения смычком по палке и по руке. При удержании смычка в воздухе во время его прохода от МИН к МАКС вся тяжесть смычка приходится на руку, в то время, как при движении по руке и по палке вес смычка распределяется между рукой и палкой. Действительно, при движении с опорой на руку или палку правая рука более разгружена, чем при движении смычка в воздухе и поэтому возможно более чувствительная к отклонениям от требуемой траектории. При этом изменения угла между рукой и смычком при движении смычка по палке и руке были больше, чем при движении смычка в воздухе. Дополнительное управление углом смычка относительно руки привело к более ортогональной траектории маркера на конце смычка при движении по палке и руке. Важно заметить, что механическое взаимодействие смычка и палки облегчало управление положением смычка в руке. Возможно, что при движении смычка в воздухе снижение амплитуды угла между смычком и рукой связано с отсутствием такого взаимодействия.

Можно предположить, что дополнительная афферентация, полученная при контакте смычка с левой рукой, облегчала пространственное восприятие положения смычка относительно палки, по которой он двигался. Так, ранее было показано, что афферентация от точечного контакта с внешним объектом увеличивает стабильность вертикальной позы [13], а у стоящего человека точечный контакт с внешним объектом помогает разделить отклонение от равновесия и общее движение тела [14]. Также известно, что деформация кожи в результате взаимодействия с предметами влияет на восприятие положения и смещения рук [15], афферентация от обеих рук улучшает восприятие положения конечной точки руки [16], а у пациента после инсульта увеличивалась точность достижения цели больной рукой, когда здоровая рука касалась больной руки [17]. Вероятно, что афферентация от контралатеральной руки помогает правильному восприятию положения смычка и палки, а вариации траектории на конце смычка определяются представлением о взаимном положении смычка и палки, по которой он двигается, и правильной ориентации смычка достигается изменениями во всех суставах правой руки [18]. У профессиональных музыкантов уменьшение вариации траектории смычка является следствием создания правильного представления об ориентации смычка в результате упор-

ных тренировок [6]. При этом у музыкантов-профессионалов в движение смычка вносят вклад разные суставы руки, в то время как у новичков движение смычка обеспечивается в основном движением в плечевом суставе [7], что и подтвердило наше исследование, в котором участвовали люди, не имевшие опыта игры на струнных инструментах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Траектория движения маркера на конце смычка формируется с учетом афферентации от движения смычка по левой руке. Эта афферентная информация используется для создания представления о взаимном положении смычка и палки.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 255 с.
2. Schoonderwaldt E., Altenmuller E. Coordination in fast repetitive violin-bowing patterns // Plos One. 2014. V. 9. № 9. P. 106615.
3. Wurtz P., Mueri R.M., Wiesendanger M. Slight-reading of violinists: eye movements anticipate the musical flow // Exp. Brain Res. 2009. V. 194. № 3. P. 445.
4. Kazennikov O., Wiesendanger M. Bimanual coordination of bowing and fingering in violinists – effects of position changes and string changes // Motor Control. 2009. V. 13. № 3. P. 297.
5. Turner-Stokes L., Reid K. Three-dimensional motion analysis of upper limb movement in the bowing arm of string-playing musicians // Clin. Biomech. (Bristol, Avon). 1999. V. 14. № 6. P. 426.
6. Verrel J., Pologe S., Manselle W. et al. Coordination of degrees of freedom and stabilization of task variables in a complex motor skill: expertise-related differences in cello bowing // Exp. Brain Res. 2013. V. 224. № 3. P. 323.
7. Verrel J., Woollacott M., Lindenberger U. Articulated coordination of the right arm underlies control of bow parameters and quick bow reversals in skilled cello bowing // Front. Psychol. 2014. V. 5. P. 885.

8. Talis V.L., Kazennikov O.V., Solopova I.A., Ioffe M.E. Interhemispheric motor cortex influence during bimanual unloading // *J. Integr. Neurosci.* 2009. V. 8. № 4. P. 409.
9. Herter T.M., Kurtzer I.L., Granat L.M. et al. Inter-joint coupling of position sense reflects sensory contributions of bi articular muscles // *J. Neurophysiol.* 2021. V. 125. № 4. P. 1223.
10. Sainburg R.L., Poizner H., Ghez C. Loss of proprioception produces deficits in interjoint coordination // *J. Neurophysiol.* 1993. V. 70. № 5. P. 2136.
11. Sainburg R.L., Ghilardi M.F., Poizner H., Ghez C. Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception // *J. Neurophysiol.* 1995. V. 73. № 2. P. 820.
12. Mantel G. Cello technique: principles and form of movement. Bloomington. Indiana University Press, 1995. 232 p.
13. Jeka J.J., Lackner J.R. Fingertip contact influences human postural control // *Exp. Brain Res.* 1994. V. 100. № 3. P. 495.
14. Казенников О.В., Шлыков В.Ю., Левик Ю.С. Особенности поддержания вертикальной позы при дополнительном контакте с внешним объектом на движущейся и неподвижной платформе // *Физиология человека.* 2005. Т. 31. № 1. С. 59.
Kazennikov O.V., Shlykov V.Yu., Levik Yu.S. Characteristics of the Maintenance of the Upright Posture in Subjects Touching an External Object while Standing on a Moving or Immobile Platform // *Human Physiology.* 2005. V. 31. № 1. P. 49.
15. Moscatelli A., Bianchi M., Ciotti S. et al. Touch as an auxiliary proprioceptive cue for movement control // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 6. P. eaaw 3121.
16. Kuehn E., De Havas J., Silkose E. et al. On the bimanual integration of proprioceptive information // *Exp. Brain Res.* 2015. V. 233. № 4. P. 1273.
17. Stevens J.A., Cole W.G., Vishton P.M. Using touch or imagined touch to compensate for loss of proprioception: a case study // *Neurocase.* 2012. V. 18. № 1. P. 66.
18. Гурфинкель В.С., Левик Ю.С. Система внутреннего представления и управление движениями // *Вестник РАН.* 1995. Т. 65. № 1. С. 29.

Influence of Afferentation from the Contralateral Hand During Imitation of Cello Bowing in Musically Untrained Individuals

O. V. Kazennikov^a, *, V. L. Talis^a

^a*Institute for Information Transmission Problems RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: kazen@iitp.ru

We studied the hand movement during imitation of cello bowing while the rectilinear movement of the right bowing arm should go in parallel with the bow motion along the arm trajectory. Musically untrained individuals moved the bow across the bar imitated the cello. Motion analysis was used to investigate the influence of a variety of experimental conditions: bow motion on the bar surface (1), on the left hand lying on bar (2) and in the air without touching the bar (3). It was found that the trajectory of the marker on the index finger at the bow frog differed significantly from the trajectory of the marker at the bow tip. In all conditions the marker on the index finger moved along a trajectory close to a straight line with the orientation slightly deviating from the perpendicular to the bar. The trajectory of the markers at the bow tip deviated more from the perpendicular direction. Differences in the trajectories of markers at the bow frog and the bow tip depended on the condition of the bow movement. The smallest differences were observed when the bow was moved on the left hand. It is suggested that sensation from the contralateral hand was used to create the internal representation of the relative position of the bow and the bar.

Keywords: coordination, sensorimotor integration, cello, musical performance.

УДК 612.74,577.29

РЕГУЛЯЦИЯ БИОГЕНЕЗА МИТОХОНДРИЙ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АЭРОБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ И ГИПОКИНЕЗИИ

© 2022 г. Р. О. Боков¹, Д. В. Попов^{1, 2, *}

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: danil-popov@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 07.02.2022 г.

Принята к публикации 09.02.2022 г.

Хроническое снижение двигательной активности приводит к снижению функциональных возможностей скелетных мышц (окислительные возможности, инсулиновая чувствительность и работоспособность), что связано с изменением митохондриальной плотности в них. Напротив, регулярные аэробные физические нагрузки эффективны для поддержания/увеличения митохондриальной плотности скелетных мышц и их функциональных возможностей. В обзоре рассмотрено влияние увеличения и снижения двигательной активности на митохондриальную плотность скелетных мышц человека, а также основные механизмы, ответственные за эти изменения. Обсуждается, что содержание митохондриальных белков может регулироваться за счет изменения содержания их мРНК, специфического для митохондриальных белков изменения скорости их синтеза, а также изменения скорости деградации, транспорта, импорта и стабильности митохондриальных белков. Показано, что механизмы регуляции содержания митохондриальных белков при разнонаправленных воздействиях значительно отличаются. При этом их вклад в изменение содержания белков митохондрий охарактеризован явно недостаточно, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: скелетная мышца, митохондрия, упражнение, гипокинезия, транскриптом, протеом, трансляция, протеолиз, шаперон.

DOI: 10.31857/S0131164622030031

Скелетные мышцы составляют более трети от массы тела и при нормальном уровне двигательной активности отличаются высоким уровнем метаболической активности, что позитивно влияет на функционирование других тканей, органов и организма в целом. Хроническое снижение уровня повседневной двигательной активности и резкое снижение двигательной активности при нахождении на постельном режиме (гипокинезия) оказывают комплексное влияние на различные системы и органы организма, в том числе на скелетную мускулатуру. Это выражается в снижении функциональных возможностей скелетных мышц (максимальная скорость окисления жиров и углеводов, инсулиновая чувствительность, аэробная работоспособность и силовые возможности), что во многом обусловлено снижением митохондриальной плотности и массы мышц. Эти изменения могут быть одной из причин возникновения таких социально значимых заболеваний, как ожирение и диабет 2 типа, заболевания сердечно-сосудистой системы, депрессия и син-

дром хронической усталости, а также снижения продолжительности жизни [1–4]. Напротив, регулярное выполнение физических упражнений, в частности аэробных физических нагрузок, эффективно для поддержания/увеличения митохондриальной плотности скелетных мышц, их окислительных возможностей, инсулиновой чувствительности и аэробной работоспособности. В обзоре кратко охарактеризованы наиболее яркие изменения функциональных возможностей и фенотипа скелетных мышц человека, возникающие при регулярных аэробных тренировках и при снижении уровня двигательной активности. Подробно рассмотрено влияние увеличения и снижения двигательной активности на митохондриальную плотность мышц – показатель, который выражено и разнонаправленно изменяется при этих воздействиях, а также основные механизмы, ответственные за эти изменения.

Влияние аэробных физических нагрузок на функциональные возможности и фенотип скелетных мышц

Для изучения эффектов регулярных аэробных физических нагрузок или увеличения уровня двигательной активности наиболее часто используют тренировки с велоэргометром и беговой дорожкой, а также длительные пешие прогулки [5].

Использование физических нагрузок с разной интенсивностью и длительностью позволяет задействовать в работу различные мышечные волокна. Так, аэробные нагрузки с низкой и умеренной интенсивностью преимущественно вовлекают в работу устойчивые к утомлению волокна I типа, обладающие высокими окислительными возможностями. Увеличение интенсивности упражнения до субмаксимальной и максимальной аэробной мощности приводит к дополнительному вовлечению в работу мышечных волокон II типа, которые у нетренированного человека обладают низкими окислительными и высокими гликолитическими возможностями.

Регулярные аэробные упражнения выражено увеличивают плотность и функциональные возможности митохондрий в скелетных мышцах, а также способность мышц окислять жиры и углеводы. При этом происходит увеличение концентрации многочисленных белков, вовлеченных в транспорт и β -окисление липидов, цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование, но не наблюдается выраженного влияния на содержание гликолитических ферментов [1, 6, 7]. Кроме того, регулярные физические упражнения приводят к увеличению плотности капилляров [8], что играет важную роль в увеличении диффузионной способности скелетных мышц по кислороду. Помимо этого, в скелетных мышцах, адаптированных к регулярным аэробным нагрузкам, наблюдается увеличение запасов энергетических субстратов: гликогена и триглицеридов. Последние активно окисляются тренированными скелетными мышцами в покое и при физической нагрузке низкой и умеренной интенсивности, тогда как углеводы являются доминирующим субстратом при высокоинтенсивных аэробных нагрузках [9].

На протяжении первых недель регулярных аэробных тренировок плотность митохондрий (а также максимальная активность дыхательных ферментов и скорость дыхания митохондрий) быстро возрастает. Так, объемная плотность митохондрий возрастает на 40% уже через 6 нед. регулярных аэробных тренировок [10]. Важно отметить, что регулярные аэробные нагрузки, в отличие от силовых тренировок, не приводят к выраженному изменению размеров мышечных волокон и тренируемых скелетных мышц, а также максимальной произвольной силы [11].

Влияние гипокинезии на функциональные возможности и фенотип скелетных мышц

Для исследования эффектов хронического снижения двигательной активности (гипокинезия) наиболее часто используют иммобилизацию одной конечности, постельный режим и “сухую” иммерсию. Эти модели позволяют значительно снизить сократительную активность и механическую нагрузку на изучаемые скелетные мышцы, а также выражено уменьшить опорную нагрузку в случае с “сухой” иммерсией [12, 13].

Множество исследований убедительно показали, что в мышцах человека снижение двигательной активности сопровождается уменьшением плотности митохондрий и максимальной скорости их дыхания, окисления жиров и углеводов, а также снижением аэробной работоспособности на уровне организма [14, 15]. Так, через 5–6 нед. гипокинезии активность различных митохондриальных ферментов — маркер митохондриальной плотности, снижается на 20–40% [16]. Интересно, что через 8 и 35 дней постельной гипокинезии в *m. vastus lateralis* наблюдалось сходное снижение концентрации нескольких белков-ферментов цикла Кребса и окислительного фосфорилирования [17]. По-видимому, при снижении двигательной активности окислительные возможности скелетных мышц быстро снижаются в течение первой недели и затем изменяются относительно медленно.

Плотность мышечных капилляров — это один из ключевых показателей, влияющих на диффузию кислорода к митохондриям мышечных волокон. Ряд исследований не выявил снижение количества капилляров, приходящихся на одно волокно [18–20], и капиллярной плотности [18–21] в *m. vastus lateralis* и/или *m. soleus* человека после нескольких недель снижения двигательной активности, тогда как несколько других показали снижение этих показателей [22, 23]. По-видимому, отсутствие снижения капилляризации связано со снижением размеров мышечных волокон. Действительно, многократно показано, что постельная гипокинезия и иммобилизация одной конечности продолжительностью несколько дней/недель вызывают снижение объема мышц (со скоростью ~0.4% в день) и их силы [14, 24]. В скелетной мышце человека со смешанным содержанием медленных и быстрых волокон (например, в *m. vastus lateralis*) снижение площади поперечного сечения сопоставимо для мышечных волокон типа I и II, тогда как в *m. soleus* с преимущественным содержанием медленных мышечных волокон I типа в основном наблюдается снижение размеров этих волокон [14, 25–28]; также показано, что снижение массы мышц-разгибателей ног более выражено, чем мышц-сгибателей [13]. Эти данные позволяют предположить,

что механизмы, регулирующие снижение фенотипа скелетной мышцы в разных мышцах, могут несколько различаться.

Регуляция биогенеза митохондрий в скелетных мышцах

Регулярные аэробные тренировки и гипокинезия оказывают выраженное и разнонаправленное влияние на содержание митохондриальных белков в скелетных мышцах. Теоретически эти изменения могут регулироваться за счет изменения содержания мРНК, кодирующих митохондриальные белки, изменения скорости синтеза митохондриальных белков (трансляция), а также за счет изменения скорости деградации митохондриальных белков (протеолиз).

Содержание мРНК. В настоящее время активацию биогенеза митохондрий после аэробной физической нагрузки во многом связывают с регуляцией на уровне транскрипции [29]. Во время аэробной физической нагрузки в мышечной клетке происходят значительные метаболические изменения: в частности, увеличивается соотношение АМФ/АТФ, содержание Ca^{2+} и активных форм кислорода. На различных моделях (культура миобластов, скелетные мышцы грызунов и людей) было показано, что это приводит к активации различных сигнальных каскадов, что, в свою очередь, изменяет активность транскрипционных регуляторов (коактиваторы, корепрессоры и транскрипционные факторы), контролирующих ангиогенез, углеводный и жировой метаболизм и митохондриальный биогенез [30–32]. Среди наиболее изученных транскрипционных регуляторов биогенеза митохондрий можно отметить: коактиватор 1α рецептора активаторов пролиферации пероксисом γ (PGC- 1α) [33], эстроген-связанный рецептор γ (ESRRG) [34], митохондриальный транскрипционный фактор A (TFAM) [35], ядерный рецептор 3 семейства 4 группы A (NR4A3) [36], цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок (CREB)-регулируемый транскрипционный коактиватор 2 (CRTC2) [37] и корепрессор 1 ядерных рецепторов (NCOR1) [38]. Эти транскрипционные регуляторы могут контролировать биогенез митохондрий, увеличивая экспрессию генов, кодирующих другие регуляторы митохондриального биогенеза и белки митохондрий.

В подтверждение этой концепции уже в ранних работах с хронической (1–3 нед.) низкочастотной стимуляцией мышц животных или с беговыми тренировками было показано одновременное увеличение содержания мРНК некоторых митохондриальных ферментов (цитохром b и c, цитохромоксидаза) и маркеров митохондриальной плотности (содержание митохондриальной ДНК, активность цитратсинтазы, цитохромоксидазы и др.) [39–42]. Однако в других исследованиях с

электростимуляцией мышцы не всегда удавалось обнаружить одновременный прирост содержания мРНК цитохромоксидазы и цитохрома c при увеличении активности и содержания этих белков [43, 44].

Ранее отмечалось, что уже несколько недель аэробных тренировок приводят к увеличению митохондриальной плотности и содержания белков митохондрий в скелетных мышцах человека. В работе, исследовавшей экспрессию сотни генов в *m. vastus lateralis* человека после 12 нед. аэробных тренировок на велоэргометре, было показано увеличение содержания около сорока мРНК ферментов цикла трикарбоновых кислот и электрон-транспортной цепи [45]. Важно отметить, что митохондрии состоят более чем из 1000 белков; причем около 150 из них относятся к ферментам цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. Поэтому большой интерес представляют исследования, сопоставлявшие изменения транскриптома (в частности, содержания мРНК митохондриальных белков), вызванные регулярными аэробными тренировками, с изменением содержания множества индивидуальных митохондриальных белков. В трех таких работах изучали эффекты 6–12 нед. различных аэробных тренировочных программ на транскриптом и протеом *m. vastus lateralis* молодых и пожилых людей [7, 46, 47]. Масс-спектрометрический протеомный анализ позволил детектировать около двух сотен митохондриальных белков (в основном белки митохондриальных ферментов), большая часть которых увеличила свое содержание. Одновременно было найдено увеличение экспрессии нескольких сотен генов, однако только около пары десятков из них кодировали митохондриальные белки. Это означает, что в базальном состоянии (т.е. через 2–3 сут. после последнего упражнения) в скелетной мышце человека увеличение содержания митохондриальных белков, вызванное регулярными аэробными тренировками, не коррелирует с увеличением содержания соответствующих мРНК. Отсутствие масштабного увеличения содержания мРНК митохондриальных белков в скелетной мышце человека после нескольких недель регулярных аэробных тренировок подтверждается большинством (но не всеми) [48–50] транскриптомных исследований, показавших с помощью анализа функционального обогащения, что наборы генов с увеличенной экспрессией не обогащены генами митохондриальных белков [46, 47, 51–57]. Это заключение подтверждается результатами мета-анализа, в котором проанализированы и обобщены исходные транскриптомные данные этих работ [58]. Имеются ли другие примеры активации митохондриального биогенеза (увеличения содержания митохондриальных белков), происходящего без увеличения содержания мРНК митохондриальных

белков? Действительно, с использованием транскриптомного и протеомного анализа было показано, что увеличение содержания множества митохондриальных белков наблюдается в человеческих гематопоэтических стволовых клетках CD34 при их дифференцировке в проэритробласты [59] и в клетках HeLa при стрессе эндоплазматического ретикулума [60] и происходит без масштабного увеличения экспрессии генов, кодирующих эти белки.

Можно предположить, что отсутствие масштабного увеличения содержания мРНК митохондриальных белков в базальном состоянии после периода регулярных аэробных тренировок может объясняться кратковременным увеличением экспрессии этих генов после каждого упражнения. В ряде исследований были изучены изменения транскриптома после однократной аэробной нагрузки. В большинстве работ было показано, что в *m. vastus lateralis* здоровых людей однократное аэробное упражнение не вызывает массивного (несколько десятков и более) увеличения экспрессии генов, кодирующих белки митохондрий сразу после [61, 62], через 1 ч [56, 63], 2,5 ч [64], 3 ч [65, 66], 4 ч [56, 63, 67], 5 ч [64], 8 ч [63], 48 ч [65, 66] и 96 ч [66], что подтверждается результатами мета-анализа, изучавшего изменения транскриптома сразу после и через 1, 3 и 4 ч после аэробного упражнения [58]. Нельзя исключить, что массивное увеличение экспрессии мРНК митохондриальных белков может происходить в другое время после аэробного упражнения, например, через 10–20 ч. Это косвенно согласуется с тем, что в первые часы восстановления изменения транскриптома после аэробного упражнения связаны, главным образом, с увеличением экспрессии нескольких десятков генов-регуляторов транскрипции [56, 58], включающих целый ряд хорошо изученных регуляторов митохондриального биогенеза, ангиогенеза и углеводно-жирового обмена (*PPARGC1A*, *ESRRG*, *TFAM*, *NR4A3* и др.).

Для нормального функционирования митохондрий необходимо поддерживать стехиометрию белков, входящих в дыхательные комплексы [68, 69]. Изменение содержания отдельных белков дыхательных комплексов может привести к увеличению продукции активных форм кислорода [70, 71]. Если увеличение содержания митохондриальных белков при регулярных аэробных тренировках регулируется за счет увеличения содержания соответствующих мРНК, то это должно приводить к увеличению содержания всех мРНК, кодирующих белки дыхательных комплексов. Однако ранее было показано, что в ответ на аэробные упражнения увеличивается содержание лишь некоторых мРНК, кодирующих ферменты митохондрий. Единичные работы, напрямую сопоставлявшие изменения в содержании множе-

ства митохондриальных белков и их мРНК в скелетной мышце человека [7, 46, 47], дают основание предположить, что увеличение содержания митохондриальных белков при аэробных тренировках регулируется не только (и не столько) на уровне транскрипции, сколько за счет других механизмов.

Что же происходит с содержанием мРНК митохондриальных белков в скелетной мышце человека при снижении двигательной активности? Независимо от выбранной экспериментальной модели, во всех исследованиях было обнаружено, что наборы генов, снизивших экспрессию после гипокинезии продолжительностью от 2 до 90 дней, обогащены несколькими десятками или даже сотнями генов, кодирующих митохондриальные белки (главным образом, белки дыхательных комплексов) [72–81]. Такой же результат показан в мета-анализах, изучавших эффекты нескольких недель гипокинезии [50, 58]. Это позволяет заключить, что снижение содержания митохондриальных белков в скелетной мышце человека, вызванное гипокинезией, связано с достаточно масштабным снижением содержания мРНК митохондриальных белков (сотня и более генов, что составляет более 10% от общего количества митохондриальных белков). Интересно отметить, что сходный результат был получен при сопоставлении проб *m. vastus lateralis* пожилых людей с саркопенией (характеризующихся пониженной плотностью митохондрий) с контролем того же возраста [82]. Это говорит о том, что снижение концентрации некоторых митохондриальных белков (в частности, некоторых ферментов цикла Кребса и окислительного фосфорилирования) регулируется на уровне содержания мРНК, тогда как содержание других митохондриальных белков регулируется другими механизмами.

Трансляция митохондриальных белков. В течение первых часов после однократного аэробного упражнения наблюдается увеличение скорости синтеза митохондриальных белков в *m. vastus lateralis* у нетренированных и тренированных людей; при этом скорость синтеза миофибриллярных белков не изменяется или прирастает меньше [83, 84]. Более того, 12 нед. высокоинтенсивных интервальных тренировок увеличивают скорость синтеза митохондриальных белков в *m. vastus lateralis* в базальном состоянии (через 72 ч после последнего упражнения) как у молодых, так и у пожилых добровольцев [46]. Важно отметить, что на этих временных точках не наблюдается массивного увеличения содержания мРНК митохондриальных белков в *m. vastus lateralis* человека. Исходя из этого, можно предположить, что после аэробных упражнений регуляция трансляции играет важную роль в изменении содержания митохондриальных белков. При этом, если после аэробного упражнения скорость синтеза мио-

фибриллярных белков не изменяется, а митохондриальных белков увеличивается, то возникает вопрос, как может регулироваться трансляция мРНК, кодирующих митохондриальные белки?

Комплекс mTORC1 — основной регулятор трансляции, который контролирует синтез белка в клетке, регулируя связывание факторов инициации трансляции с 40S субъединицей рибосомы и с кэпом на 5' конце мРНК (так называемая каноническая кэп-зависимая регуляция) [85]. Ранее отмечалось, что при дифференцировке гематopoэтических стволовых клеток увеличение содержания некоторых (в том числе и митохондриальных) белков происходит без увеличения содержания соответствующих мРНК. Оказалось, что отличительной особенностью этих мРНК является наличие в 5' нетранслируемом регионе мотивов с 5' концевым олигопиримидином (TOP- и TOP-подобные мотивы) [59]. В другом клеточном исследовании было показано, что при стрессе, вызванном снижением содержания глюкозы, происходит подавление трансляции большинства мРНК, тогда как трансляция мРНК белков-регуляторов энергообмена митохондрий не прекращается [86]. Оказалось, что мРНК белков, способных поддерживать трансляцию в этих условиях, содержат мотивы-инициаторы трансляции коротких 5' нетранслируемых регионов (TISU- и TISU-подобные мотивы). Трансляция мРНК, содержащих мотивы TOP или TISU, является кэп-зависимой [86–88], но регулируется неканоническим путем: эти мРНК имеют короткий 5' нетранслируемый регион (в среднем 12 нуклеотидов), что позволяет связанному с кэпом комплексу 43S напрямую взаимодействовать со стартовым кодоном AUG.

В условиях дефицита энергии клетка снижает энерготраты за счет подавления энергоемкого процесса синтеза белка. В этих условиях основная роль механизмов специфического регулирования трансляции некоторых мРНК (включая мРНК некоторых митохондриальных белков) — это поддержание синтеза белков, необходимых для выживания клетки в изменившихся условиях среды. Так, мРНК с мотивами TISU, найдены только у 4% белок-кодирующих генов, в частности у генов, регулирующих синтез, деградацию и фолдинг белков, метаболизм мРНК и митохондриальный биогенез [89]. Можно предположить, что описанные выше механизмы могут играть роль в увеличении скорости синтеза митохондриальных белков в скелетной мышце человека после аэробной физической нагрузки. Помимо этого стоит отметить, что известны кэп-независимые механизмы инициации трансляции, позволяющие поддерживать скорость трансляции некоторых мРНК, кодирующих жизненно важные для клетки белки, и связанные с наличием в мРНК структур, формирующих внутренние сайты посадки

рибосом (IRES) в 5' нетранслируемом регионе, и N6-метиладенозиновых модификаций (m6A) в 5' и 3' нетранслируемых регионах [85]. Нами не найдено данных, что трансляция мРНК митохондриальных белков может регулироваться таким способом, однако потенциальную роль этих механизмов в регуляции биогенеза митохондрий исключить нельзя.

Гипокинезия приводит к снижению содержания митохондриальных белков, происходящим на фоне снижения мышечной массы. В скелетной мышце человека со смешанным содержанием медленных и быстрых волокон (например, в *m. vastus lateralis*) снижение мышечной массы тесно связано со снижением скорости синтеза белков [90, 91]. Можно предположить, что при гипокинезии снижение содержания митохондриальных белков, по крайней мере, частично, обусловлено подавлением трансляции, происходящей на фоне снижения содержания мРНК некоторых митохондриальных, а также рибосомальных белков [80]. При этом остается неясным, регулируется ли трансляция мРНК митохондриальных белков неканоническим кэп-зависимым и кэп-независимым механизмами.

Деградация митохондриальных белков. Убиквитин-протеасомная система играет важную роль в регуляции биогенеза митохондрий и их функций, убиквитинируя созревающие митохондриальные белки в цитоплазме, а также белки в различных компартментах митохондрии [92, 93]. Аутофагально-лизосомальная система участвует в процессе разрушения больших белковых комплексов, в том числе и поврежденных митохондрий [94]. Активно функционирующие митохондрии могут накапливать поврежденные белки, поэтому логично предположить, что это должно вызвать активацию протеолитических систем, элиминирующих такие белки и тем самым поддерживающих протеостаз.

Действительно, в скелетной мышце человека однократное интенсивное аэробное упражнение вызывает кратковременное дефосфорилирование транскрипционного фактора FOXO1^{Ser256} (маркер активации) и увеличение экспрессии его генов-мишеней, специфических мышечных E3 убиквитин-лигаз TRIM63 (*MURF1*) и FBXO32 (*MAFbx*) [67, 95–98], а также увеличение фосфорилирования киназы ULK1^{Ser555} (маркер активации) без изменения ULK1^{Ser757} (маркер ингибирования), что говорит об активации аутофагии [99]. В исследованиях на грызунах было показано, что регулярные аэробные тренировки увеличивают содержание белков-регуляторов аутофагии (LC3-II, Beclin-1, ATG7, LAMP2a) и активность 26S протеасомы [100, 101]. С другой стороны, после аэробного упражнения низкой интенсивности не наблюдается активации маркеров убиквитин-про-

теасомной системы и аутофагии [67, 102, 103]. По-видимому, активация протеолитических систем происходит преимущественно после интенсивных и/или продолжительных физических нагрузок, вызывающих накопление поврежденных белков в мышце. При этом многократно показано, что регулярное выполнение таких нагрузок является мощным стимулом для активации биогенеза митохондрий и увеличения митохондриальной плотности. Это говорит о том, что кратковременная активация протеолитических систем после каждой физической нагрузки не ограничивает увеличение содержания митохондриальных белков при регулярном использовании таких упражнений. С другой стороны, митохондриальные белки, по сравнению с другими мышечными белками, содержат меньше мотивов, регулирующих деградацию, что коррелирует с большим временем их полураспада [7]. Это косвенно свидетельствует о том, что деградация не играет ключевую роль в регуляции содержания митохондриальных белков, в частности, при регулярных аэробных тренировках.

Белки теплового шока (шапероны) играют важную роль во внутриклеточном транспорте белков, в формировании и поддержании структуры белков, а также в восстановлении структуры поврежденных белков, что может снижать вероятность их деградации [104, 105]. Оказалось, что сверхэкспрессия *Hsp72* (белок семейства шаперонов 70 с митохондриальной локализацией) в скелетных мышцах мышей увеличивает содержание митохондрий в них, время и максимальную скорость бега животных. Помимо этого, сверхэкспрессия *Hsp72* увеличивает содержание митохондрий в сердце у грызунов [106, 107]. Влияние шаперонов на регуляцию функций митохондрий в скелетных мышцах мышей также подтверждается в работах с модуляцией экспрессии транскрипционного фактора *Hsf1*, регулирующего экспрессию различных шаперонов [108]. Интересно отметить, что в скелетной мышце людей регулярные аэробные тренировки приводят к одновременному увеличению содержания множества митохондриальных белков и двух десятков шаперонов и ассоциированных с ними белков [6, 7], что согласуется с результатами описанных выше работ. Однако представленные выше исследования не дали однозначного ответа о механизмах шаперон-зависимой регуляции биогенеза митохондрий. Эти механизмы можно связать с увеличением транспорта и импорта митохондриальных белков из цитоплазмы (более 99% митохондриальных белков кодируются геномной ДНК и синтезируются в цитоплазме) [106, 107, 109], а также с увеличением стабильности митохондриальных белков [7].

При гипокинезии снижение содержания сократительных белков и мышечной массы в сме-

шанной *m. vastus lateralis* человека преимущественно связано со снижением скорости синтеза белков, а не с увеличением скорости их деградации [90, 91]. Однако при этом ряд работ на моделях [110] и мышце человека показал активацию отдельных элементов убиквитин-протеасомной и аутофагально-лизосомальной систем [72, 75, 77, 79, 80, 111–114]. Это, а также шаперон-зависимое снижение импорта митохондриальных белков из цитоплазмы [115], может быть ответственно за снижение содержания митохондриальных белков в скелетной мышце, происходящее при гипокинезии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение широкозахватных методов анализа позволило охарактеризовать изменения содержания практически всех мРНК белков митохондрий и нескольких сотен митохондриальных белков при увеличении и снижении двигательной активности в скелетной мышце человека. Показано, что механизмы регуляции содержания митохондриальных белков при таких воздействиях значительно отличаются.

Результаты большинства работ показали, что увеличение содержания различных митохондриальных белков, вызванное регулярными аэробными тренировками, не связано с масштабным увеличением содержания соответствующих мРНК ни в базальном состоянии (2–3 дня после последнего упражнения), ни в первые часы восстановления после однократного аэробного упражнения. Важно отметить, что при этом наблюдается преимущественное увеличение скорости синтеза митохондриальных, а не миофибриллярных белков. Одним из наиболее вероятных механизмов, ответственным за такие изменения, может быть неканоническая кЭП-зависимая и независимая регуляция трансляции мРНК митохондриальных белков. Другим потенциальным механизмом увеличения содержания митохондриальных белков при регулярных упражнениях может быть шаперон-зависимое увеличение транспорта, импорта и стабильности митохондриальных белков. При уменьшении двигательной активности снижение содержания белков митохондрий, по крайней мере, частично, связано со снижением содержания соответствующих мРНК. Параллельно с этим происходит снижение общей скорости синтеза мышечных белков и импорта митохондриальных белков, а также активация некоторых элементов различных протеолитических систем. Тем не менее, вклад этих процессов в снижение содержания белков митохондрий охарактеризован явно недостаточно. В связи с этим представляется перспективным прямая оценка влияния повышенного и пониженного уровня двигательной активности на скорость

трансляции и деградации индивидуальных белков с помощью масс-спектрометрического анализа белков, меченных дейтерием *in vivo* [116], а также рибосомального профилирования.

Финансирование работы. Исследование выполнено за счет РНФ (грант № 21-15-00405).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lanza I.R., Short D.K., Short K.R. *et al.* Endurance exercise as a countermeasure for aging // *Diabetes*. 2008. V. 57. № 11. P. 2933.
2. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. V. 8. № 8. P. 457.
3. Demontis F., Piccirillo R., Goldberg A.L., Perrimon N. The influence of skeletal muscle on systemic aging and lifespan // *Aging Cell*. 2013. V. 12. № 6. P. 943.
4. Agudelo L.Z., Femenía T., Orhan F. *et al.* Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression // *Cell*. 2014. V. 159. № 1. P. 33.
5. Waller L., Krüger K., Conrad K. *et al.* Effects of Different Types of Exercise Training on Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 6. P. 1689.
6. Schild M., Ruhs A., Beiter T. *et al.* Basal and exercise induced label-free quantitative protein profiling of m. vastus lateralis in trained and untrained individuals // *J. Proteomics*. 2015. V. 122. P. 119.
7. Makhnovskii P.A., Zgoda V.G., Bokov R.O. *et al.* Regulation of Proteins in Human Skeletal Muscle: The Role of Transcription // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 3514.
8. Saltin B., Henriksson J., Nygaard E. *et al.* Fiber Types and Metabolic Potentials of Skeletal Muscles in Sedentary Man and Endurance Runners // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1977. V. 301. P. 3.
9. San-Millán I., Brooks G.A. Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals // *Sport. Med.* 2018. V. 48. № 2. P. 467.
10. Montero D., Cathomen A., Jacobs R.A. *et al.* Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training // *J. Physiol.* 2015. V. 593. № 20. P. 4677.
11. Hawley J.A., Hargreaves M., Joyner M.J., Zierath J.R. Integrative biology of exercise // *Cell*. 2014. V. 159. № 4. P. 738.
12. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. *et al.* Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 284.
13. Sharlo K., Tyganov S.A., Tomilovskaya E. *et al.* Effects of Various Muscle Disuse States and Countermeasures on Muscle Molecular Signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 1. P. 468.
14. Hackney K.J., Ploutz-Snyder L.L. Unilateral lower limb suspension: Integrative physiological knowledge from the past 20 years (1991–2011) // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 1. P. 9.
15. Hyatt H., Deminice R., Yoshihara T., Powers S.K. Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: A review of the causes and effects // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. V. 662. P. 49.
16. Gram M., Dahl R., Dela F. Physical inactivity and muscle oxidative capacity in humans // *Eur. J. Sport Sci.* 2013. V. 14. № 4. P. 376.
17. Brocca L., Cannavino J., Coletto L. *et al.* The time course of the adaptations of human muscle proteome to bed rest and the underlying mechanisms // *J. Physiol.* 2012. V. 590. № 20. P. 5211.
18. Hather B.M., Adams G.R., Tesch P.A., Dudley G.A. Skeletal muscle responses to lower limb suspension in humans // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 72. № 4. P. 1493.
19. Berg H.E., Dudley G.A., Hather B., Tesch P.A. Work capacity and metabolic and morphologic characteristics of the human quadriceps muscle in response to unloading // *Clin. Physiol.* 1993. V. 13. № 4. P. 337.
20. Salanova M., Schiffel G., Püttmann B. *et al.* Molecular biomarkers monitoring human skeletal muscle fibres and microvasculature following long-term bed rest with and without countermeasures // *J. Anat.* 2008. V. 212. № 3. P. 306.
21. Vigelsø A., Gram M., Wiuff C. *et al.* Six weeks' aerobic retraining after two weeks' immobilization restores leg lean mass and aerobic capacity but does not fully rehabilitate leg strength in young and older men // *J. Rehabil. Med.* 2015. V. 47. № 6. P. 552.
22. Rudnick J., Püttmann B., Tesch P.A. *et al.* Differential expression of nitric oxide synthases (NOS 1–3) in human skeletal muscle following exercise countermeasure during 12 weeks of bed rest // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 11. P. 1228.
23. Arentson-Lantz E.J., English K.L., Paddon-Jones D., Fry C.S. Fourteen days of bed rest induces a decline in satellite cell content and robust atrophy of skeletal muscle fibers in middle-aged adults // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 965.
24. Narici M.V., de Boer M.D. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 3. P. 403.
25. Bamman M.M., Clarke M.S.F., Feeback D.L. *et al.* Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 84. № 1. P. 157.
26. Hortobágyi T., Dempsey L., Fraser D. *et al.* Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans // *J. Physiol.* 2000. V. 524. Pt. 1. P. 293.
27. Yasuda N., Glover E.I., Phillips S.M. *et al.* Sex-based differences in skeletal muscle function and morphology with short-term limb immobilization // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. № 3. P. 1085.
28. Hvid L., Aagaard P., Justesen L. *et al.* Effects of aging on muscle mechanical function and muscle fiber morphology during short-term immobilization and subse-

- quent retraining // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. № 6. P. 1628.
29. Hood D.A., Memme J.M., Oliveira A.N., Triolo M. Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging // *Annu. Rev. Physiol.* 2019. V. 81. P. 19.
 30. Popov D.V. Adaptation of Skeletal Muscles to Contractile Activity of Varying Duration and Intensity: The Role of PGC-1 α // *Biochem.* 2018. V. 83. № 6. P. 613.
 31. Perry C.G.R., Hawley J.A. Molecular basis of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis: Historical advances, current knowledge, and future challenges // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. V. 8. № 9. P. 1.
 32. Memme J.M., Erlich A.T., Phukan G., Hood D.A. Exercise and mitochondrial health // *J. Physiol.* 2021. V. 599. № 3. P. 803.
 33. Olesen J., Küllerich K., Pilegaard H. PGC-1 α -mediated adaptations in skeletal muscle // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2010. V. 460. № 1. P. 153.
 34. Narkar V.A., Fan W., Downes M. et al. Exercise and PGC-1 α -independent synchronization of type I muscle metabolism and vasculature by ERR γ // *Cell Metab.* 2011. V. 13. № 3. P. 283.
 35. Scarpulla R.C. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. № 2. P. 611.
 36. Pearen M.A., Muscat G.E.O. The Nuclear Receptor Nor-1 Is a Pleiotropic Regulator of Exercise-Induced Adaptations // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2018. V. 46. № 2. P. 97.
 37. Wu Z., Huang X., Feng Y. et al. Transducer of regulated CREB-binding proteins (TORCs) induce PGC-1 α transcription and mitochondrial biogenesis in muscle cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006. V. 103. № 39. P. 14379.
 38. Perez-Schindler J., Summermatter S., Salatino S. et al. The Corepressor NCoR1 Antagonizes PGC-1 α and Estrogen-Related Receptor in the Regulation of Skeletal Muscle Function and Oxidative Metabolism // *Mol. Cell. Biol.* 2012. V. 32. № 24. P. 4913.
 39. Williams R.S., Salmons S., Newsholme E.A. et al. Regulation of nuclear and mitochondrial gene expression by contractile activity in skeletal muscle // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. № 1. P. 376.
 40. Williams R.S., Garcia-Moll M., Mellor J. et al. Adaptation of skeletal muscle to increased contractile activity. Expression nuclear genes encoding mitochondrial proteins. // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. № 6. P. 2764.
 41. Morrison P.R., Biggs R.B., Booth F.W. Daily running for 2 wk and mRNAs for cytochrome c and α -actin in rat skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 257. № 5. Pt. 1. P. C936.
 42. Freyssenet D., Connor M.K., Takahashi M., Hood D.A. Cytochrome c transcriptional activation and mRNA stability during contractile activity in skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. № 1. P. E26.
 43. Hood D.A., Zak R., Pette D. Chronic stimulation of rat skeletal muscle induces coordinate increases in mitochondrial and nuclear mRNAs of cytochrome-c-oxidase subunits // *Eur. J. Biochem.* 1989. V. 179. № 2. P. 275.
 44. Freyssenet D., Connor M.K., Takahashi M. et al. Cytochrome c transcriptional activation and mRNA stability during contractile activity in skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. № 6. P. E26.
 45. Nishida Y., Tanaka H., Tobina T. et al. Regulation of muscle genes by moderate exercise // *Int. J. Sports Med.* 2010. V. 31. № 9. P. 656.
 46. Robinson M.M., Dasari S., Konopka A.R. et al. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 3. P. 581.
 47. Granata C., Caruana N.J., Botella J. et al. Training-induced bioenergetic improvement in human skeletal muscle is associated with non-stoichiometric changes in the mitochondrial proteome without reorganization of respiratory chain content // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 7056.
 48. Radom-Aizik S., Hayek S., Shahar I. et al. Effects of aerobic training on gene expression in skeletal muscle of elderly men // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005. V. 37. № 10. P. 1680.
 49. Chapman M.A., Arif M., Emanuelsson E.B. et al. Skeletal Muscle Transcriptomic Comparison between Long-Term Trained and Untrained Men and Women // *Cell Rep.* 2020. V. 31. № 12. P. 107808.
 50. Pillon N.J., Gabriel B.M., Dollet L. et al. Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1. P. 470.
 51. Keller P., Volvaard N.B.J., Gustafsson T. et al. A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 110. № 1. P. 46.
 52. Turan N., Kalko S., Stincone A. et al. A systems biology approach identifies molecular networks defining skeletal muscle abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS Comput. Biol.* 2011. V. 7. № 9. P. e1002129.
 53. Lindholm M.E., Marabita F., Gomez-Cabrero D. et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training // *Epigenetics.* 2014. V. 9. № 12. P. 1557.
 54. Lindholm M.E., Giacomello S., Werne Solnestam B. et al. The Impact of Endurance Training on Human Skeletal Muscle Memory, Global Isoform Expression and Novel Transcripts // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 9. P. e1006294.
 55. Clarke K., Ricciardi S., Pearson T. et al. The Role of Eif6 in Skeletal Muscle Homeostasis Revealed by Endurance Training Co-expression Networks // *Cell Rep.* 2017. V. 21. № 6. P. 1507.
 56. Popov D.V., Makhnovskii P.A., Shagimardanova E.I. et al. Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. V. 316. № 4. P. E605.
 57. Knuiman P., Hangelbroek R., Boekschoten M. et al. Impact of protein supplementation during endurance training on changes in skeletal muscle transcriptome // *BMC Genomics.* 2020. V. 21. № 1. P. 397.

58. *Makhnovskii P.A., Bokov R.O., Kolpakov F.A., Popov D.V.* Transcriptomic signatures and upstream regulation in human skeletal muscle adapted to disuse and aerobic exercise // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 3. P. 1208.
59. *Liu X., Zhang Y., Ni M. et al.* Regulation of mitochondrial biogenesis in erythropoiesis by mTORC1-mediated protein translation // *Nat. Cell Biol.* 2017. V. 19. № 6. P. 626.
60. *Cheng Z., Teo G., Krueger S. et al.* Differential dynamics of the mammalian mRNA and protein expression response to misfolding stress // *Mol. Syst. Biol.* 2016. V. 12. № 1. P. 855.
61. *Catoire M., Mensink M., Boekschoten M.V. et al.* Pronounced Effects of Acute Endurance Exercise on Gene Expression in Resting and Exercising Human Skeletal Muscle // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 11. P. e51066.
62. *McLean C.S., Mielke C., Cordova J.M. et al.* Gene and microRNA expression responses to exercise; relationship with insulin sensitivity // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 5. P. e0127089.
63. *Dickinson J.M., D'Lugos A.C., Naymik M.A. et al.* Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli // *J. Appl. Physiol.* 2018. V. 124. № 6. P. 1529.
64. *Vissing K., Schjerling P.* Simplified data access on human skeletal muscle transcriptome responses to differentiated exercise // *Sci. Data.* 2014. V. 1. P. 140041.
65. *Rowlands D.S., Thomson J.S., Timmons B.W. et al.* Transcriptome and translational signaling following endurance exercise in trained skeletal muscle: Impact of dietary protein // *Physiol. Genomics.* 2011. V. 43. № 17. P. 1004.
66. *Neubauer O., Sabapathy S., Ashton K.J. et al.* Time course-dependent changes in the transcriptome of human skeletal muscle during recovery from endurance exercise: From inflammation to adaptive remodeling // *J. Appl. Physiol.* 2014. V. 116. № 3. P. 274.
67. *Popov D.V., Makhnovskii P.A., Kurochkina N.S. et al.* Intensity-dependent gene expression after aerobic exercise in endurance-trained skeletal muscle // *Biol. Sport.* 2018. V. 35. № 3. P. 277.
68. *Rudler D.L., Hughes L.A., Perks K.L. et al.* Fidelity of translation initiation is required for coordinated respiratory complex assembly // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 12. P. eaay2118.
69. *Rudler D.L., Hughes L.A., Viola H.M. et al.* Fidelity and coordination of mitochondrial protein synthesis in health and disease // *J. Physiol.* 2021. V. 599. № 14. P. 3449.
70. *Khalimonchuk O., Bird A., Winge D.R.* Evidence for a pro-oxidant intermediate in the assembly of cytochrome oxidase // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 24. P. 17442.
71. *Hu D., Liu Z., Qi X., Perez M.J.* Mitochondrial Quality Control Strategies: Potential Therapeutic Targets for Neurodegenerative Diseases? // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 746873.
72. *Chopard A., Lecunff M., Danger R. et al.* Large-scale mRNA analysis of female skeletal muscles during 60 days of bed rest with and without exercise or dietary protein supplementation as countermeasures // *Physiol. Genomics.* 2009. V. 38. № 3. P. 291.
73. *Abadi A., Glover E.I., Isfort R.J. et al.* Limb immobilization induces a coordinate down-regulation of mitochondrial and other metabolic pathways in men and women // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 8. P. e6518.
74. *Reich K.A., Chen Y.W., Thompson P.D. et al.* Forty-eight hours of unloading and 24 h of reloading lead to changes in global gene expression patterns related to ubiquitination and oxidative stress in humans // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. № 5. P. 1404.
75. *Alibegovic A.C., Sonne M.P., Højhøj L. et al.* Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 299. № 5. P. 752.
76. *Lammers G., Poelkens F., Duijnhoven N.T.L. et al.* Expression of genes involved in fatty acid transport and insulin signaling is altered by physical inactivity and exercise training in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 303. № 10. P. e1245.
77. *Rullman E., Fernandez-Gonzalo R., Mekjavić I.B. et al.* MEF2 as upstream regulator of the transcriptome signature in human skeletal muscle during unloading // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018. V. 315. № 4. P. R799.
78. *Trevino M.B., Zhang X., Standley R.A. et al.* Loss of mitochondrial energetics is associated with poor recovery of muscle function but not mass following disuse atrophy // *Am. J. Physiol. — Endocrinol. Metab.* 2019. V. 317. № 5. P. E899.
79. *Mahmassani Z.S., Reidy P.T., McKenzie A.I. et al.* Age-dependent skeletal muscle transcriptome response to bed rest-induced atrophy // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 126. № 4. P. 894.
80. *Standley R.A., Distefano G., Trevino M.B. et al.* Skeletal Muscle Energetics and Mitochondrial Function Are Impaired Following 10 Days of Bed Rest in Older Adults // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2020. V. 75. № 9. P. 1744.
81. *Fernandez-Gonzalo R., Tesch P.A., Lundberg T.R. et al.* Three months of bed rest induce a residual transcriptomic signature resilient to resistance exercise countermeasures // *FASEB J.* 2020. V. 34. № 6. P. 7958.
82. *Migliavacca E., Tay S.K.H., Patel H.P. et al.* Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 5808.
83. *Wilkinson S.B., Phillips S.M., Atherton P.J. et al.* Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle // *J. Physiol.* 2008. V. 586. № 15. P. 3701.
84. *Donges C.E., Burd N.A., Duffield R. et al.* Concurrent resistance and aerobic exercise stimulates both myofibrillar and mitochondrial protein synthesis in sedentary middle-aged men // *J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 12. P. 1992.
85. *Leppek K., Das R., Barna M.* Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation

- and how to find them // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. V. 19. № 3. P. 158.
86. *Sinvani H., Haimov O., Svitkin Y. et al.* Translational tolerance of mitochondrial genes to metabolic energy stress involves TISU and eIF1-eIF4GI cooperation in start codon selection // *Cell Metab.* 2015. V. 21. № 3. P. 479.
 87. *Morita M., Gravel S.P., Chénard V. et al.* mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation // *Cell Metab.* 2013. V. 18. № 5. P. 698.
 88. *Haimov O., Sinvani H., Dikstein R.* Cap-dependent, scanning-free translation initiation mechanisms // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1849. № 11. P. 1313.
 89. *Elfakess R., Dikstein R.* A translation initiation element specific to mRNAs with very short 5'UTR that also regulates transcription // *PLoS One.* 2008. V. 3. № 8. P. e3094.
 90. *Rudrappa S.S., Wilkinson D.J., Greenhaff P.L. et al.* Human skeletal muscle disuse atrophy: Effects on muscle protein synthesis, breakdown, and insulin resistance—A qualitative review // *Front. Physiol.* 2016. V. 7. P. 361.
 91. *Crossland H., Skirrow S., Puthucherry Z.A. et al.* The impact of immobilisation and inflammation on the regulation of muscle mass and insulin resistance: different routes to similar end-points // *J. Physiol.* 2019. V. 597. № 5. P. 1259.
 92. *Bragoszewski P., Turek M., Chacinska A.* Control of mitochondrial biogenesis and function by the ubiquitin – Proteasome system // *Open Biol.* 2017. V. 7. № 4. P. 170007.
 93. *Lavie J., De Belvalet H., Sonon S. et al.* Ubiquitin-Dependent Degradation of Mitochondrial Proteins Regulates Energy Metabolism // *Cell Rep.* 2018. V. 23. № 10. P. 2852.
 94. *Johnson M.L., Robinson M.M., Nair S.K.* Skeletal muscle aging and the mitochondrion // *Trends Endocrinol. Metab.* 2013. V. 24. № 5. P. 247.
 95. *Louis E., Raue U., Yang Y. et al.* Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 5. P. 1744.
 96. *Harber M.P., Crane J.D., Dickinson J.M. et al.* Protein synthesis and the expression of growth-related genes are altered by running in human vastus lateralis and soleus muscles // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. V. 296. № 3. P. 708.
 97. *Pasiakos S.M., McClung H.L., McClung J.P. et al.* Molecular responses to moderate endurance exercise in skeletal muscle // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2010. V. 20. № 4. P. 282.
 98. *Stefanetti R.J., Lamon S., Wallace M. et al.* Regulation of ubiquitin proteasome pathway molecular markers in response to endurance and resistance exercise and training // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2015. V. 467. № 7. P. 1523.
 99. *Møller A.B., Vendelbo M.H., Christensen B. et al.* Physical exercise increases autophagic signaling through ULK1 in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2015. V. 118. № 8. P. 971.
 100. *Cunha T.F., Moreira J.B.N., Paixão N.A. et al.* Aerobic exercise training upregulates skeletal muscle calpain and ubiquitin-proteasome systems in healthy mice // *J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 11. P. 1839.
 101. *Kim Y.A., Kim Y.S., Oh S.L. et al.* Autophagic response to exercise training in skeletal muscle with age // *J. Physiol. Biochem.* 2013. V. 69. № 4. P. 697.
 102. *Kim Y.A., Kim Y.S., Song W.* Autophagic response to a single bout of moderate exercise in murine skeletal muscle // *J. Physiol. Biochem.* 2012. V. 68. № 2. P. 229.
 103. *Попов Д.В., Лысенко Е.А., Миллер Т.Ф. и др.* Влияние длительности однократной аэробной нагрузки на регуляцию митохондриального биогенеза в скелетной мышце тренированных людей // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 3. С. 82.
Popov D.V., Lysenko E.A., Miller T.F. et al. The effect of single aerobic exercise on the regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscles of trained men: A time-course study // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 3. P. 296.
 104. *Young J.C., Hoogenraad N.J., Hartl F.U.* Molecular chaperones Hsp90 and Hsp70 deliver preproteins to the mitochondrial import receptor Tom70 // *Cell.* 2003. V. 112. № 1. P. 41.
 105. *Evgen'ev M.B., Garbuz D.G., Zatsepina O.G.* Heat shock proteins: Functions and role in adaptation to hyperthermia // *Russ. J. Dev. Biol.* 2005. V. 36. № 4. P. 218.
 106. *Williamson C.L., Dabkowski E.R., Dillmann W.H., Hollander J.M.* Mitochondria protection from hypoxia/reoxygenation injury with mitochondria heat shock protein 70 overexpression // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 1. P. 249.
 107. *Shepherd D.L., Hathaway Q.A., Nichols C.E. et al.* Mitochondrial proteome disruption in the diabetic heart through targeted epigenetic regulation at the mitochondrial heat shock protein 70 (mtHsp70) nuclear locus // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018. V. 119. P. 104.
 108. *Ma X., Xu L., Alberobello A.T. et al.* Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 α transcriptional axis // *Cell Metab.* 2015. V. 22. № 4. P. 695.
 109. *Takahashi M., Chesley A., Freyssen D., Hood D.A.* Contractile activity-induced adaptations in the mitochondrial protein import system // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 5. P. 1380.
 110. *Memme J.M., Slavin M., Moradi N., Hood D.A.* Mitochondrial bioenergetics and turnover during chronic muscle disuse // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 10. P. 5179.
 111. *Jones S.W., Hill R.J., Krasney P.A. et al.* Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 9. P. 1025.
 112. *Gustafsson T., Osterlund T., Flanagan J.N. et al.* Effects of 3 days unloading on molecular regulators of muscle size in humans // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. № 3. P. 721.
 113. *Møller A.B., Vendelbo M.H., Schjerling P. et al.* Immobilization decreases foxo3a phosphorylation and in-

- creases autophagy-related gene and protein expression in human skeletal muscle // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 736.
114. *Leermakers P.A., Kneppers A.E.M., Schols A.M.W.J. et al.* Skeletal muscle unloading results in increased mitophagy and decreased mitochondrial biogenesis regulation // *Muscle and Nerve.* 2019. V. 60. № 6. P. 769.
115. *Singh K., Hood D.A.* Effect of denervation-induced muscle disuse on mitochondrial protein import // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011. V. 300. № 1. P. C138.
116. *Camera D.M., Burniston J.G., Pogson M.A. et al.* Dynamic proteome profiling of individual proteins in human skeletal muscle after a high-fat diet and resistance exercise // *FASEB J.* 2017. V. 31. № 12. P. 5478.

Regulation of Mitochondrial Biogenesis in Human Skeletal Muscles Induced by Aerobic Exercise and Disuse

R. O. Bokov^a, D. V. Popov^{a, b, *}

^a*Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia*

^b*Moscow State University, Moscow, Russia*

*E-mail: danil-popov@yandex.ru

Physical inactivity and disuse lead to a decrease in the functionality of skeletal muscles (oxidative capacity, insulin sensitivity and performance), which is associated with a change in mitochondrial density. In contrast, aerobic exercise training is effective for maintaining/increasing skeletal muscle mitochondrial density and functionality. The review considers the effect of increasing and decreasing physical activity on the mitochondrial density of human skeletal muscles, as well as the main mechanisms responsible for these changes. It is discussed that the content of mitochondrial proteins can be regulated by changing the content of their mRNA, changes in the rate of synthesis specific for mitochondrial proteins, as well as changes in the rate of degradation, transport, import, and stability of mitochondrial proteins. It has been shown that the mechanisms of regulation of the content of mitochondrial proteins under different interventions are significantly different. At the same time, their contribution to the change in the content of mitochondrial proteins is clearly insufficiently characterized, which emphasizes the relevance of further research in this area.

Keywords: skeletal muscle, mitochondria, exercise, disuse, transcriptome, proteome, translation, proteolysis, chaperone.

УДК 612.821

СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКОЕ БИОУПРАВЛЕНИЕ В ТРЕНИНГЕ КОГНИТИВНЫХ И АФФЕКТИВНЫХ ФУНКЦИЙ. ВКЛАД РОССИЙСКОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ. ЧАСТЬ II

© 2022 г. О. М. Базанова^{1, *}, А. В. Ковалева²¹ФГБНУ НИИ Нейронауки и медицины, Новосибирск, Россия²ФГБНУ НИИ Нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия

*E-mail: bazanovaom@physiol.ru

Поступила в редакцию 14.07.2021 г.

После доработки 26.07.2021 г.

Принята к публикации 29.07.2021 г.

Данная статья является второй частью критического анализа современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной исследованию взаимосвязи нарушений стабиллометрических показателей постурального контроля с психологическими функциями и коррекции их при помощи биоуправления. Представлены исследования особенности постурального контроля при нарушениях внимания, хроническом болевом синдроме, синдроме хронической усталости, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе и депрессии. Отмечена ведущая роль российских исследователей в разработке и применении стабиллометрического биоуправления в тренинге оптимального функционирования, реабилитации и коррекции неврологических нарушений. Предложена парадигма организации технологии стабиллометрического биоуправления в коррекции когнитивных и аффективных функций.

Ключевые слова: постуральный контроль, внимание, тревожность, депрессия, синдром хронической усталости, биоуправление, стабиллометрия.

DOI: 10.31857/S013116462203002X

Ключевым механизмом постурального контроля, как одного из наиболее общих примеров сенсомоторной интеграции, является адаптивная обратная связь [1, 2]. Из этого следует, что нарушение связи между процессами восприятия информации, ее переработки и выполнения моторных или когнитивных задач является причиной возникновения патологий центрального генеза. Это определяет фундаментальную значимость исследования взаимосвязи между нарушениями воспринимающего (вестибулярной, зрительной, проприоцептивной и опорной афферентаций) и центрального (когнитивных и аффективных функций) звеньев постурального контроля. Исследование этой взаимосвязи приобрело новую актуальность в последние 30 лет в связи с развитием современных информационных технологий, предполагающих использование в повседневной жизни все большего количества электронных гаджетов, что приводит к снижению физической активности и к изменению характера когнитивной деятельности [3]. Кроме отрицательных последствий малоподвижного образа жизни, длительное сидячее положение или ослабление опорной афферентации само по себе вызывает нарушение не

только физических скелетно-мышечных [4, 5], кардио-респираторных и вегетативных [6], но также когнитивных [7–9] и психоэмоциональных функций [10–12]. При этом, если учесть негативное влияние электромагнитных волн высоких частот, вызываемое электронными приборами и гаджетами [8, 9], которое также ассоциируется с когнитивными, психоэмоциональными нарушениями и даже возникновением депрессивной симптоматики уже в детском и подростковом возрасте [13], проблема изучения способов коррекции нарушений постурального контроля вследствие ослабления опорной афферентации при сидячем образе жизни приобретает особую актуальность [4]. Кроме того, актуальность исследования взаимосвязи между стабиллометрическими и психологическими показателями обусловлена тем, что тренировки поддержания равновесия и коррекции постурального контроля могут быть весьма эффективны для пожилых людей, относительно численность которых неуклонно растет последние 20 лет, и проблема приобретает мировое значение [14–81]. Наконец, в последние два года пандемии COVID-19 возникла новая необходимость изучения взаимосвязи между нарушением

постурального контроля (из-за сидячего образа жизни) и депрессией, возникающей как следствие изоляции и как осложнение нейробиологических процессов мозга после перенесенной коронавирусной инфекции [19, 20].

Известно, что одним из наиболее эффективных подходов к нейрофизиологической неманипулятивной реабилитации нарушений регуляторных процессов является использование технологии биоуправления как обучение осознанию состояния оптимального функционирования [21]. Стабилометрическое биоуправление предполагает тренинг постурального контроля с использованием биологической обратной связи (БОС) от показателей колебаний центра давления на стопы (КЦДС). Мы предполагаем, что стабилометрическое биоуправление будет способствовать коррекции и реабилитации не только биомеханических функций равновесия, но и связанных с нарушениями сенсомоторной интеграции когнитивных и аффективных функций. Однако вопросы использования объективно-измеряемых стабилометрических характеристик сенсомоторной интеграции в качестве БОС в биоуправлении, направленном на преодоление психоэмоциональных расстройств и когнитивного дефицита, до сих пор, остаются недостаточно изученными.

Настоящая статья является продолжением обзора исследования психофизиологических механизмов постурального контроля. Во второй части данного обзора представлены сведения литературы о взаимосвязи между нарушениями постуральной устойчивости и расстройствами психофизиологических функций при хроническом болевом синдроме (на примере фибромиалгии), синдроме хронической усталости, при рассеянном склерозе, депрессивных состояниях и нарушениях когнитивных функций. В обзор включены известные на сегодняшний день сведения об эффективности использования стабилометрического биоуправления, направленного на коррекцию неврологических расстройств и имеющего эффект на психоэмоциональные функции.

Поиск литературы, посвященной изучению влияния реабилитации нарушений постуральных функций на психофизиологические характеристики, а также тренинга постурального контроля с помощью биоуправления по стабилометрическим показателям проводился по ключевым словам “постуральный контроль”, “стабилометрия”, “сенсомоторная интеграция”, “сенсорная афферентация” в сочетании со словами “когнитивные функции”, “память”, “внимание”, “тревожность”, “депрессия”, “биологическая обратная связь”, “тренинг”, “реабилитация”.

Поиск литературы был проведен в соответствии с рекомендациями “Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзо-

ров и мета-анализов” *PRISMA* и полагался на методы поиска литературы, описанные в консенсусе *RELISH (RElevant Literature Search)* [22]. Использовали базы данных *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus* и *РИНЦ* (для освещения результатов российских исследований). В настоящий обзор были включены результаты, опубликованные в статьях, имеющих цифровой идентификатор объекта (англ. *digital object identifier*, сокр. *DOI*), полностью соответствующих ключевым словам (табл. 1). В обзор не включали результаты исследований, не проводивших психологические измерения или изучающих отдельные случаи без контроля, а также опубликованных только в виде тезисов.

Психофизиологические механизмы нарушения постурального контроля

Одним из методологических приемов, используемых в рамках когнитивных нейронаук для исследования психофизиологических механизмов, является сравнение изучаемых переменных постурального контроля в норме с показателями у лиц с патологией ЦНС [23–26] или с дисфункцией сенсорных входов [27], а также с пограничными психическими [28], фобическими [29], тревожными и депрессивными расстройствами [30, 31].

Хронический болевой синдром и синдром хронической усталости. Хронический болевой синдром и синдром хронической усталости являются перекрывающимися при самых разных ситуациях и диагнозах и могут влиять на хронификацию заболевания путем задействования одних и тех же регуляторных механизмов в ЦНС, в частности тех, которые не подвержены произвольному контролю [32, 33]. Это может оказывать влияние на центральные механизмы, обеспечивающие результативность движения, поскольку моторное обучение требует поддержания и обновления внутренних моделей [34]. Восприятие боли и усталости может интерферировать с постуральным контролем. Так, у пациентов с фибромиалгией и/или с синдромом хронической усталости выявлены проблемы с поддержанием баланса [35, 36]. У пациентов, страдающих от хронической боли и усталости, когнитивные проблемы сочетаются с постуральными дефицитами [35–37]. Такие пациенты часто жалуются на то, что им нужно прилагать больше усилий для выполнения обычных когнитивных задач [38, 39]. Возможные последствия хронической боли и усталости в отношении двигательных функций часто недооцениваются, но учитывать их необходимо. В частности, *E. Peper et al.* и *W.C. Tsai et al.* заметили, что поддержание правильной вертикальной позы с опорой на ноги связано не только со снижением болезненных ощущений в шее, плечах, спине, но также и с улучшением настроения, уверенностью, большей силой, по сравнению со сгорбленной сидячей по-

Таблица 1. Описание исследований, включенных в оценку эффективности стабилометрического биоуправления баланса для коррекции когнитивных и аффективных функций

Источник	<i>RCT/SGT/CCS</i>	Выборка, средний возраст (лет)	Численность групп, человек (женщин)	Измеряемые СТП-показатели (оборудование), сигнал обратной связи	Тип и частота тренировок/реабилитации/тестирования	Оцениваемая психологическая функция	Уровень значимости результатов
Бофанова, 2013 [89]	<i>RCT</i>	Пациенты с ЧМТ: Э – 48 ± 4 и здоровые К – 48 ± 4.8	Э = 40 (0) К = 30 (0)	КЦДС_АР_МЛ, площадь СТП, скорость КЦДС (“МБН-Стабило”), обратная связь от положения ЦД	Стабилотренажер “мыльные пузыри” 2–3 мин, “мишень” 2–3 мин, “стрелок” 2–3 мин, “пчела” 5–7 мин, ежедневно в течение 10 дней	Нейропсихологическое обследование	В группе Э КЦДС МЛ ↓ на 18%, ЦДО АР ↓ на 16% площадь СТП ↓ на 40%, скорость ОЦД ↓ на 22%, чем в группе ЧМТ без СТП тренинга
Tauil, 2021 [78]	Кросс-секционное исследование	Пациенты с рассеянным склерозом с симптоматикой (Э2) и без (Э1). Э1 – 36.5 , Э2 – 35.9	Э = 26 (24) Э1 = 15 (0) Э2 = 11 (2)	Скорость КЦДС (<i>AssiSway Plus</i> , <i>AMTI Inc.</i> , США)	Три попытки по 30 с с перерывом по 60 с между ними	Тревожность и/или депрессия (шкала Бека, Шкала госпитальной тревожности и депрессии (HADS)). Субъективная утомляемость (шкала Борга)	Скорость КЦДС (неустойчивая опора) объясняет 21% вариации по шкале Бека и 24% вариации по госпитальной шкале
Aftanas, 2018 [31]	<i>CCS</i>	20–55	Э = 24 К = 26	Индекс энергопотрат (<i>ST-150</i> (“MEPA”))	Задачи: 1) спокойное поддержание позы в вертикальном положении стоя на стабильной платформе, 2) двойная задача по поддержанию позы и движение пальцами, 3) двойная задача по поддержанию позы и воображению движений пальцами	Депрессия: шкала Гамильтона, шкала Бека, <i>Ruminative Responses Scale</i>	Выполнение конкурентного реального или воображаемого движения (тонкая моторика пальцами рук) при 3Г перераспределит ресурсы внимания и отвлекает от руминации

Таблица 1. Продолжение

Источник	<i>RCT/SGT/CCS</i>	Выборка, средний возраст (лет)	Численность групп, человек (женщин)	Измеряемые СТГ-показатели (оборудование), сигнал обратной связи	Тип и частота тренировок/реабилитации/тестирования	Оцениваемая психологическая функция	Уровень значимости результатов
<i>Mesquita</i> , 2015 [84]	<i>RCT</i>	Пожилые женщины. Э1 – нейромышечного проприоцептивного развития. Э2 – группа пилатеса. К – никаких воздействий	Э1 = 20 Э2 = 20 К = 18	Амплитуда КЦДС во фронтальной и сагитальной плоскостях, средняя скорость КЦДС, площадь КЦДС (<i>electronic baropodometer (S-PLATE)</i>)	Занятия в экспериментальных группах проводились по 50 мин три раза в неделю в течение 4-х нед.	Боль и хроническая усталость	В группе нейромышечного развития (по сравнению с контролем): ↓ общий разброс КЦДС, ↓ площадь КЦДС, ↓ средняя скорость КЦДС, ↑ баллы по тестам <i>functional reach test</i> и <i>TUG test</i> . В группе Пилатеса: ↑ баллы по <i>functional reach test</i> и <i>TUG test</i>
<i>Rasouli</i> , 2018 [42]	<i>CCS</i>	Молодые и среднего возраста женщины с синдромом хронической усталости (СХУ) и фибромиалгией. Э1 – СХУ, 34.0 ± 8.9 , Э2 – фибромиалгия, 38.6 ± 8.0 , К – здоровые, 34.4 ± 7.9	Э1 = 25, Э2 = 25, К = 25	Амплитудные и частотные параметры медленных и быстрых КЦДС (силовая платформа <i>Kistler</i>)	Два задания по 60 с в процессе стояния на твердой платформе: 1 – покой, 2 – покой + выполнение последовательного вычитания 7 из 150	Боль и утомляемость – субъективно по опросникам	У СХУ по сравнению с контролем: ↑ ампл. медленного (в обоих направлениях) и быстрого (только в ML направлении) компонентов КЦДС. У пациентов по сравнению с контролем: ↓ частота КЦДС в обоих направлениях, как в покое, так и при выполнении когнитивного задания, корреляции между утомляемостью и КЦДС, но не с болью

Таблица 1. Продолжение

Источник	<i>RCT/SGT/CCS</i>	Выборка, средний возраст (лет)	Численность групп, человек (женщин)	Измеряемые СТГ-показатели (оборудование), сигнал обратной связи	Тип и частота тренировок/реабилитации/тестирования	Оцениваемая психологическая функция	Уровень значимости результатов
<i>Hassan</i> , 2014 [279]	<i>SGT</i>	Пациенты с болезнью Паркинсона. $\bar{X} = 67 \pm 9$	$\bar{X} = 37$ (13): 1 – снижение апатии ($\bar{X}1 = 17$), 2 – улучшение постурального контроля ($\bar{X}2 = 20$)	Площадь КЦДС платформа (4060-10, <i>Bertec Corp.</i> , <i>Columbus, OH</i>)	Три попытки спокойного стояния по 20 с каждая	Апатия, шкала депрессии Бека	Пациенты с апатией по сравнению с пациентами без апатии: $\uparrow$ общий балл оценки болезни Паркинсона, $\uparrow$ баллов по шкале депрессии Бека, $\uparrow$ площадь КЦДС
<i>Ozgen</i> , 2016 [83]	<i>RCT</i>	Пациенты с рассеянным склерозом	$\bar{X} = 20$, $K = 20$	Индекс падения (от 0 до 100). <i>Tetrax interactive balance system (Sunlight Medical Ltd., Ramat Gan, Израиль)</i>	Программа вестибулярной реабилитации в течение 8 нед.	Качество жизни: <i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i> шкала депрессии Бека	$\uparrow$ Всех оцененных параметров по сравнению с группой контроля (кроме <i>Tandem Romberg</i> с ЗГ и стояние на неустойчивой опоре с ОГ)
<i>Harvey</i> , 2020 [88]	<i>CCS</i>	Здоровые мужчины и женщины, средний возраст 21.9 ± 2.9	$\bar{X} = 13$, $K = 13$	Стабилометрию не проводили	Гаджет <i>UpRight</i> крепится на спину в районе нижних шейных позвонков, обратная связь в виде вибрации при изменении позы (сгорбливании). Носить не менее 15 мин в день на протяжении 4-х нед.	Шкала качества жизни, <i>SF-36 Health Survey</i> (8 шкал)	$\uparrow$ Показателей качества жизни, $\downarrow$ уровня стресса и $\uparrow$ уверенности в себе (на основании самоотчетов)

Таблица 1. Продолжение

Источник	<i>RCT/SGT/CCS</i>	Выборка, средний возраст (лет)	Численность групп, человек (женщин)	Измеряемые СТП-показатели (оборудование), сигнал обратной связи	Тип и частота тренировок/реабилитации/тестирования	Оцениваемая психологическая функция	Уровень значимости результатов
Hebert, 2011 [85]	<i>CCS</i>	Пациенты с рассеянным склерозом. Э – 46.8, К – 42.6. Лист ожидания – 50.2	Э = 12 (9), К = 13 (11), Лист ожидания = 14 (11)	Тест сенсорной организации: поддержание вертикальной позы в 6 различных условиях (показатель – <i>Sensory Organization Test</i> , <i>SOT</i> , %), прибор – <i>The Smart Balance Master System</i>	Фаза воздействия – 6 нед. Фаза отставленного эффекта – 4 нед. Экспериментальная – получала вестибулярную реабилитацию, а контрольная – тренировки на велотренажере и упражнения на растяжку	Синдром хронической усталости – 21- <i>item Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)</i> , шкала депрессии Бека	Экспериментальная группа 6-недельного вестибулярного тренинга: ↑ <i>SOT</i> , ↓ утомляемости, ↑ баланса, ↓ трудностей, связанных с головокружениями по сравнению с группой, выполнявшей только физические упражнения. Изменения сохранялись минимум в течение 4-х нед.
Мельникова, 2018 [90]	<i>RCT</i>	Пациенты с диагнозами спондилоартроз позвоночника, коксартроз, гонартроз. Э – 58.3 ± 14.3 , К – 67.1 ± 9.2	Э = 104, К = 24	Скорость КЦДС площадь КЦДС <i>ML_AR</i> . Стабилотренинг с БОС, аппарат <i>Prokin</i> фирмы <i>TechnoBody</i> (компьютерная игра “Лыжи” № 10)	Все – ЛФК. Пациенты Э стабилотренинг № 10 по 20 мин ежедневно	Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале	В Э группе: ↑ мышечная сила, ↓ интенсивность боли, ↓ ст. отклон. ЦД, ↓ ср. скор. КЦДС, ↓ площадь эллипса, ↓ избыточный периметр

Таблица 1. Окончание

Источник	$RCT/SGT/CCS$	Выборка, средний возраст (лет)	Численность групп, человек (женщин)	Измеряемые СТГ-показатели (оборудование), сигнал обратной связи	Тип и частота тренировок/реабилитации/тестирования	Оцениваемая психологическая функция	Уровень значимости результатов
Кривошей, 2008 [28]	CCS	Здоровые (К) и больные с расстройствами неспецифического спектра (Э). К – 34,9, ЭК – 36,7, ЭА – 31,4, ЭБ – 38,8, ЭВ – 29,2	К = 37 (34), Э = 127, ЭК = 49 (10), ЭА = 27 (6), ЭБ = 22 (13), ЭВ = 29 (21)	Коэффициент Ромберга (QR); скорость КЦДС (V) в мм/с; площадь КЦДС $Stab$, в %. “МБН-СТАБИЛО”	Воздействие по подгруппам: К – , ЭК – без БОС, ЭА – СБ (12 процедур); ЭБ – курс гимнастики “Баланс”, ЭВ – СБ + курс лечебной гимнастики “Баланс”	Шкала Гамильтона для оценки степени выраженности депрессии ($HDRS$), госпитальная шкала тревоги и депрессии ($HADS$)	По окончании лечения в контрольной группе пациентов: ЦД сместился назад, ↑ площадь КЦДС. В группах Э (на уровне тенденции): ↓ площадь СТГ, ↓ депрессии, ↓ тревоги. Сравнение ЭК и ЭА, Б, В; Коэф. Ромберга в ЭА > ЭК. Скор. КЦДС при ЗГ в ЭВ < ЭК. Площадь КЦДС в ЭБ и ЭВ < ЭК. Депрессия в ЭВ < ЭК

Примечание: ЦДС – центр давления стоп. КЦДС – колебания центра давления стоп. ЦТ – центр тяжести. Е – энергия на поддержание равновесия. ЗГ – закрытые глаза. ОГ – открытые глаза. RMS – среднеквадратическое значение спектра колебаний ЦДС-ЦТ. MPF – медиана частоты спектра. СБ – стабилометрическое биоуправление. RCT – рандомизированное контролируемое исследование; SGT – исследование в одной группе; CCS – исследование случай-контроль.

зой, которая кроме болезненных и неприятных телесных ощущений ассоциирована с депрессивным состоянием и негативными эмоциями [40, 41].

В работе *O. Rasouli et al.* эффект от добавления когнитивного задания при поддержании вертикальной позы сравнивали в группах пациентов с хронической усталостью и фибромиалгией, а также в группе здоровых лиц [42]. У пациентов, по сравнению с контролем, оказалась снижена частота КЦДС, что свидетельствует о преобладании непроизвольного компонента в контроле поддержания равновесия. При выполнении конкурирующего когнитивного задания у пациентов было выявлено ухудшение параметров постурального контроля по сравнению со здоровыми: большие значения амплитуд и более низкие частоты КЦДС. При этом отличия от контроля по показателям стабилотрии были выражены больше в группе с хронической усталостью, чем в группе фибромиалгии [42]. Тот факт, что в данном исследовании были выявлены корреляции между утомляемостью и постуральным контролем, но не с болью, говорит о преобладании психологического, а не рефлекторного механизма нарушения постурального контроля при синдроме хронической усталости.

Нарушения внимания. Важным фактором в организации адекватных исходящих моторных команд, в частности, при поддержании баланса, является внимание [43]. Это находит подтверждение в доказанном ухудшении постурального контроля у детей с дефицитом внимания [44]. Роль произвольного внимания в постуральном контроле изучается с помощью моделей “разделения внимания” при добавлении конкурирующего когнитивного задания, например, разговора в процессе ходьбы [45]. Логично предположить, что добавление когнитивного задания в процессе поддержания вертикальной позы будет увеличивать нагрузку по обработке информации в ЦНС [46] и таким образом ослаблять способность контролировать баланс. Такой эффект был продемонстрирован в исследовании пожилых людей с повышенным риском падений (увеличение площади КЦДС при решении конкурирующей когнитивной задачи) [47]. Увеличение затрат энергии на одновременное выполнение двух задач (двигательной и когнитивной) (повышение площади КЦДС и снижение результативности выполнения когнитивной задачи) свидетельствует о том, что ходьба или поддержание постуральной стабильности требуют вовлечения значительных когнитивных ресурсов у пожилых людей в норме [48] и/или при психических расстройствах с ранними симптомами болезни Альцгеймера [49]. Между тем, *B. Kerr et al.* [50] установили, что постуральный контроль нарушался только при решении пространственной задачи, но не при решении задачи на рабочую память. Эти результаты

позволяют предположить, что когнитивная обработка именно пространственных задач зависит от нейронных механизмов вестибулярного звена постурального контроля, но не от неспецифической корковой активации [50]. Результаты нашего исследования больных с большим депрессивным расстройством [31] также показали, что во время выполнения двойной постурально-психомоторной задачи, не связанной с пространственным воображением, улучшился постуральный контроль по показателям энергии, затрачиваемой на поддержание равновесия, а у здоровых затраты энергии не изменились или даже увеличились в случае усложнения задачи. Можно предположить, что при депрессии внимание, необходимое для поддержания равновесия, было сфокусировано на процессе руминации (“зацикливание на негативных мыслях”) вместо контроля позы, а при выполнении несложной когнитивной задачи внимание переключалось на решение этой задачи, и поддержание равновесия осуществлялось автоматически [31]. Мы предполагаем, что такой прием переключения внимания может быть полезным при тренинге поддержания равновесия для преодоления депрессивной руминации.

Аффективные нарушения. Исследования с участием психиатрических пациентов и пациентов с вестибулярным расстройством сообщают о высокой коморбидности вестибулярных дисфункций и симптомов агорафобии [51], панических атак [52], тревожности [53]. Результаты *M.S. Redfern et al.* показывают, что пациенты с тревожными расстройствами, особенно с фобией пространства и движения, более зависимы от зрительной афферентации при сохранении баланса, чем без этой фобии [54]. Эта подгруппа пациентов может быть подвергнута лечению с применением стабилотметрического биоуправления, которое использует визуальные входы в качестве сигнала БОС.

Исследования роли вестибулярной афферентации позволяют выявить, по крайней мере, частично, различные нейрональные механизмы. В работе *C.D. Balaban et al.* предполагается, что область парабрахиального ядра, получающая афферентные входы от вестибулярных рецепторов, содержит клетки, которые реагируют на вращение тела относительно силы тяжести. Парабрахиальное ядро с его реципрокными отношениями с центральным ядром миндалины, инфраламбической корой и гипоталамусом [53] является важным узлом в первичной сети, которая обрабатывает конвергентную вестибулярную, соматическую и висцеральную информацию, чтобы опосредовать создание условий избегания, тревоги и условных реакций страха [55].

Норадренергические и серотонинергические проекции вестибулярных ядер также имеют параллельные связи с путями тревоги. Церулео-ве-

стибулярный путь берет начало в голубом пятне (LC) и обеспечивает регионально специализированный норадренергический вход в вестибулярные ядра, который, вероятно, опосредует эффекты предупреждения и осторожности на чувствительность вестибуло-моторных цепей. Как серотонинергические, так и несеротонинергические пути из дорсального ядра шва также дифференцированно проецируются на вестибулярные ядра, а рецепторы 5-HT (тип 2A) экспрессируются в миндалевидных и корковых мишенях парабрахиального ядра. Предполагается, что путь дорсального ядра шва способствует как компромиссу между моторными и сенсорными (сбор информации) аспектами реакции на собственное движение, так и калибровке чувствительности аффективных реакций к аверсивным аспектам движения [56]. По мнению *F. Mast et al.* описанная нейрофизиологическая модель является синтетической схемой для исследования нейроморфологических и нейрохимических основ коморбидности нарушений равновесия и тревожных расстройств. Пространственные трансформации затрагивают теменные области, репрезентация тела связана с соматосенсорными областями, а аффективные процессы включают островковую и поясную кору, каждая из которых получает вестибулярный сигнал [57]. При определенных обстоятельствах зрительные, вестибулярные и постуральные взаимодействия действуют как сигнал, вызывающий страх, аналогично тому, что происходит при укачивании, который затем может ассоциироваться с определенными стимулами или ситуацией, создавая ассоциацию (например, фобию), или без ассоциирования к конкретному сопутствующему событию (например, панике) [58]. Следуя этому обоснованию, *C.M. Coelho* и *C.D. Balaban* предлагают рассматривать эту подкатегорию тревожных расстройств как вызванную зрительно-вестибулярными нарушениями и страхами в рамках диагностических критериев *DSM-V* [59]. Между тем, несмотря на то, что был установлен широкий спектр различных вестибулярных кортикальных проекционных областей, их функции все еще плохо изучены.

Депрессия. Отдельного рассмотрения заслуживает связь постурального контроля с депрессией, поскольку уже давно было замечено, что большое депрессивное расстройство оказывает негативное влияние на весь организм, а не только на психику. Двигательные симптомы выявлены среди наиболее тяжелых проявлений депрессии, тем не менее, они часто игнорируются как в исследованиях, так и в клинической практике [60]. Несмотря на то, что двигательные нарушения привлекают гораздо меньше внимания при оценке депрессии, они часто являются самостоятельным фактором, независимым от аффективных, когнитивных и нейровегетативных составляющих этого заболе-

вания [61–63]. Существующие оценки двигательных симптомов обычно опираются на субъективное суждение, сформулированное врачами на основе наблюдаемого или вспоминаемого поведения [64, 65]. В некоторых исследованиях начинают применять и более объективные инструменты, такие как *Timed Up and Go Test (TUGT)* или двойные двигательные-когнитивные задачи [66–68].

В настоящее время известны только одиночные исследования, изучающие взаимосвязь между выраженностью депрессии и постуральными нарушениями, измеренными с помощью стабиметрии [30, 31, 69]. Однако такая связь имеет свои нейробиологические обоснования: постуральный контроль, как и регуляция эмоционального состояния, зависит от сложных механизмов сенсомоторной регуляции, в которые вовлечены дофаминергические пути, а также связи базальных ганглиев с префронтальной корой [70], и эти же механизмы имеют значение для развития большого депрессивного расстройства [71]. Кроме того, недавние исследования последствий сидячего образа жизни (т.е. ослабления опорной афферентации) и изоляции в условиях COVID-19 пандемии свидетельствуют о росте депрессивных расстройств, причинами которых могут быть дополняющие друг друга нарушения нейрохимических и постуральных механизмов сенсомоторной интеграции [19, 20].

Болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона также характеризуется сочетанием двигательных и недвигательных нарушений, которые оказывают влияние на качество жизни пациентов. Такие недвигательные симптомы как апатия и депрессия, связаны с двигательными проблемами, в частности с постуральной нестабильностью [72]. Апатия и депрессия имеют четкую анатомическую привязку к мозговым структурам, и обычно проявляются при поражении префронтальных зон коры и поясной извилины [73]. Нейроанатомические основы постуральной нестабильности при болезни Паркинсона менее изучены. Однако все эти проявления (апатия, депрессия и постуральная нестабильность) связаны практическими с теми же нейронными путями, что и депрессия. Это пути, проходящие через базальные ганглии и связанные с дефицитом дофамина. Обычно эти проявления резистентны к терапии L-ДОФА [74, 75]. Другие общие нейромедиаторные пути включают в себя холинэргические и катехоаминэргические волокна [76, 77].

Рассеянный склероз. У пациентов с рассеянным склерозом также сочетаются моторные нарушения с тревожными и депрессивными симптомами. Депрессия развивается примерно у половины пациентов с рассеянным склерозом на определенной стадии их жизни [78]. Согласно Американской Академии Неврологии эффективность

терапии антидепрессантами и/или групповой терапии в лечении депрессии у таких пациентов недостаточна [79]. Мета-анализ, проведенный *I. Ensari et al.*, освещающий эффект от применения физических упражнений при депрессии, показал, что такое воздействие имеет небольшой, но статистически значимый эффект в отношении снижения депрессивных симптомов у пациентов с рассеянным склерозом [80]. Позднее, в результате нескольких обзоров представлены доказательства того, что эффективность нефармакологических методов, направленных на повышение физической активности в реабилитации и предотвращении депрессивных расстройств, не достигает значимого уровня [81, 82].

Доступные исследования показывают, что аффективные и когнитивные расстройства неизменно сопровождаются нарушениями равновесия, осанки и походки, когда они оцениваются с помощью объективных стабилOMETРИЧЕСКИХ методов [30, 31]. Нарушения постурального контроля, возможно, переходят из основного компонента аффективного расстройства (среди молодых людей) в эпифеномен сопутствующего физического и когнитивного снижения (среди пожилых людей).

Таким образом, в литературе в качестве психофизиологических коррелятов нарушений постурального контроля описываются расстройства внимания, пространственной памяти, настроения и других когнитивных и аффективных функций, которые могли бы служить мишенями для стабилOMETРИЧЕСКОГО биоуправления. Среди стабилOMETРИЧЕСКИХ индексов этих психологических функций выделяются скоростные показатели колебаний центра давления стоп в высокочастотных диапазонах как обладающих наибольшей предиктивной силой с возможностью использования их для тренинга когнитивных функций.

На основании представленных данных можно предположить, что тренинг произвольного звена постурального контроля, т.е. выполнение несложных когнитивных или психомоторных задач во время поддержания равновесия, может оказаться целесообразным для преодоления дефицита внимания, психомоторной ретардации и психоэмоциональных нарушений.

Применение стабилOMETРИИ в реабилитации психоэмоциональных расстройств

На основании предыдущего раздела настоящего обзора можно сделать вывод о взаимосвязи стабилOMETРИЧЕСКИХ, психологических и нейробиологических характеристик постурального контроля в норме и при перечисленных выше заболеваниях. Однако, обычно акцент в реабилитации делается на какую-либо одну сферу: моторную

или эмоциональную. Как в отечественной, так и зарубежной литературе описываются различные подходы к постуральной реабилитации. Чаще всего исследуется эффективность комплекса физических упражнений [30, 81–85], а стабилOMETРИЮ применяют в сочетании с другими двигательными тестами только для диагностики имеющихся нарушений.

Известно, что в силу нейрофизиологических принципов организации, технология биоуправления является самым эффективным способом коррекции нарушений регуляции и тренинга оптимального функционирования [21, 86]. Нейрофизиологическая основа процедуры биоуправления связана с антиципацией, которую Бернштейн исторически рассматривал как конструктивный элемент организации любой человеческой деятельности, тесно связанный с планированием или созданием модели, которая может быть использована в будущей реальности [1, 34]. Результат выполнения плана этой активности предявляется пациенту в виде зрительной (значки на экране монитора, анимация), звуковой, проприоцептивной (движение экзоскелета) или даже тактильной обратной связи. Эти сигналы служат стимулом для обучения осознания ощущений корректно исполненной деятельности подобно тому, как происходит двигательное обучение на основе сенсорных коррекций [87]. Цель ментальных тренировок с помощью биоуправления состоит в активации интегративных функций мозга. Как указывалось ранее, психоэмоциональные расстройства — это расстройства сенсомоторной интеграции, а постуральный контроль — это частный случай сенсомоторной интеграции, поэтому в задачу биоуправления для преодоления психоэмоциональных нарушений должен входить тренинг сенсомоторной интеграции при постуральном контроле.

Интересен пример тренировки поддержания вертикальной позы с биологической обратной связью при помощи крепящегося на нижнюю часть шеи датчика наклона головы. Датчик посылает сигнал обратной связи на основе изменения наклона и искривления позвоночника в виде вибрации при сгорбливании и наклоне головы вниз [88]. Авторы отмечают эффективность таких тренировок в отношении качества жизни, снижения стрессовой нагрузки и улучшения настроения в группе здоровых добровольцев, применявших такой гаджет. Важным практическим аспектом его применения может быть удобство и легкость применения в положении сидя, что особенно актуально для тех, кто активно пользуется компьютерами, планшетами, смартфонами и т.п.

Между тем, проведенный литературный поиск, использующий одновременно ключевые слова “депрессия”, “стабилOMETРИЯ” и “био-

Таблица 2. Результаты анализа литературы по ключевым словам: “депрессия”, “стабилометрия” и “биоуправление”

№	Ключевые слова	Количество источников
1	<i>Biofeedback AND Posturography AND Posture control</i>	815
2	<i>Biofeedback AND Posturography AND Balance control</i>	317
3	<i>Major depressive disorder OR MDD</i>	562
4	<i>Combine #1 AND #3</i>	0
5	<i>Combine #2 AND #3</i>	0

управление” не принес ни одного результата (табл. 2).

В отечественных работах активно используют метод стабилометрии не только для диагностики функции баланса, но и для ее коррекции в рамках неврологической реабилитации [28, 89–92], а также с целью повышения результативности в спорте высших достижений [93, 94]. Необходимо отметить, что отечественные авторы крайне редко учитывают психоэмоциональное состояние и особенности когнитивных функций пациентов, для которых применяется тренинг постуральной устойчивости. Зачастую, при подробном описании стабилометрических показателей и применяемых тренажеров, наличие контрольной группы здоровых испытуемых, особенности психологического обследования либо не приводятся вообще, либо описываются как второстепенные (например, некое нейропсихологическое обследование без перечисления тестов и оценки динамики их изменения, как представлено в работе [89], или оценка высших психических функций в работе [90]). Поэтому исследователи указывают на необходимость общих и строгих методологических стандартов для преодоления нехватки хорошо контролируемых исследований и неоднородности электрофизиологических и стабилометрических данных [21].

Например, качественный дизайн, подробное описание методики и результатов есть в работе И.В. Кривошей и др. [28], в которой присутствовало две контрольные группы (здоровых добровольцев и пациентов с неврозами, не получавших никаких воздействий), а также три экспериментальные группы пациентов с неврозами, получавших три разные комбинации реабилитационных мероприятий: проходившие курс стабилометрического биоуправления, получавшие курс лечебной гимнастики “Баланс” по специально разработанной методике, и одновременно проходившие курс стабилотренировок с БОС и курс лечебной гимнастики “Баланс”. В этом исследовании подтверждена эффективность использованных методов коррекции, которые не только приводят к функциональным двигательным изменениям, но и оказывают психотерапевтическое воздействие, снижают ощущение тревоги, уменьшают депрессию, ориентируют на выздоровление. Результаты

клинического тестирования больных подгруппы с курсом БОС по координатам центра давления свидетельствуют о большей эффективности биоуправления, чем обычного тренинга постурального контроля с помощью физических упражнений для улучшения психического состояния [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате анализа отечественных и зарубежных работ, посвященных реабилитации пациентов с нарушениями постурального контроля вследствие текущих или перенесенных заболеваний, можно сказать, что улучшение качественных и количественных показателей функции поддержания позы при помощи стабилометрического биоуправления и/или физических упражнений, направленных на тренинг постурального контроля, сопровождается также и улучшением показателей состояния психоэмоциональной сферы (уменьшении тревожности, депрессии, чувства усталости, уменьшение апатии, снижение оценок болевого синдрома) и в целом повышения качества жизни пациентов. Однако, в тех исследованиях, которые были представлены нами ранее, чаще всего не учитывались или не представлены сведения о факторах, влияющих на эффективность биоуправления любой модальности [21]: изначальный индивидуальный нейроэндофенотип, использование двойных задач для перераспределения внимания, включение реактивных показателей в контур обратной связи, уровень порога для предъявления обратной связи, время задержки предъявления обратной связи, доступная информация о прогрессе и мониторинг. Следовательно, эффективность стабилометрического биоуправления определяется несколькими психофизиологическими механизмами и ситуативными обстоятельствами, которые должны контролироваться и модифицироваться исследователями и профессионалами.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № АААА-А21-121011990039-2) при частичной поддержке РФФИ (проекты № 19-013-00317а и 20-113-50129\20).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бернштейн Н.А. Новые линии развития в физиологии и их соотношение с кибернетикой / Философские вопросы физиологии высшей нервной деятельности и психологии. М.: АН СССР, 1963. С. 299.
2. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности: избр. тр. / АН СССР, Отд-ние физиологии. М.: Наука, 1979. 454 с.
3. Leiva A.M., Martínez M.A., Cristi-Montero C. et al. Sedentary lifestyle is associated with metabolic and cardiovascular risk factors independent of physical activity // Rev. Med. Chil. 2017. V. 145. № 4. P. 458.
4. Arocha Rodulfo J.I. Sedentary lifestyle a disease from xxi century // Clin. Investig. Arterioscler. 2019. V. 31. № 5. P. 233.
5. Amirova L.E., Plehuna A., Rukavishnikov I.V. et al. Sharp Changes in Muscle Tone in Humans Under Simulated Microgravity // Front. Physiol. 2021. V. 12. P. 661922.
6. Mac Giollabhui N., Alloy L.B., Schweren L.J.S., Hartman C.A. Investigating whether a combination of higher CRP and depression is differentially associated with worse executive functioning in a cohort of 43,896 adults // Brain Behav. Immun. 2021. V. 96. P. 127.
7. Rodriguez-Ayllon M., Cadenas-Sánchez C., Estévez-López F. et al. Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis // Sports Med. 2019. V. 49. № 9. P. 1383.
8. Abou Khalil G., Doré-Mazars K., Senot P. et al. Is it better to sit down, stand up or walk when performing memory and arithmetic activities? // Exp. Brain Res. 2020. V. 238. № 11. P. 2487.
9. Hoare E., Milton K., Foster C., Allender S. The associations between sedentary behaviour and mental health among adolescents: a systematic review // Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 2016. V. 13. № 1. P. 108.
10. Bickham D.S., Hsuen Y., Rich M. Media use and depression: exposure, household rules, and symptoms among young adolescents in the USA // Int. J. Public Health. 2015. V. 60. № 2. P. 147.
11. Lee E., Kim Y. Effect of university students' sedentary behavior on stress, anxiety, and depression // Perspect Psychiatr Care. 2019. V. 55. № 2. P. 164.
12. Murri M.B. Instrumental assessment of balance and gait in depression: A systematic review // Psychiatry Res. 2020. V. 284. P. 112687.
13. Goldfield G.S., Murray M., Maras D. et al. Screen time is associated with depressive symptomatology among obese adolescents: a HEARTY study // Eur. J. Pediatr. 2016. V. 175. № 7. P. 909.
14. Collado-Mateo D., Lavín-Pérez A.M., Peñacoba C. et al. Factors Associated with Adherence to Physical Exercise in Patients with Chronic Diseases and Older Adults: An Umbrella Review // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. V. 18. № 4. P. 2023.
15. Kim S., Nussbaum M.A., Madigan M.L. Direct parameterization of postural stability during quiet upright stance: effects of age and altered sensory conditions // J. Biomech. 2008. V. 41. № 2. P. 406.
16. Mehdizadeh S., Van Ooteghem K., Gulka H. et al. A systematic review of center of pressure measures to quantify gait changes in older adults // Exp. Gerontol. 2021. V. 143. P. 111170.
17. Brauer S.G., Woollacott M., Shumway-Cook A. The influence of a concurrent cognitive task on the compensatory stepping response to a perturbation in balance-impaired and healthy elders // Gait Posture. 2002. V. 15. № 1. P. 83.
18. Kvelde T., McVeigh C., Toson B. et al. Depressive symptomatology as a risk factor for falls in older people: Systematic review and meta-analysis // J. Am. Geriatr. Soc. 2013. V. 61. № 5. P. 694.
19. Schuch F.B., Bulzinger R.A., Meyer J. et al. Associations of moderate to vigorous physical activity and sedentary behavior with depressive and anxiety symptoms in self-isolating people during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey in Brazil // Psychiatry Res. 2020. V. 292. P. 113339.
20. Zheng C., Huang W.Y., Sheridan S. et al. COVID-19 Pandemic Brings a Sedentary Lifestyle in Young Adults: A Cross-Sectional and Longitudinal Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. V. 17. № 17. P. 6035.
21. Ros T., Enriquez-Geppert S., Zotev V. et al. Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies (CRED-nf checklist) // Brain. 2020. V. 143. № 6. P. 1674.
22. Brown P., Tan A.C., El-Esawi M.A. et al. Large expert-curated database for benchmarking document similarity detection in biomedical literature search // Database. 2019. V. 2019. P. baz085.
23. Жаворонкова Л.А., Жарикова А.В., Максакова О.А. Интегрирующая роль произвольного позного контроля при реабилитации больных с черепно-мозговой травмой // Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2011. Т. 61. № 1. С. 24.
24. Черникова Л.А., Устинова К.И., Иоффе М.Е. и др. Биоправление по стабилотрамме в клинике нервных болезней // Сибирский научный медицинский журнал. 2004. Т. 24. № 3. С. 85.
25. Шаповаленко Т.В., Сидякина И.В., Лядов К.В., Иванов В.В. Перспективы использования инновационных БОС (биологической обратной связи)-технологий в реабилитации пациентов после инсульта // Вестник восстановительной медицины. 2011. № 3(43). С. 2.
26. Михайлова Л.В. Стабилометрия с использованием биологической обратной связи в медицинской реабилитации пациентов с нарушением мозгового кровообращения // Курортная медицина. 2018. № 4. С. 57.
27. Жутиков Д.Л., Усачёв В.И. Стабилометрическая диагностика атаксий, обусловленных дисфункцией сенсорных входов постуральной системы // Мануальная терапия. 2013. № 3(51). С. 28.
28. Кривошей И.В., Шинаев Н.Н., Скворцов Д.В. и др. Постуральный баланс больных пограничными

- психическими расстройствами и его коррекция методами биологической обратной связи и ЛФК // Российский психиатрический журнал. 2008. № 1. С. 59.
29. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 216 с.
 30. Deschamps T., Sauvaget A., Pichot A. et al. Posture-cognitive dual-tasking: A relevant marker of depression-related psychomotor retardation. An illustration of the positive impact of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder // J. Psychiatr. Res. 2016. V. 83. P. 86.
 31. Aftanas L.I., Bazanova O.M., Novozhilova N.V. Posture-motor and posture-ideomotor dual-tasking: A putative marker of psychomotor retardation and depressive rumination in patients with major depressive disorder // Front. Hum. Neurosci. 2018. V. 12. P. 108.
 32. Ingvar M. Learning mechanisms in pain chronification—teachings from placebo research // PAIN. 2015. V. 156. № 1(4). P. S18.
 33. Oncu J., Basoglu F., Kuran B. A comparison of impact of fatigue on cognitive, physical, and psychosocial status in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. 2013. V. 33. № 12. P. 3031.
 34. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966. С. 39.
 35. Costa I.D., Gamundí A., Miranda J.G. et al. Altered functional performance in patients with fibromyalgia // Front. Hum. Neurosci. 2017. V. 11. P. 14.
 36. Ash-Bernal R., Wall C., Komaroff A.L. et al. Vestibular function test anomalies in patients with chronic fatigue syndrome // Acta Otolaryngol. 1995. V. 115. № 1. P. 9.
 37. Neu D., Mairesse O., Montana X. et al. Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome // Eur. J. Appl. Physiol. 2014. V. 114. № 9. P. 1841.
 38. Capuron L., Welberg L., Heim C. et al. Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome // Neuropsychopharmacology. 2006. V. 31. № 8. P. 1777.
 39. Gelonch O., Garolera M., Valls J. et al. Cognitive complaints in women with fibromyalgia: are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2017. V. 39. № 10. P. 1013.
 40. Peper E., Booiman A., Lin I.M., Harvey R. Increase strength and mood with posture // Biofeedback. 2016. V. 44. № 2. P. 66.
 41. Tsai W.C., Lien H.Y., Liu W.Y. et al. Early and anticipatory postural adjustments in healthy subjects under stable and unstable sitting conditions // J. Electromyogr. Kinesiol. 2018. V. 43. P. 21.
 42. Rasouli O., Fors E.A., Vasseljen O., Stensdotter A.K. A concurrent cognitive task does not perturb quiet standing in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome // Pain Res. Manag. 2018. V. 2018. P. 9014232.
 43. Fraizer E.V., Mitra S. Methodological and interpretive issues in posture-cognition dual-tasking in upright stance // Gait Posture. 2008. V. 27. № 2. P. 271.
 44. Isaac V., Olmedo D., Aboitiz F., Delano P.H. Altered Cervical Vestibular-Evoked Myogenic Potential in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder // Front. Neurol. 2017. V. 8. P. 90.
 45. Beauchet O., Annweiler C., Dubost V. et al. Stops walking when talking: a predictor of falls in older adults? // Eur. J. Neurol. 2009. V. 16. № 7. P. 786.
 46. Slobounov S., Hallett M., Stanhope S., Shibasaki H. Role of cerebral cortex in human postural control: an EEG study // Clin. Neurophysiol. 2005. V. 116. № 2. P. 315.
 47. Kang H.G., Lipsitz L.A. Stiffness control of balance during quiet standing and dual task in older adults: the MOBILIZE Boston Study // J. Neurophysiology. 2010. V. 104. № 6. P. 3510.
 48. Woollacott M., Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research // Gait Posture. 2002. V. 16. № 1. P. 1.
 49. Rapp T., Apouey B.H., Senik C., REAL.FR/DSA group. The impact of institution use on the wellbeing of Alzheimer's disease patients and their caregivers // Soc. Sci. Med. 2018. V. 207. P. 1.
 50. Kerr B., Condon S.M., McDonald L.A. Cognitive spatial processing and the regulation of posture // J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform. 1985. V. 11. № 5. P. 617.
 51. Indovina I., Conti A., Lacquaniti F. et al. Lower Functional Connectivity in Vestibular-Limbic Networks in Individuals with subclinical Agoraphobia // Front. Neurol. 2019. V. 10. P. 874.
 52. Lilienfeld S.O., Jacob R.G., Furman J.M. Vestibular dysfunction followed by panic disorder with agoraphobia // J. Nerv. Ment. Dis. 1989. V. 177. № 11. P. 700.
 53. Balaban C.D. Neural substrates linking balance control and anxiety // Physiol. Behav. 2002. V. 77. № 4–5. P. 469.
 54. Redfern M.S., Furman J.M., Jacob R.G. Visually induced postural sway in anxiety disorders // J. Anxiety Disord. 2007. V. 21. № 5. P. 704.
 55. McCandless C.H., Balaban C.D. Parabrachial nucleus neuronal responses to off-vertical axis rotation in macaques // Exp. Brain Res. 2010. V. 202. № 2. P. 271.
 56. McCall A.A., Miller D.M., Balaban C.D. Integration of vestibular and hindlimb inputs by vestibular nucleus neurons: multisensory influences on postural control // J. Neurophysiol. 2021. V. 125. № 4. P. 1095.
 57. Mast F.W., Preuss N., Hartmann M., Grabherr L. Spatial cognition, body representation and affective processes: the role of vestibular information beyond ocular reflexes and control of posture // Front. Integr. Neurosci. 2014. V. 8. P. 44.
 58. Meehan A., Lewandowski A., Weaver L.K. et al. Prospective study of anxiety, post-traumatic stress and depression on postural control, gait, otolith and visuospatial function in military service members with persistent post-concussive symptoms // Undersea Hyperb. Med. 2019. V. 46. № 3. P. 271.
 59. Coelho C.M., Balaban C.D. Visuo-vestibular contributions to anxiety and fear // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. V. 48. P. 148.
 60. Fried E.I., Nesse R.M. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning // PLoS One. 2014. V. 9. № 2. P. e90311.
 61. Drysdale A.T., Grosenick L., Downar J. et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // Nat. Med. 2017. V. 23. № 1. P. 28.

62. *Rosenström T., Jokela M.* Reconsidering the definition of major depression based on collaborative psychiatric epidemiology surveys // *J. Affect. Disord.* 2017. V. 207. P. 38.
63. *Vrieze E., Demyttenaere K., Bruffaerts R. et al.* Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome // *J. Affect. Disord.* 2014. V. 155. P. 35.
64. *Fried E.I.* The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales // *J. Affect. Disord.* 2017. V. 208. P. 191.
65. *Kendler K.S.* The genealogy of major depression: Symptoms and signs of melancholia from 1880 to 1900 // *Mol. Psychiatry.* 2017. V. 22. № 11. P. 1539.
66. *Bayot M., Dujardin K., Tard C. et al.* The interaction between cognition and motor control: A theoretical framework for dual-task interference effects on posture, gait initiation, gait and turning // *Neurophysiol. Clin.* 2018. V. 48. № 6. P. 361.
67. *Coni A., Mellone S., Colpo M. et al.* A Factor Analysis model of the instrumented Timed Up and Go test for physical capability assessment // *Gait Posture.* 2018. V. 66. P. S11.
68. *Schrijvers D., Hulstijn W., Sabbe B.G.C.* Psychomotor symptoms in depression: A diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool // *J. Affect. Disord.* 2008. V. 109. № 1–2. P. 1.
69. *Doumas M., Smolders C., Brunfaut E. et al.* Dual task performance of working memory and postural control in major depressive disorder // *Neuropsychology.* 2012. V. 26. № 1. P. 110.
70. *Takakusaki K.* Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control // *J. Mov. Disord.* 2017. V. 10. № 1. P. 1.
71. *Walther S., Bernard J.A., Mittal V.A., Shankman S.A.* The utility of an RDoC motor domain to understand psychomotor symptoms in depression // *Psychol. Med.* 2019. V. 49. № 5. P. 212.
72. *Martinez M.P., Rodriguez B.C., Kurtis M.M. et al.* The impact of non-motor symptoms on health related quality of life of patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. № 3. P. 399.
73. *Reijnders J.S., Ehrt U., Lousberg R. et al.* The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. V. 15. № 5. P. 379.
74. *Gallagher D.A., Schrag A.* Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2012. V. 46. № 3. P. 581.
75. *Beuter A., Hernandez R., Rigal R. et al.* Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson's disease // *Can. J. Neurol. Sci.* 2008. V. 35. № 1. P. 65.
76. *Yarnall A., Rochester L., Burn D.J.* The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. № 14. P. 2496.
77. *Grimbergen Y.A., Langston J.W., Roos R.A., Bloem B.R.* Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus // *Expert Rev. Neurother.* 2009. V. 9. № 2. P. 279.
78. *Tauil C.B., Ramari C., DA Silva F.M.* The impact of physical functions on depressive symptoms in people with multiple sclerosis // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2021. V. 79. № 1. C. 44.
79. *Minden S.L., Feinstein A., Kalb R.C. et al.* Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2014. V. 82. № 2. P. 174.
80. *Ensari I., Motl R.W., Pilutti L.A.* Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: results of a meta-analysis // *J. Psychosom. Res.* 2014. V. 76. № 6. P. 465.
81. *Гультяева В.В., Зинченко М.И., Урюмцев Д.Ю. и др.* Физическая нагрузка при лечении депрессии. Физиологические механизмы // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 7. С. 112.
82. *Kandola A., Ashdown-Franks G., Hendrikse J. et al.* Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 107. P. 525.
83. *Ozgen G., Karapolat H., Akkoc Y., Yuceyar N.* Is customized vestibular rehabilitation effective in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2016. V. 52. № 4. P. 466.
84. *de Andrade Mesquita L.S., de Carvalho F.T., Freire L.S. et al.* Effects of two exercise protocols on postural balance of elderly women: a randomized controlled trial // *BMC geriatrics.* 2015. V. 15. P. 61.
85. *Hebert J.R., Corboy J.R., Manago M.M., Schenkman M.* Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial // *Phys. Ther.* 2011. V. 91. № 8. P. 1166.
86. *Sitaram R., Ros T., Stoeckel L. et al.* Closed-loop brain training: the science of neurofeedback // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. V. 18. № 2. P. 86.
87. *Бернштейн Н.А.* Проблема взаимоотношений координации и локализации // *Архив биол. наук.* 1935. Т. 38. № 1. С. 18.
88. *Harvey R.H., Peper E., Mason L., Joy M.* Effect of Posture Feedback Training on Health // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2020. V. 45. № 2. P. 59.
89. *Бофанова Н.С.* Применение стабилметрического метода в диагностике двигательных нарушений и реабилитации пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2013. № 1. С. 118.
90. *Мельникова Е.А., Рудь И.М., Рассулова М.А.* Стабилотренинг с биологической обратной связью в реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата // *Доктор.Ру.* 2019. № 1(156). С. 53.
91. *Кубряк О.В., Гроховский С.С., Исакова Е.В., Котов С.В.* Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты. М.: Маска, 2015. 128 с.

92. *Слива А.С., Войнов И.Д., Слива С.С.* Развитие методов и средств компьютерной стабилографии // Известия ЮФУ. Технические науки. 2010. № 9(110). С. 158.
93. *Напалков Д.А., Ратманова П.О., Коликов М.Б.* Аппаратные методы диагностики и коррекции функционального состояния стрелка. М.: Макс Пресс, 2009. 212 с.
94. *Шиленок В.В.* Воспитание устойчивости в системе “стрелок—оружие—мишень” у юных стрелков-пулевиков на основе оперативных данных стабилометрии // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2019. № 4(170). С. 367.

Stabilometric Biofeedback for Cognitive and Affective Functions Training. Contribution of the Russian Scientific School. Part II

О. М. Bazanova^{a, *}, A. V. Kovaleva^b

^a*Scientific Research Institute of Physiology & Basic Medicine, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^b*Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: bazanovaom@physiol.ru*

The review is the second part of the critical analysis of recent papers of Russian and other authors devoted to the study of the stabilometric parameters in postural control biofeedback training and rehabilitation, associated with psychological functions. The review presents studies of postural control features in chronic pain syndrome, chronic fatigue syndrome, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and depression. The leading role of Russian researchers in the development and application of stabilometric biofeedback in the training of optimal functioning, rehabilitation, and correction of neurological disorders is noted. The stabilometric biofeedback training paradigm for cognitive and affective functions training is proposed.

Keywords: postural control, attention, anxiety, depression, chronic fatigue syndrome, rehabilitation, biofeedback, stabilometry.

УДК 612.821,612.789

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАЧАЛЬНОГО ЭТАПА ОВЛАДЕНИЯ ЧТЕНИЕМ. ЧАСТЬ II

© 2022 г. Е. И. Гальперина^{1, 2, *}, Ж. В. Нагорнова^{1, 2},
Н. В. Шемякина^{1, 2}, А. Н. Корнев^{1, **}

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: galperina-e@yandex.ru

**E-mail: k1949@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.07.2021 г.

После доработки 25.08.2021 г.

Принята к публикации 27.08.2021 г.

Слово — это минимальная семантически значащая единица речи. На начальной стадии овладения чтением распознавание слов происходит преимущественно на сублексическом уровне. Данный обзор является продолжением первой части, в которой рассматривались психофизиологические механизмы звукобуквенной ассоциации, формирование сенситивности к шрифтам на начальном этапе овладения навыком чтения. Во второй части обзора описываются исследования механизмов восприятия целых слов в сопоставлении с псевдословами или цепочкой псевдошрифтов. Обсуждаются этапы формирования у детей сублексических механизмов чтения: рекодирования и декодирования, описываются физиологические корреляты процессов селективности и сенситивности к шрифтам и печатным словам. В обзор включены психофизиологические исследования с использованием методов: связанных с событиями потенциалов, функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитоэнцефалографии — ССП-, фМРТ- и МЭГ-исследования структурно-функционального обеспечения чтения у детей 4–10 лет.

Ключевые слова: чтение, нейрофизиология, психолингвистика, ССП, фМРТ, рекодирование, декодирование, дети, начальный этап усвоения чтения, слова, псевдослова, псевдошрифты.

DOI: 10.31857/S0131164622030067

Усвоение чтения слов

Как в человеческой культуре, так и в процессе освоения грамоты центральное положение занимает слово. Слово — это минимальная семантически значащая единица речи. При освоении устной речи и в ходе спонтанного овладения чтением ребенок, в первую очередь, запоминает сегменты речи (устной или письменной), которые прямо соотносятся с предметами или явлениями окружающего мира. В освоении грамоты это соответствует стадии т.н. логографического чтения [1], когда дети, еще не зная алфавита, запоминают некоторое количество часто встречающихся в их опыте слов, соотносящихся с понятной им семантикой. Это своеобразное синтетическое “чтение” преимущественно однословных текстовых конструкций. На этапе освоения ребенком алфавита продолжительностью от нескольких месяцев до 1–2 лет [2], ребенок опирается при чтении в основном на рекодирование. При этом распозна-

вание слов обычно происходит на сублексическом уровне. Одномоментно он распознает каждую букву, соотнося ее с релевантным звуком/фонемой/аллофоном, а потом, интегрируя ряд полученных фонологических продуктов осуществляет синтез фонологического слова (или неслова, в экспериментальной ситуации). Как показали материалы исследований русскоговорящих детей, позже оперативной единицей чтения (ОпЕЧ) становится слог (как на уровне зрительного распознавания, так и в соотношении с фонологией) [3, 4]. Это соответствует этапу орфографического чтения по U. Frith [1] или синтетического чтения по Т.Г. Егорову [5]. На этом этапе происходит укрупнение доминирующих у ребенка ОпЕЧ: отдельные буквы → слоги типа СГ/ГС → слоги типа ССГ → слоги типа СГС → слоги типа ССГС [3, 4]. Спустя еще некоторое время дети приобретают способность узнавать короткие знакомые слова целостно, синтетически. В указанных переходах и смене ОпЕЧ принципиально важной яв-

ляется автоматизация навыков, соответствующих каждой этапной ОпЕЧ, т.е. группе слогов этой степени комплексности.

Исследования механизмов чтения в психологии, психолингвистике и психофизиологии привели к появлению моделей декодирования — описательных или объясняющих [3, 6–8]. Большинство из них были выработаны на материале английского языка, т.е. в них учитывается наличие орфографически регулярных и нерегулярных слов и акцент делается на прочтении односложных слов [9].

При всем разнообразии предложенных когнитивных моделей в большинстве из них фигурируют два главных механизма декодирования: 1) графическое слово → рекодирование → фонологическое слово → лексический доступ, и 2) графическое слово → лексический доступ [10, 11]. Последний называют механизмом прямого доступа, т.е. непосредственного соотнесения графического/орфографического слова с его значением, что происходит с высокочастотными печатными словами, которые читающий помнит. Подобные модели были названы моделями двух маршрутов [12, 13]. Непрямой маршрут предполагает мысленное озвучивание читаемого слова, воссоздание его фонологической формы. Относительно прямого, более короткого маршрута первоначально предполагалось, что в памяти хранятся зрительные образы графических слов и их значений. В более поздних версиях этих моделей предполагается, что в памяти хранятся орфографические инварианты, концепты, с которыми ассоциированы их значения [10, 14].

В сравнительно немногочисленных нейрокогнитивных исследованиях формирования церебрального обеспечения в процессе усвоения навыка чтения слов были обнаружены изменения мозговой активности (интенсивности и топографии *BOLD*-сигнала). Как и в исследованиях усвоения звукобуквенных ассоциаций, эти изменения описываются двояко: 1) как показатели роста сенситивности (*coarse tuning*) мозговых структур к восприятию слов по сравнению со случайным рядом букв (*letter string*) или 2) как показатели селективности реакций на слова по сравнению с квазисловами или несловами (*fine tuning*) [15]. По мнению исследователей, сенситивность в реакциях мозга на печатные слова формируется очень рано и быстро достигает уровня взрослых, а селективность, напротив, формируется медленно и приближается к уровню взрослых лишь после 10 лет [16] и даже к 14 годам [17].

Исследования, проведенные в блоковой парадигме фМРТ

В лонгитюдном исследовании [18] у детей 6 лет тестировали активность области зрительного распознавания слов (*VWFA*) в ответ на изображения домов, объектов, лиц, тел, чисел и слов 7 раз на протяжении года: до начала обучения и во время обучения в 1 классе. Достоверное превышение активности на слова по сравнению с цифрами у детей появилось лишь в третьем и четвертом повторениях (т.е. на 2–4 месяце обучения в школе) в префронтальной и височной коре левого полушария. Было замечено, что в ходе обучения на слова у детей начинали реагировать новые участки коры, ранее слабо специализированные, расположенные рядом с областью, ответственной за восприятие лиц.

S. Brem et al. [19] исследовали детей с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) до и после тренировочных занятий (3–4 часа) с помощью компьютерной игровой программы Графогейм, стимулирующей освоение звукобуквенных ассоциаций. До тренировки предъявление слов и цепочек псевдошрифтов вызывали повышение мозговой активности билатерально, но преимущественно в вентральной части задней височно-затылочной области. После короткой тренировки произошло увеличение активности (при анализе всего мозга) в задней части левой фузиформной извилины, правой нижней височной извилине и клине.

В исследовании *M. Ben-Shachar et al.* [20] было выяснено, что у детей 6.5 лет в процессе овладения чтением возрастает сенситивность к письменным словам, что проявляется в активности в задней части левой височно-затылочной борозды рядом с *VWFA*. Статистический анализ показал, что уровень сенситивности к словам достоверно коррелирует с успешностью глобального чтения слов (*sight word reading*).

В лонгитюдном исследовании *H. Li et al.* [21] у детей 5–6 лет при решении задачи “подбор парных слов”, которые предъявлялись последовательно (*word matching task*) была зарегистрирована активность (контраст — фиксация на кресте) во фронтальной области билатерально, верхней теменной области билатерально, левой нижней теменной дольке и обоих полушариях мозжечка. Корреляционный анализ показал, что левые дольки VII и VIII отрицательно коррелируют с уровнем навыков чтения в момент исследования, а правая долька VIII положительно связана с уровнем навыков чтения через 1 год.

Исследования фМРТ по протоколу вызванных ответов

В фМРТ-исследовании *K. Chyl et al.* [22] с использованием протокола связанных с событиями потенциалов (ССП-протокола) сравнивали мозговую активность в ответ на предъявление слов у дошкольников (возраст 79 мес.) и первоклассников (81 мес.). У дошкольников, находящихся на добукварном этапе, уровень активации не различался в словах и цепочках символов: была отмечена активность только в левой хвостатой и медиальной затылочно-височной извилине. У начинающих читателей имплицитное чтение слов вызывало вовлечение высших отделов мозга, связанных с обработкой языковых структур (т.е. это был эффект сенситивности, контраст слова > цепочек символов): в *IFG* (нижней лобной извилине), прецентральных и постцентральных извилинах. Большая вовлеченность этих структур (в частности *IFG*), была связана с фонологическим рекодированием во время чтения [23] и, по мнению авторов, высшими формами (*top-down*) когнитивного контроля, связанного с чтением [24].

Процесс освоения чтения подразумевает взаимодействие подсистем распознавания устной речи и подсистем распознавания визуальных структур. В серии фМРТ-исследований с использованием SSP-протокола [25, 26] были выявлены некоторые церебральные корреляты такого взаимодействия (*print-speech coactivation*). Детям 8.5 лет предлагалась задача соотнесения парных бимодальных стимулов (картинка — устное слово/письменное слово) с оценкой их конгруентности. Достоверный уровень коактивации речевых и визуальных подсистем мозга при чтении слов в таких структурах, как нижние лобные извилины билатерально, левая нижнетеменная кора и фузиформная извилина, оказался надежным предиктором сформированности навыков чтения, оцененных у тех же детей через 2 года [25].

В МЭГ-исследовании детей 7–8 лет авторам удалось зарегистрировать временные и топические характеристики активности мозга, связанные с обработкой неспецифических и специфических характеристик зрительно предъявленных слов [27]. Раньше по времени начиналась обработка неспецифических характеристик слов с локализацией активности в затылочной коре, далее следовала активность, связанная со специфическими характеристиками шрифта в левой височно-затылочной коре, и следом повышалась активность в височной коре. Аналогичные результаты были получены и у взрослых [28], но сравнение показало, что у детей отмечалось значительное запаздывание временных характеристик, возрастающее от затылочной в направлении к височно-затылочной и височной коре. По мнению *A. Tarkiainen et al.* [28], полученные ре-

зультаты отражают незрелость у детей нейронных структур, участвующих в переходе от визуального анализа низкого уровня к высшим его формам, участвующим в восприятии письменных слов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что на ранней стадии освоения чтения у детей активность вентральной части левой височно-затылочной извилины возрастает по мере накопления опыта и совершенствования навыка [19, 29] и рост активности коррелирует с совершенствованием распознавания слов при чтении [20]. Однако у лиц с высоким уровнем читательских навыков активность той же зоны убывает с ростом знакомости с предъявляемыми стимулами и орфографией [30, 31]. То же относится и к словам с большей лексической частотностью [30]. Связь характера активности вентральной части левой теменно-височной коры и роста читательского опыта показана во многих исследованиях, но ее интерпретация остается дискуссионной.

Одно из объяснений вышеприведенных данных заключается в том, что в ходе обучения ребенка чтению фузиформная кора левого полушария, ее средняя часть, становится избирательно более чувствительной к знакомым орфографическим структурам [18, 32]. Некоторые ученые в своих выводах идут дальше и предполагают, что эффекты знакомости орфографической, фонологической и семантической проявляются у детей независимо друг от друга [30]. Исследователи признают, что эта мозговая структура специализирована относительно целостной обработки орфографической структуры целого слова (как лексемы) [30, 33–35].

Эффект повышения сенситивности в ходе обучения показан в ряде работ с использованием сочетания методов SSP и фМРТ в группе *S. Brem et al.* [19]. Так, в исследовании, проведенном на 32 нечитающих дошкольниках 6 лет, было показано, что в процессе тренировки соотнесения зрительно предъявленных и услышанных слов, в задних затылочно-височных отделах коры повышается амплитуда раннего компонента N1, а также изменяется *BOLD*-сигнал на предъявление слов по сравнению с предъявлением псевдошрифтов [19]. Аналогично, после экспериментального обучения искусственному алфавиту (для контроля читательского индивидуального опыта испытуемых) значительно возросла сенситивность фузиформной и нижней височной извилин билатерально и области клина [19].

ЭЭГ-исследования с SSP-протоколом

В исследованиях электрической активности мозга так же, как и в фМРТ-исследованиях, были обнаружены маркеры настройки мозговых структур к восприятию слов. Они выражаются в волно-

Таблица 1. Результаты фМРТ и МЭГ-исследований формирования навыков чтения слов на ранних этапах

Источник	Возрастной состав испытуемых	Виды стимулов	Задание	Используемые контрасты	Обнаруженные эффекты
<i>Sentanni et al.</i> , 2017 [17]	Дети с нормальным развитием: 7–14 лет (средний возраст 10.27 ± 1.78). Взрослые (22.34 ± 3.26 лет)	Точечные рисунки слов (существительные, 3–8 букв); лиц; объектов; случайные линии (зрительный шум)	Нажимать на кнопку, если предъявленный стимул зеленого цвета	Контрасты: “Слова” vs “Лица”; “Слова” vs “Объекты”	В контрасте на сенситивность (слова > лица) нет различий между детьми и взрослыми в активации области зрительных образов слов. В контрасте на специфичность (слова > объекты) выявлено наличие специфичности у взрослых и отсутствие у детей
<i>Preston et al.</i> , 2016 [25]	Дети, $n = 68$, 6–10 лет при первом наблюдении. T1: 8.5 ± 1.2 лет. T2: 10.5 ± 1.3 лет	Слова (написанные и произнесенные); псевдослова (написанные и произнесенные)	Задание на идентификацию изображения, 20% совпадающих проб, 80% несовпадающих проб	Анализ коактивации на предъявление печатного и речевого стимула	Данные о коактивации на предъявление печатного и устного стимула лучше предсказывают навыки чтения (через 2 года), чем только печатного/устного стимула. Эффекты коактивации наблюдались в нижней лобной извилине билатерально, левой нижней теменной коре и веретенообразной извилине
<i>Parvainen et al.</i> , 2006 [27]	МЭГ-исследование. Дети с нормальным развитием 7.2–8 лет, $n = 18$ (8 м/10 д)	Слова из 4-х букв; три уровня зашумленности изображения; последовательности неязыковых символов без зашумления; целевая последовательность (содержит контурные изображения животных)	Нажимать на кнопку, если предъявляется целевая последовательность символов (содержащая изображения животных)	“Слова (незашумленные)” vs “Символы”; “Слова (незашумленные)” vs “Слова (зашумленные)”	Активация, отражающая неспецифический визуальный анализ, у детей (как и у взрослых) локализована в затылочной коре (90–360 мс (медиана 140 мс)). Сенситивная к последовательности букв активация наблюдается позже в левой затылочно-височной коре (135–280 мс (медиана 205 мс)) и, далее, в височной коре (257–630 мс (медиана 465 мс)). Выраженность сенситивной к последовательности букв активации в затылочно-височной коре (выявлена у 10 детей из 18) коррелирует с фонологическими навыками

Таблица 1. Продолжение

Источник	Возрастной состав испытуемых	Виды стимулов	Задание	Использованные контрасты	Обнаруженные эффекты
<i>Dehaene-Lambert et al., 2018 [18]</i>	Дети с нормальным развитием от 5 лет 7 мес. до 6 лет 7 мес. (средний возраст 6.2 лет). 6 наблюдений через 2 мес. в течение учебного года. 8 детей – седьмая сессия (через год после 6-й)	Изображения: дома; объекты; лица; тела; слова (4 буквы); числа (4 цифры); зрительный шум (высокочастотный и низкочастотный растр)	Нажимать на кнопку, если появляется изображение рисованного персонажа (Уолли)	“Дома” vs “Отдых”; “Объекты” vs “Отдых”; “Лица” vs “Отдых”; “Тела” vs “Отдых”; vs “Отдых”; “Слова (4 буквы)” vs “Отдых”; “Числа (4 цифры)” vs “Отдых”; vs “Отдых”; “Зрительный шум” vs “Отдых”	С развитием навыка чтения в области зрительных образов слов на предъявление слов начинают реагировать участки, которые были “слабо специализированы” для восприятия объектов и расположены близко к зонам распознавания лиц (но не идентичны им). Данные области сохраняют реакцию и на объекты, но в большей степени начинают активироваться при предъявлении слов (что дополняет первоначальную <i>recycling</i> гипотезу)
<i>Brem, 2010 [19]</i>	Дети 6.5 ± 0.3 лет, исследования до и после тренинга на соотнесение графем и фонем	Слова (аудиально, визуально); псевдошрифты	Задача на определение модальности (аудиальная, визуальная) предъявленного стимула	“Слова” vs “Псевдошрифт”	После тренировки соотнесения графем и фонем увеличивается активность в контрасте “слова” > “ложный шрифт” в веретенообразной извилине и клине ЛП, а также в веретенообразной, нижней височной извилине и клине ПП
<i>Ben-Shachar et al., 2011 [20]</i>	Дети 7–12 лет, 4 ежегодных наблюдений	Слова (4 буквы, существительные); 4 уровня видимости, с зашумлением; фиксация взора (зрительный шум)	Определять цвет центральной метки (имплицитное чтение)	“Слова” vs “Зрительный шум”	Увеличение сенситивности к предъявлению слов в левой затылочно-височной борозде, коррелированное с увеличением беглости чтения отдельных слов

Таблица 1. Окончание

Источник	Возрастной состав испытуемых	Виды стимулов	Задание	Использованные контрасты	Обнаруженные эффекты
<i>Chyl et al.</i> , 2018 [22]	Дети от 5.51 до 8.06 лет (средний возраст 6.9 ± 0.55): — дошкольники, — ученики 1-го класса	Графические слова; произнесенные слова; графические последовательности символов; преобразованные синтетизатором речи слова (с минимумом фонетического содержания)	Инструкция — “Обратить внимание на стимулы”. Нет специального задания	“Слова” vs “Отдых”; “Слова” vs “Символы”; “Слова” vs “Символы”; Коактивация (графические и произнесенные) vs “Отдых”	Активация в контрасте “слова” vs “символы” в верхней височной, нижней лобной и веретенообразной извилинах ЛП коррелирует с навыками чтения. Аудиовизуальная коактивация при предъявлении слов наблюдается только в обучающейся чтению группе детей. Данная коактивация в левой верхней височной извилине коррелирует с навыками чтения
<i>Pugh et al.</i> , 2013 [26]	Дети 5.47–8.89 лет (средний возраст 7.7 лет)	Односложные слова (аудиально, визуально); односложные псевдослова (аудиально, визуально)	Соотнести целевое изображение с представляемыми на слух или зрительно словами	“Слова (аудиально, визуально)” vs “фон”; “Псевдослова (аудиально, визуально)” vs “фон”	Активация при восприятии печатного текста в височных и височно-затылочных областях ЛП, так же как в нижней лобной извилине и системе зрительного внимания коррелировала с показателями чтения. Активация при восприятии устных слов, коррелирующая с навыками чтения, наблюдалась в нижней лобной извилине и предклинье ЛП
<i>Li et al.</i> , 2021 [21]	Дети T1: 5.6–6.6 лет (средний возраст 5.8 лет), дошкольники. T2: 6.5–7.5 лет (средний возраст 7.1 лет)	Простые частотные слова; фиксация взгляда	Зрительное соотнесение слов	“Слова” vs “Фиксация”	Наблюдается активация мозжечка — билатерально при восприятии печатных слов. Активация в VII и VIII долях ЛП отрицательно коррелировала с текущими показателями чтения. Активация в VII и VIII долях правого полушария положительно коррелировала с показателями чтения, наблюдаемыми через год обучения

Примечание: фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография, МЭГ — магнитоэнцефалография. ЛП — левое полушарие, ПП — правое полушарие.

вых компонентах N1 и P2, чувствительных к восприятию букв и слов, которые обычно регистрируются в височно-затылочных отделах мозга [36]. Подобно фМРТ-исследованиям, были обнаружены явления сенситивности, грубой настройки (*coarse tuning*) и тонкой настройки, селективности (*fine tuning*) [36–38]. Полагают, что тонкая настройка формируется позже, чем грубая. Так, по мнению *M.I. Posner* [39], даже в 10-летнем возрасте т.н. процессы тонкой настройки (*fine tuning*) еще недостаточно сформированы. По данным *J. Zhao et al.* [15], у детей 8 лет с высоким и низким уровнем показателей чтения псевдослов были обнаружены признаки тонкой настройки (т.е. селективности) мозговых структур при предъявлении слов. Однако другие авторы отмечают значительную индивидуальную вариативность: сенситивность ССП к печатному шрифту обнаруживалась лишь у 57% первоклассников [40].

В ЭЭГ-исследовании *A.K. Eberhard-Moscicka et al.* [41] у детей 7–8 лет были обнаружены признаки селективности в реакции мозга (компонент N1 ССП) на чтение слов по сравнению с псевдословами. Было показано, что к концу первого года обучения у 90% учащихся (средний возраст 7.6 лет) амплитуда компонента N1 в затылочно-височных областях коры выше на предъявляемые слова по сравнению с символами. Авторы утверждают, что грубая настройка чувствительности к шрифту, т.н. *coarse print tuning*, уже сформирована к концу первого года обучения, тогда как *Lexicality-effect*, определяемый как разница амплитуд при сравнении слов и псевдослов, в этом возрасте еще не выражен.

U. Maurer et al. [37, 42] провели серию ЭЭГ-исследований с детьми дошкольного возраста, учениками 2 класса и взрослыми. Сравнивали параметры ССП на предъявление слов, неслов и ряда букв (*letter string*). У дошкольников ССП на слова не имели достоверных отличий от ряда букв и неслов, в то время как у учеников 2 класса такие различия были обнаружены по компоненту N1: амплитуда N1 компонента ССП на слова имела большую амплитуду, чем на ряд букв (эффект сенситивности) и псевдослова (лексический эффект, т.е. селективность). Однако селективность по амплитуде была значительно слабее выражена, чем сенситивность. Кроме количественных характеристик амплитуды возрастные различия проявлялись и в топографии распределения мощности потенциалов в разных отделах мозга, что свидетельствует, по мнению авторов, об изменениях нейросетей в процессе обучения чтению. Авторы отмечают, что N1-эффект следовал у здоровых детей нелинейной кривой развития: он увеличивался между дошкольным возрастом и 2 классом [43] и редуцировался в диапазоне между 2 и 5 классом. Так называемый лексический эффект (различия слово/псевдослово) по N1

компоненту не обнаруживался у взрослых, т.е. ранний зрительный компонент нелинейно (следя перевернутой U-образной кривой) менялся с возрастом и ростом читательского опыта. Такой характер зависимости этого компонента от опыта подтверждается более поздними работами [44, 45].

В ЭЭГ-исследовании, выполненном на группах учащихся 3 класса с дислексией и без проблем чтения [46], регистрировали ССП на слова (длинные и короткие) и серии небуквенных символов (длинные и короткие). У испытуемых обеих групп были обнаружены признаки сенситивности, выражавшиеся в волновом компоненте P1 (пик 127 мс) на предъявление слов (особенно длинных), в теменно-затылочных областях, более выраженные в левом полушарии по сравнению с ССП на ряды символов.

Появление компонента N1 в онтогенезе связывают с обучением грамоте — чувствительность этого компонента к шрифту отсутствует у нечитающих детей и довольно быстро появляется в процессе обучения чтению [19, 43, 47, 48], даже после короткой тренировки ассоциации графем и фоном [19, 48] и снижена у дислексиков [44, 46, 47, 49, 50]. Чувствительность компонента N1 к различиям реальных и псевдошрифтов выявляется как у детей с дислексией, так и у детей контрольной группы [47, 51] — амплитуда на предъявление реального шрифта выше, однако эффект больше выражен у детей без проблем чтения. Дефинитивного уровня, характерного для взрослых, паттерн N1 достигает довольно поздно в школьном обучении, в подростковом периоде [36, 49]. *M.I. Posner et al.* [39] показали, что амплитуда N170 отличается при предъявлении слов и последовательностей согласных в возрасте 10 лет, и не отличается в 4 и 7 лет.

Сходное физиологическое значение приписывают также положительному компоненту P1 (50–150 мс) [42, 47, 52]. Чувствительность компонента P1 к шрифту выражается в его сниженной, по сравнению с символами, амплитуде [42, 47], эффект не наблюдается у дошкольников [42], проявляется только после начала обучения чтению, хуже выражен у детей с дислексией [42, 47, 53]. *B. Milivojevic* [54] полагает, что компонент P1 отражает низкоуровневые процессы зрительной обработки, тогда как N170 (N1) связан с процессами категоризации/классификации.

Компонент P2, локализуемый в задних областях коры, не часто упоминается как специфический для обработки зрительных слов, например [55], в основном, в аспекте зрительного компонента декодирования. Упоминается, что у взрослых компонент P2 более чувствителен к ситуации затрудненного или невозможного распознавания зрительных стимулов (неправильные слова, цепочки символов, псевдошрифты), вызывая уве-

личение амплитуды сравнительно с обычными словами [56]. У детей в классической работе *P.J. Holcomb et al.* [57] показаны более ранние и меньшие по амплитуде компоненты P2 в ситуации неконгруэнтных окончаний слов по сравнению с конгруэнтными. В работе *G. Fraga-González et al.* [46] P2 волновой компонент (пик 341 мс) показал небольшое увеличение позитивности и сокращение латентности на слова по сравнению с цепочками символов. У детей 3–5 класса данный компонент имел большую амплитуду на псевдошрифты, чем на цепочки букв, отражая процессы грубой настройки, как показано в работе *D. Coch et al.* [36].

Компонент N300 впервые описан у взрослых, имеет пик от 300 до 350 мс (N300), регистрируется при выполнении заданий, требующих сопоставления орфографических и фонологических представлений, например, совпадение предъявляемых слов по ритму [58–60]. У взрослых он представлен в лобных, височно-теменных областях в основном левого полушария [58]. По сравнению со взрослыми, у детей пик отстает по времени примерно на 100 мс [60]. Топография данного компонента у детей примерно соотносится с таковой у взрослых, однако имеет особенности у дислексиков по сравнению с контрольной группой: при сопоставлении фонологической и орфографической информации у детей с дислексией выявляется более билатеральное распределение данного компонента, тогда как у сверстников контрольной группы — больше в лобно-височных отделах левого полушария [61]. Степень левосторонней латерализации компонента положительно коррелирует со скоростью чтения. Особенности компонента N320 у детей с дислексией показаны также при сопоставлении заданий на чтение псевдослов и бессмысленных наборов согласных: амплитуда N320 для согласных больше, чем для псевдослов, как у дислексиков, так и у детей с нормой чтения, однако у последних эффект выражен сильнее [49].

Детали описанных выше работ приводятся в табл. 1 и 2.

По мнению *S. Dehaene* [62], освоение новых для головного мозга функций (ранее не востребованных в естественной среде обитания) предполагает использование тех структур мозга, функциональная специализация которых близка природе новых задач. Наглядным примером такой структуры может быть фузиформная извилина, которая первично функционально связана с распознаванием графических изображений и лиц, но в процессе обучения чтению принимает на себя новую функцию — распознавание и запоминание орфографического образа слов [62, 63]. По мнению *A.C. Vogel* [64], функциональная роль этой области мозга связана, по меньшей мере, с

двумя обстоятельствами. Одно из них — это функциональные возможности определенных структур мозга. Эксперименты показали, что нижняя височно-затылочная область функционально способна обрабатывать сложные комплексы графических изображений: не только буквы, но и псевдошрифты. Второе — это то, что *WFA* имеет богатые функциональные связи с дорзальной сетью внимания (*attention dorsal stream*), функционально связанной с пространственной организацией внимания, и другими структурами, участвующими в когнитивном контроле.

Новые научные данные, полученные в исследованиях мозговой организации начального этапа освоения чтения, позволяют сделать некоторые предварительные обобщения. Их можно свести в две категории: 1) закономерности динамики сенситивности мозговых структур в процессе роста грамотности и опыта знакомства с письменными текстами в первые 3 года обучения и 2) особенности топографии зон активности мозга при восприятии печатных слов. В реакции мозга на буквы знакомого алфавита (одиночные или в цепочке) отмечаются как признаки сенситивности, так и селективности, в то время как при восприятии слов результаты различаются в зависимости от метода исследования. Факты, полученные в фМРТ-исследованиях, подтверждают лишь явления сенситивности при восприятии слов [16, 20–22]. ЭЭГ-исследования указывают как на сенситивность [19, 37, 43], так и на селективность [15].

По мнению ученых, становление процесса специализации мозга на распознавание письма является весьма продолжительным. В то время как специализация на лица в правом полушарии начинает проявляться уже в возрасте 4 мес. [65, 66], специализация левой задней зрительной зоны занимает не менее 10 лет, на протяжении которых практический опыт формирует эффективный механизм чтения, полагают *C. Spironelli* и *A. Angrilli* [60].

В психофизиологии чтения важный вопрос остается предметом дискуссий: существует ли каузальная связь между физиологическими процессами созревания церебральных структур, связей между ними с одной стороны и формированием навыков чтения, опытом чтения (*print exposure*) — с другой. Результаты исследований, приведенные в обзоре, пока не дают возможности однозначно ответить на этот вопрос. Большинство исследований указывают на влияние читательского опыта, обучения на изменения в мозговой активности, вызванные предъявлением стимулов. Многие исследователи согласны в оценке эффектов сенситивности и селективности в височно-затылочной коре и фузиформной извилине в ответ на имплицитное и эксплицитное чтение и роли опыта и освоенности навыков чтения. Однако остается

Таблица 2. Результаты ССП-исследований формирования навыков чтения слов на ранних этапах

Источник	Возрастной состав	Задания (тест, сравнения)	Стимулы	Компоненты ССП	Локализация	Эффекты результаты
<i>Hasko et al.</i> , 2012 [61]	1. Дети контрольной группы: 9.5 ± 0.31 лет. 2. Дети с дислексией, 10.95 ± 0.31 лет	Соотнесение визуально и ауди- ально предъявленных слов (P-O) и двух последовательно визуально предъяв- ленных слов (O-O)	Слова, выровнен- ные по параметрам длины, частности, частоты битрамм, числу орфографиче- ских соседей	N300	Лобно-височная область ЛП у группы контроля, билатерально у детей с дислексией	Амплитуда N300 выше при выполнении фонетико- орфографического (P-O) сопоставления по срав- нению с орфо-орфографиче- ским сопоставлением (O-O). Топографическое распределение отличается между группами
<i>Fraga- González et al.</i> , 2014 [46]	1. Дети контрольной группы: 8.78 ± 0.35 лет. 2. Дети с дислексией 8.97 ± 0.39 лет	Нажатие при повторении стимула	Цепочки из слов (двусложные слова раннего онтогенеза). Цепочки из симво- лов: короткие (4–5 символов), длинные (6–7 символов)	P1 (пик 127 мс). N1 (пик 223 мс). P2 (пик 340 мс)	Височно-темен- ные, теменно- затылочные области ЛП (TP_7 , P_9 , P_7 , P_5 , PO_7 , PO_3 , O_1)	P1 амплитуда выше и латентность меньше для слов по сравнению с символами. У нормально читающих амплитуда при восприятии коротких символьных цепочек выше, чем длинных, у дислексиков нет такого эффекта. N1 амплитуда выше и латентность короче для слов по сравнению с символами, у длинных цепочек больше, чем у корот- ких. Эффект выше в группе контроля. P2 – небольшое увеличение латентности и укорочение латентности на слова по сравнению с цепочками символов

Таблица 2. Продолжение

Источник	Возрастной состав	Задания (тест, сравнения)	Стимулы	Компоненты ССП	Локализация	Эффекты результаты
<i>Araújo et al.</i> , 2012 [48]	1. Дети контрольной группы: 10.6 ± 1.7 лет. 2. Дети с дислексией: 10.7 ± 1.6 лет	Нажатие при повторении стимула	Слова (1–2 слога, 3–5 букв) с низкой и высокой частотностью; псевдослова; наборы согласных букв; наборы символов	P1 (110–160 мс). N1 (180–260 мс). N320 (290–360 мс)	Теменные области	Амплитуда P1 для согласных меньше, чем для символов, только у группы контроля. Амплитуда N1 для согласных больше, чем для символов, только у группы контроля. Амплитуда N320 для согласных больше, чем для псевдослов у обеих групп
<i>Eberhard-Moscicka et al.</i> , 2015 [41]	Дети с нормальным развитием в конце 1-го года обучения: от 6.7 до 8.5 лет	Нажатие при повторении стимула	Слова из детских текстов для 6–8 лет; псевдослова; последовательности псевдошифров	N1	Затылочно-височная область	N1 амплитуда на слова выше, чем на символы у 90% школьников в конце 1-го года обучения. Лексический эффект (разница амплитуд при сравнении слов и псевдослов) в этом возрасте не выражен
<i>Maurer et al.</i> , 2007 [47]	1. Дети контрольной группы. 2. Дети с риском дислексии. T1 (дошкольный возраст): 6.53 ± 0.4 лет. T2 (2 класс): 8.25 ± 0.3 лет	Нажатие при повторении стимула	Слова; псевдослова; последовательности символов; картинки	P1 (164–272 мс). N1 (273–417) мс	Затылочно-височная, фронтально-центральная	P1 амплитуда меньше на слова, чем на символы у школьников, амплитуда P1 у дислексиков ниже, чем в контроле. N1 амплитуда на слова выше, чем на символы, но только после обучения чтению, у дислексиков эффект выражен слабее. N1 <i>coarse print tuning</i>
<i>Maurer et al.</i> , 2011 [42]	1. Дети контрольной группы. 2. Дети с дислексией. T1 (2 класс): 8.3 ± 0.4 лет. T2 (5 класс): 11.3 ± 0.4 лет	Нажатие при повторении стимула	Слова; псевдослова; последовательности символов; картинки	P1 (55–155 мс). N1 (156–265 мс). P2 (266–397 мс). P3 (398–843 мс)	Затылочная, фронтально-центральная, теменная	P1 амплитуда меньше на слова, чем на символы в обеих группах в двух возрастах. N1 амплитуда на слова выше, чем на символы как у дислексиков, так и у контроля, эффект выше во 2-м классе, чем в 5-м у контроля, практически не изменяется у дислексиков. P2, P3 – эффект не описан

Таблица 2. Окончание

Источник	Возрастной состав	Задания (тест, сравнения)	Стимулы	Компоненты ССП	Локализация	Эффекты результаты
Wachinger et al., 2018 [45]	Дети дошкольники (58% с семейным риском дислексии), лонгитюд до 2-го класса школы, 5 раз протестированы в возрасте 6.2; 6.9; 7.2; 7.8; 8.2 лет	Сопоставление зрительно предъяв- ленных и произнесенных слов. Контроль — аналогичное задание с картинкой вместо слова	Слова из 4–5 букв, входящие в словарь начальной школы	Поздний позитив- ный компонент (LPC)	Левая височно- теменная область	У детей контрольной группы амплитуда в интервалах между тестированиями (с ростом читательской ком- петенции) сначала увеличи- валась, потом уменьшалась, тогда как у дислексиков — незначимо увеличивалась
Stites et al., 2017 [52]	Дети 6–13 лет (средний возраст 8.7). Повторные исследования. Между исследовани- ями 11–21 мес. (в среднем 13)	Реагировать нажа- тием на появление слова, обозначающего имя испытываемого (нецелевой стимул)	Слова (DOG, BUS); псевдослова (PEM, SNEI), акронимы (NBC, WIIII), недопустимые буквенные последо- вательности (NHC, JKNC)	N/P150 (200–270 мс). N250 (350–450 мс). N400 (475–575 мс)	Центральная Cz и центропари- етальная Pz области	Ярко выраженные межсти- мальные отличия как у взрос- лых проявились только у детей старше 10 лет: амплитуда N400 на слова и псевдослова выше, чем на акронимы и буквен- ные последовательности. Межстимульные отличия N/P150 и N250 не выявля- ются. Амплитуда N/P150, измеренная в 1-й год наблюдений, коррелировала с показателями фонематиче- ского слуха и словаря на 2-м году наблюдений. N 250 — с показателями фонематического слуха

Примечание: ССП — связанные с событиями потенциалы, ЛП — левое полушарие, ПП — правое полушарие.

открытым вопрос: насколько важна степень зрелости соответствующих нейросетей для появления эффектов сенситивности и селективности. *K. Chyl et al.* [67] в обзорной статье, выдвигают предположение, что зрелость нейрофизиологических структур, образующих подсистему чтения, темп миелинизации, с одной стороны, создают необходимые предпосылки для освоения навыка чтения [68], а с другой, взаимодействуя с новым опытом чтения, продолжают свое формирование, расширяясь за счет соседних участков нервных тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы свидетельствует, что полученные новые научные данные изменили представления о механизмах чтения. Усовершенствованные модели церебральных механизмов освоения чтения сместились от модулярных представлений о своеобразной монополизации определенных структур мозга, обслуживающих только определенные функции (например, фузиформная извилина, как центр зрительных образов слов), к процессуально ориентированным мультифункциональным моделям [64]. Например, *S. Deahene et al.* [62] установили, что в ходе обучения специализированными в левой фузиформной извилине становятся те участки нейросети, которые в меньшей степени специализированы к распознаванию других объектов (например, лиц). По мере обучения эти области продолжают активироваться на предъявление объектов, но активация на слова становится выше.

Таким образом, приведенные выше результаты исследования позволяют составить некоторые, еще фрагментарные представления о мозговом обеспечении чтения на начальном этапе его освоения. Пока полученные данные ограничиваются преимущественно функционально-специфичными отделами (*domain-specific*) и значительно меньше сведений об участии структур, связанных с управляющим функциями (*executive functions*) и возрастной динамике системного взаимодействия разных структур мозга. Остались за скобками в настоящем обзоре многочисленные нейроанатомические исследования мозга, исследования структурной и функциональной коннективности [68, 69]. Это может стать предметом последующих обзоров.

Финансирование работы. Работа поддержана РФФИ (грант № 20-113-50340).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Frith U.* A developmental framework for developmental dyslexia // *Ann. Dyslexia*. 1986. V. 36. № 1. P. 67.
2. *Kornev A.N., Balčiūnienė I., Selezneva M.G., Sorokin A.A.* How to compute reading development strategy? Evidence from Russian-speaking children / *Human Language Technologies – The Baltic Perspective* // FAIA. 2014. V. 268. P. 196.
3. *Корнев А.Н.* Нарушения чтения и письма у детей. 2-е изд. СПб.: Речь, 2003. 330 с.
4. *Корнев А.Н.* Поэтапное формирование оперативных единиц письма и чтения как базовый алгоритм усвоения этих навыков / *Вопросы психологии письма и чтения. Нарушения письма и чтения у детей. Изучения и коррекция*. М.: ООО “ЛОГОМАТ”, 2018. С. 6.
5. *Егоров Т.Г.* Психология овладения навыком чтения. СПб.: изд-во КАРО, 2006. 296 с.
6. *Величковский Б.* Когнитивная наука. Основы психологии познания в 2 т. Т. 2. 2-е изд., испр. и доп. Учебник для бакалавриата и магистратуры. М.: Издательство “Юрайт”, 2018. 386 с.
7. *Корнев А.Н.* Когнитивные механизмы овладения чтением: экспериментальный анализ стратегий рекодирования / *Онтолингвистика – наука XXI века. Материалы международной конференции, посвященной 20-летию кафедры детской речи РГПУ им. А.И. Герцена*. СПб., 2011. С. 246.
8. *Корнев А.Н., Столярова Э.И., Гальперина Е.И., Гуйемар Д.М.* Формирование сенсомоторных механизмов продукции слога на начальном этапе усвоения чтения // *Педиатр*. 2014. Т. 5. № 4. С. 85.
9. *Perfetti C.A., Dunlap S.* Learning to read: General principles and writing system variations. In *Learning to read across languages*. NY and London: Routledge, 2008. P. 25.
10. *Корнев А.Н.* Современные представления о механизмах чтения / VII выездная школа-семинар “Проблемы порождения и восприятия речи”. Череповец, 23–25 октября 2008 г. Издательство: Череповецкий государственный университет, 2008. С. 103.
11. *Корнев А.Н.* Вопросы психологии письма и чтения / *Нарушения письма и чтения у детей: изучение и коррекция*. Цифровая книга. М.: ЛОГОМАТ, 2019. С. 6.
12. *Forster K.I., Chambers S.M.* Lexical access and naming time // *J. Verb. Learn. Verb. Behav.* 1973. V. 12. № 612. P. 627.
13. *Marshall J.C., Newcombe F.* Patterns of paralexia: A psycholinguistic approach // *J. Psycholinguist. Res.* 1973. V. 2. № 3. P. 175.
14. *Coltheart M.* Modeling Reading: The Dual-Route Approach / *The science of reading: A handbook* // Eds. Snowling M.J., Hulme C.E. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. P. 6.
15. *Zhao J., Kipp K., Gaspar C. et al.* Fine neural tuning for orthographic properties of words emerges early in children reading alphabetic script // *J. Cogn. Neurosci.* 2014. V. 26. № 11. P. 2431.
16. *McCandliss B.D., Posner M., Givon T.* Brain Plasticity in learning visual words // *Cogn. Psychol.* 1997. V. 33. № 1. P. 88.

17. Centanni T.M., King L.W., Eddy M.D. et al. Development of sensitivity versus specificity for print in the visual word form area // *Brain Lang.* 2017. V. 170. P. 62.
18. Dehaene-Lambertz G., Monzalvo K., Dehaene S. The emergence of the visual word form: Longitudinal evolution of category-specific ventral visual areas during reading acquisition // *PLoS Biol.* 2018. V. 16. № 3. P. e2004103.
19. Brem S., Bach S., Kucian K. et al. Brain sensitivity to print emerges when children learn letter–speech sound correspondences // *PNAS.* 2010. V. 107. № 17. P. 7939.
20. Ben-Shachar M., Dougherty R.F., Deutsch G.K., Wandell B.A. The development of cortical sensitivity to visual word forms // *J. Cogn. Neurosci.* 2011. V. 23. № 9. P. 2387.
21. Li H., Kepinska O., Caballero J.N. et al. Decoding the role of the cerebellum in the early stages of reading acquisition // *Cortex.* 2021. V. 141. P. 262.
22. Chyl K., Kossowski B., Dębska A. et al. Prereader to beginning reader: changes induced by reading acquisition in print and speech brain networks // *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2018. V. 59. № 1. P. 76.
23. Pugh K.R., Frost S.J., Sandak R. et al. Mapping the word reading circuitry in skilled and disabled readers / *The Neural Basis of Reading* // Eds. Cornelissen P.L., Hansen P.C., Kringelback M.L., Pugh K.R. Oxford University Press, UK, 2010. P. 281.
24. Pollack C., Luk G., Christodoulou J.A. A meta-analysis of functional reading systems in typically developing and struggling readers across different alphabetic languages // *Front. Psychol.* 2015. V. 6. P. 191.
25. Preston J.L., Molfese P.J., Frost S.J. et al. Print-Speech Convergence Predicts Future Reading Outcomes in Early Readers // *Psychol. Sci.* 2016. V. 27. № 1. P. 75.
26. Pugh K.R., Landi N., Preston J.L. et al. The relationship between phonological and auditory processing and brain organization in beginning readers // *Brain Lang.* 2013. V. 125. № 2. P. 173.
27. Parviainen T., Helenius P., Poskiparta E. et al. Cortical sequence of word perception in beginning readers // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 22. P. 6052.
28. Tarkiainen A., Helenius P., Hansen P.C. et al. Dynamics of letter string perception in the human occipitotemporal cortex // *Brain.* 1999. V. 122. Pt. 11. P. 2119.
29. Dehaene S., Pegado F., Braga L.W. et al. How learning to read changes the cortical networks for vision and language // *Science.* 2010. V. 330. № 6609. P. 1359.
30. Kronbichler M., Bergmann J., Hutzler F. et al. Taxi vs. taksi: on orthographic word recognition in the left ventral occipitotemporal cortex // *J. Cogn. Neurosci.* 2007. V. 19. № 10. P. 1584.
31. Bruno J.L., Zumberge A., Manis F.R. et al. Sensitivity to orthographic familiarity in the occipito-temporal region // *Neuroimage.* 2008. V. 39. № 4. P. 1988.
32. Dehaene S., Cohen L. The unique role of the visual word form area in reading // *Trends Cogn. Sci.* 2011. V. 15. № 6. P. 254.
33. Kronbichler M., Klackl J., Richlan F. et al. On the functional neuroanatomy of visual word processing: effects of case and letter deviance // *J. Cogn. Neurosci.* 2009. V. 21. № 2. P. 222.
34. Glezer L.S., Jiang X., Riesenhuber M. Evidence for highly selective neuronal tuning to whole words in the “visual word form area” // *Neuron.* 2009. V. 62. № 2. P. 199.
35. Schurz M., Sturm D., Richlan F. et al. A dual-route perspective on brain activation in response to visual words: evidence for a length by lexicality interaction in the visual word form area (VWFA) // *Neuroimage.* 2010. V. 49. № 3. P. 2649.
36. Coch D., Meade G. N1 and P2 to words and wordlike stimuli in late elementary school children and adults // *Psychophysiology.* 2016. V. 53. № 2. P. 115.
37. Maurer U., Brandeis D., McCandliss B.D. Fast, visual specialization for reading in English revealed by the topography of the N170 ERP response // *Behav. Brain Funct.* 2005. V. 1. P. 13.
38. Coch D., Mitra P. Word and pseudoword superiority effects reflected in the ERP waveform // *Brain Res.* 2010. V. 1329. P. 159.
39. Posner M.I., McCandliss B. Brain circuitry during reading / *Converging methods for understanding reading and dyslexia* // Eds. Klein R.M., McMullen P. Cambridge, MA: MIT Press, 1999. P. 305.
40. Pleisch G., Karipidis I.I., Brem A. et al. Simultaneous EEG and fMRI reveals stronger sensitivity to orthographic strings in the left occipito-temporal cortex of typical versus poor beginning readers // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2019. V. 40. P. 100717.
41. Eberhard-Moscicka A.K., Jost L.B., Fehlbaum L.V. et al. Temporal dynamics of early visual word processing—early versus late N1 sensitivity in children and adults // *Neuropsychologia.* 2016. V. 91. P. 509.
42. Maurer U., Schulz E., Brem S. et al. The development of print tuning in children with dyslexia: evidence from longitudinal ERP data supported by fMRI // *Neuroimage.* 2011. V. 57. № 3. P. 714.
43. Maurer U., Brem S., Kranz F. et al. Coarse neural tuning for print peaks when children learn to read // *Neuroimage.* 2006. V. 33. № 2. P. 749.
44. Fraga-González G., Pleisch G., Di Pietro S.V. et al. The rise and fall of rapid occipito-temporal sensitivity to letters: Transient specialization through elementary school // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2021. V. 49. P. 100958.
45. Wachinger C., Volkmer S., Bublatz K. et al. Does the late positive component reflect successful reading acquisition? A longitudinal ERP study // *Neuroimage Clin.* 2017. V. 13. № 17. P. 232.
46. Fraga González G., Žarić G., Tijms J. et al. Brain-potential analysis of visual word recognition in dyslexics and typically reading children // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 474.
47. Maurer U., Brem S., Bucher K. et al. Impaired tuning of a fast occipito-temporal response for print in dyslexic children learning to read // *Brain.* 2007. V. 130. Pt. 2. P. 3200.
48. Brem S., Bucher K., Halder P. et al. Evidence for developmental changes in the visual word processing network beyond adolescence // *Neuroimage.* 2006. V. 29. № 3. P. 822.
49. Araújo S., Bramão I., Faisca L. et al. Electrophysiological correlates of impaired reading in dyslexic pre-adolescent children // *Brain Cogn.* 2012. V. 79. № 2. P. 79.
50. Sacchi E., Laszlo S. An event-related potential study of the relationship between N170 lateralization and pho-

- nological awareness in developing readers // *Neuropsychologia*. 2016. V. 91. P. 415.
51. Kemény F., Banfi C., Gangl M. et al. Print-, sublexical and lexical processing in children with reading and/or spelling deficits: An ERP study // *Int. J. Psychophysiol.* 2018. V. 130. P. 53.
 52. Stites M.C., Laszlo S. Time will tell: A longitudinal investigation of brain-behavior relationships during reading development // *Psychophysiology*. 2017. V. 54. № 6. P. 798.
 53. Brandeis D., Vitacco D., Steinhausen H.C. Mapping brain electric micro-states in dyslexic children during reading // *Acta Paedopsychiatr.* 1994. V. 56. № 3. P. 239.
 54. Milivojevic B. Object Recognition Can Be Viewpoint Dependent or Invariant - It's Just a Matter of Time and Task // *Front. Comput. Neurosci.* 2012. V. 6. P. 27.
 55. McCandliss B.D., Posner M.I., Givon T. Brain plasticity in learning visual words // *Cogn. Psychol.* 1997. V. 33. № 1. P. 88.
 56. Martin F.H., Kaine A., Kirby M. Event-related potentials elicited during word recognition by adult good and poor phonological decoders // *Brain Lang.* 2006. V. 96. № 1. P. 1.
 57. Holcomb P.J., Coffey S.A., Neville H.J. Visual and auditory sentence processing: A developmental analysis using event-related brain potentials // *Dev. Neuropsychol.* 1992. V. 8. № 2–3. P. 203.
 58. Bentin S., Mouchetant-Rostaing Y., Giard M.H. et al. ERP manifestations of processing printed words at different psycholinguistic levels: time course and scalp distribution // *J. Cogn. Neurosci.* 1999. V. 11. № 3. P. 235.
 59. Spironelli C., Penolazzi B., Vio C., Angrilli A. Cortical reorganization in dyslexic children after phonological training: evidence from early evoked potentials // *Brain*. 2010. V. 133. № 11. P. 3385.
 60. Spironelli C., Angrilli A. Developmental aspects of automatic word processing: language lateralization of early ERP components in children, young adults and middle-aged subjects // *Biol. Psychol.* 2009. V. 80. № 1. P. 35.
 61. Hasko S., Bruder J., Bartling J., Schulte-Körne G. N300 indexes deficient integration of orthographic and phonological representations in children with dyslexia // *Neuropsychologia*. 2012. V. 50. № 5. P. 640.
 62. Dehaene S. Reading in the brain. London: Penguin Books, 2009. 400 p.
 63. McCandliss B.D., Cohen L., Dehaene S. The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus // *Trends Cogn. Sci.* 2003. V. 7. № 7. P. 293.
 64. Vogel A.C., Petersen S.E., Schlaggar B.L. The VWFA: it's not just for words anymore // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 88.
 65. Maurer D., Barrera M. Infants' perception of natural and distorted arrangements of a schematic face // *Child Dev.* 1981. V. 52. № 1. P. 196.
 66. Nelson C.A. The development and neural bases of face recognition // *Inf. Child Dev.* 2001. V. 10. № 1–2. P. 3.
 67. Chyl K., Fraga-González G., Brem S., Jednoróg K. Brain dynamics of (a)typical reading development—a review of longitudinal studies // *NPJ Sci. Learn.* 2021. V. 6. № 1. P. 4.
 68. Gilmore J.H., Knickmeyer R.C., Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood // *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. V. 19. № 3. P. 123.
 69. Friederici A.D., Chomsky N., Berwick R.C. et al. Language, mind and brain // *Nat. Hum. Behav.* 2017. V. 1. № 10. P. 713.

Psychophysiological Mechanisms of the Initial Stage of Learning to Read. Part II

E. I. Galperina^{a, b, *}, Jh. V. Nagornova^{a, b}, N. V. Shemyakina^{a, b}, A. N. Kornev^{a, **}

^aSt. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

^bSechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russia

*E-mail: galperina-e@yandex.ru

**E-mail: k1949@yandex.ru

A word is the minimal semantically meaningful unit of speech. At the initial stage of reading acquisition, word recognition occurs primarily at the sublexical level. The study of the mechanisms of reading acquisition is an important multidisciplinary fundamental scientific problem. This review is a continuation of the first part, which considered the psychophysiological mechanisms of sound-letter association and the establishment of sensitivity to fonts at the initial stage of mastering the skill of reading. This paper considers the studies of mechanisms of the whole words perception in comparison with pseudo-words and chains of pseudo-fonts perception. The stages of a skill development, the nature of establishing sound-letter relations, formation of lower level mechanisms in children: recoding and decoding, and physiological correlates of selectivity and sensitivity to fonts and printed words are described. This review includes psychophysiological studies of the structural and functional support of reading: SSP-, fMRI- and MEG-studies with the participation of children 4–10 years old.

Keywords: reading, acquisition, psycholinguistics, neurophysiology, psycholinguistics, ERP, fMRI recoding, decoding, children, elementary stage, words, pseudo words, pseudo fonts.

УДК 612.821.6:612.822.3

ПРИВЫЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ ВЛИЯЕТ НА ВНИМАНИЕ И ПАМЯТЬ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НАСЫЩЕННОСТИ СРЕДЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

© 2022 г. Н. В. Вольф^{1, 2, *}, Е. Ю. Приводнова^{1, 2, **}¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины,
Новосибирск, Россия²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: volf@physiol.ru

**E-mail: privodnovaeu@physiol.ru

Поступила в редакцию 26.03.2021 г.

После доработки 22.06.2021 г.

Принята к публикации 21.09.2021 г.

Во многих исследованиях показано, что привычное потребление кофе благотворно действует на функционирование мозга у пожилых людей, но эффекты кофе в отношении различных аспектов когнитивных функций мало изучены. Авторы проанализировали эффекты привычного потребления кофе на внимание и память у 104 пожилых мужчин и женщин, в зависимости от насыщенности интеллектуальной среды профессиональной деятельности (ученые и лица, не связанные с профессиональной научной деятельностью) и пола испытуемых. Были рассмотрены показатели теста сетей внимания (*ANT* – *Attention network test*), теста на узнавание геометрических фигур и слогов, а также на запоминание дихотически предъявленных списков слов. В тесте *ANT* потребление кофе влияло только на характеристики системы бдительности: было ассоциировано со снижением количества ошибок в пробах с отсутствием предупреждающего сигнала. Потребители кофе также продемонстрировали лучшее воспроизведение слов в дихотическом тесте, однако, только в группе испытуемых, не занимающихся профессиональной научной деятельностью. Эффективность узнавания стимулов не зависела от потребления кофе. Во всех тестах отсутствовали различия, связанные с полом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пожилых людей влияние привычного потребления кофе на когнитивные функции, по-видимому, зависит от конкретной задачи и может давать определенные преимущества, особенно людям с более низким когнитивным резервом.

Ключевые слова: кофе, внимание, память, пожилые люди, интеллектуальная нагрузка.

DOI: 10.31857/S0131164622030122

Наблюдаемое в развитых странах увеличение продолжительности жизни делает проблему профилактики когнитивных нарушений, вероятность которых растет с возрастом, очень актуальной. Показано, что регулярное употребление кофе в течение длительного времени может предотвращать или замедлять снижение когнитивных способностей, связанное со старением, и отодвигать развитие болезни Альцгеймера и когнитивных дисфункций на более поздний возраст [1–4]. Можно предполагать, что когнитивные преимущества от употребления кофе в основном связаны с кофеином. Однако помимо кофеина, кофе содержит большое количество различных ингредиентов, включая фенолы, дитерпены и меланоидины [5], которые могут прямо или косвенно влиять на поведение через взаимодействие с кофеи-

ном [6]. Эти данные позволяют предположить, что в основе показанного многими авторами влияния кофе на различные аспекты поведения может лежать не только действие кофеина, что обуславливает необходимость дальнейших исследований психоактивного действия кофе при старении.

Существует ряд работ, в которых исследуется влияние привычного ежедневного потребления кофе на когнитивные способности пожилых людей. В большинстве из них была обнаружена значимая положительная связь между потреблением кофеина и базовыми параметрами когнитивных характеристик, определяемых на основе краткой шкалы оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination*, *MMSE*) [7, 8]. Однако с помощью *MMSE* невозможно детально оценить от-

дельные когнитивные функции. Кроме того, данная шкала недостаточно чувствительна для разграничения когнитивно-сохранных людей и людей с умеренными когнитивными нарушениями [9]. Таким образом, хотя общее положительное влияние привычного ежедневного употребления кофе на когнитивные функции установлено, необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить его специфические воздействия на отдельные когнитивные характеристики.

На данный момент обнаружено, что кофеин модулирует показатели внимания [10]. В психофизиологии внимание часто изучается с помощью теста нейросетей внимания, разработанного на основе данных о существовании трех независимых систем анатомически взаимосвязанных структур мозга, обеспечивающих реализацию основных функций внимания: бдительности, ориентации и исполнительного контроля [11–13]. Система бдительности участвует в общей тонической и фазической активации, возникающей под влиянием прогностическихстораживающих сигналов. Эффективность системы бдительности может быть снижена препаратами, блокирующими действие норадреналина [14]. Ориентация отвечает за пространственную направленность внимания, определяемую в тесте подсказкой, указывающей на место предъявления целевого стимула. Ведущую роль в ориентации играет холинергическая система [15]. Исполнительный контроль включается в ситуациях, требующих разрешения конфликта, обнаружения ошибок или преодоления привычных действий, и зависит от дофаминергической активности [16].

Основываясь на этих данных, в настоящем исследовании были рассмотрены специфические когнитивные функции, а именно различные аспекты внимания (бдительность, ориентация и исполнительный контроль) и памяти (эпизодическая память в процедурах воспроизведения и узнавания).

Психическое здоровье пожилых людей связано с рядом факторов, касающихся образа жизни, важное значение имеет интенсивность умственной деятельности. Интеллектуальные тренировки широко используются для улучшения когнитивных функций пожилых людей. Однако они часто применяются уже в пожилом возрасте на фоне развивающихся когнитивных нарушений. Наши предыдущие исследования показали, что когнитивная тренировка, обусловленная интеллектуальным обогащением среды профессиональной деятельности (научная деятельность), ассоциирована с более высокими показателями в тестах на внимание и память в старшем возрасте [17, 18].

Принимая во внимание данные, что люди с более низким базовым уровнем исполнительных

функций и объемом рабочей памяти получили более выраженный позитивный эффект от когнитивных тренировок [19], мы предположили, что потребление кофе окажет больший положительный эффект на лиц, не занимающихся профессиональной научной деятельностью по сравнению с учеными.

Кроме того, несмотря на различия между мужчинами и женщинами как в потреблении кофе, так и в когнитивных функциях [18, 20], половые различия редко учитываются в исследованиях по питанию и тренировкам. С учетом значимости описанных выше факторов, в настоящем исследовании сравнивалось влияние регулярного потребления кофе на внимание и память у пожилых ученых (научная деятельность — НД) и лиц, не занимающихся профессиональной научной деятельностью (ННД), а также исследовались дифференциальные реакции у мужчин и женщин.

МЕТОДИКА

Настоящая статья является частью лонгитюдного исследования, направленного на изучение связи когнитивных функций с полиморфизмом гена транспортера серотонина у технических специалистов, научных сотрудников и административного персонала университетов и исследовательских институтов Сибирского отделения РАН. Основываясь на данных о том, что профессиональная деятельность в пожилом возрасте является показателем успешного старения и сохранения психического здоровья [21], в исследование были включены только продолжающие профессиональную деятельность пожилые люди. Критериями исключения были органические поражения головного мозга, серьезные медицинские заболевания в анамнезе и леворукость. На момент исследования участники не принимали лекарств, за исключением тех, которые используются для лечения артрита, высокого артериального давления и высокого уровня холестерина. Участники приходили по объявлению об исследовании и были приглашены лично. Данные по потреблению кофе и исследуемым когнитивным показателям имелись у 207 испытуемых. Были исключены из общей выборки 103 чел. моложе 55 лет. Окончательная выборка состояла из 104 пожилых испытуемых (54 НД и 50 ННД).

Потребление кофе. Среднесуточное потребление кофеина испытуемыми оценивали на основе данных анкеты о привычном ежедневном потреблении кофе. Участников исследования, которые выпивали хотя бы одну чашку кофе каждый день, просили указать тип (растворимый, зерновой), количество чайных ложек кофе, используемых для порции, и количество порционных чашек в день в течение прошлого года. Оценивали общее ежедневное потребление кофеина по содержа-

нию кофеина в чашке, умноженному на количество выпитых чашек. Регулярное привычное потребление кофе характеризовалось употреблением кофе каждый день в течение многих лет; испытуемые не могли точно назвать год начала постоянного потребления кофе, но все были уверены, что потребляют кофе как минимум последние десять лет. В группу людей, не потребляющих кофе, вошли испытуемые, которые отмечали, что воздерживаются от кофе или потребляют его случайно, реже, чем один раз в несколько месяцев.

Процедура исследования. Экспериментальная сессия проходила утром с 11 до 12 ч. Сначала испытуемые выполняли дихотический тест (примерно 10 мин), затем тест сетей внимания (*Attention network test, ANT*) (примерно 3 мин – тренировочную сессию и примерно 15 мин – тестовую) и в заключение тест на узнавание ранее представленных геометрических фигур или слогов (примерно 6 мин).

Тест сетей внимания. Испытуемые смотрели на расположенный в центре экрана крест фиксации взгляда. Для определения показателей различных форм внимания (бдительности, ориентации и исполнительного контроля) использовали *ANT* [22].

Целевой стимул представлял собой горизонтальную последовательность из 5 линий. Центральная линия всегда была стрелкой, а фланговые стимулы могли быть представлены стрелками, сонаправленными центральной (конгруэнтные), или имеющими противоположное ей направление (неконгруэнтные). Испытуемый должен был максимально быстро идентифицировать направление центральной стрелки (вправо или влево) путем нажатия на соответствующую клавишу клавиатуры. Целевой стимул в случайном порядке был представлен выше или ниже креста фиксации взгляда.

Для определения характеристик бдительности и ориентации в эксперименте были использованы предшествующие целевым стимулам предупреждающие сигналы (подсказки). Функционирование систем внимания оценивали на основе разностных баллов. Разностные баллы для сети бдительности рассчитывали путем вычитания средних значений времени реакции (ВР) в пробах с настораживающим сигналом из средних значений ВР в пробах без подсказки. Для сети ориентации – путем вычитания ВР в пробах с подсказкой, указывающей пространственную локализацию стимула, из ВР в пробах с центральной подсказкой. Исполнительный контроль оценивали по разности показателей для ситуаций с неконгруэнтными и конгруэнтными фланговыми стимулами. Аналогично были рассчитаны разностные баллы для показателя количества ошибок.

Дихотическое тестирование. Испытуемым через головные телефоны предъявляли пары слов: одно слово в правое и другое синхронно в левое ухо. Их просили обращать внимание на оба стимула. Было представлено семь списков из десяти пар слов. В списке пары слов следовали с частотой одна пара в секунду. После каждого прослушивания списка испытуемые в течение одной минуты записывали все слова, которые могли вспомнить, независимо от места в списке и уха, в которое это слово было предъявлено. Оценивали количество слов, правильно воспроизведенных с каждого уха.

Узнавание предъявленных ранее геометрических фигур и слогов. Десять геометрических фигур или десять слогов последовательно по одному отображались на экране монитора. Оценку узнавания проводили сразу после предъявления серии фигур или слогов. Стимул предъявлялся в течение 1 с и интервалом между стимулами в 1 с. Тестовая сессия включала предъявление в случайном порядке увиденных ранее стимулов, которые необходимо было запомнить, вместе с десятью новыми стимулами. Испытуемый отвечал “да” на ранее предъявлявшийся и “нет” на новый стимул, нажимая соответственно левую или правую клавишу на клавиатуре компьютера. Для каждого вида стимулов оценивали количество правильно распознанных элементов.

Статистический анализ. Во всех тестах баллы, превышающие $Mean \pm 3 SD$, были определены как выбросы, в дихотическом тесте запоминание слов только с одного уха отмечали как некорректное выполнение задания: эти результаты были исключены из анализа. Анализ проводили с помощью *STATISTICA 10*. Факторный дисперсионный анализ (*ANOVA*) с повторными измерениями проводили для показателей, распределение которых не отличалось от нормального в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова. Тест Манна-Уитни использовали для ненормально распределенных данных и Хи-квадрат (χ^2) – для частот.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографические данные. Участники составили две группы из 70 испытуемых регулярно потребляющих кофе и 34 людей, которые воздерживались от потребления кофе. Средний возраст составил 64.8 ($SD = 5.8$) года. Все испытуемые имели высшее или среднее (от одиннадцати до тринадцати лет) образование. Потребляющие и не потребляющие кофе не различались по уровню образования. Для потребителей кофе средняя суточная доза кофеина составила около 158 мг. Демографические данные по каждой группе представлены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические характеристики

Данные	Потребители кофе НД (n = 38)	Потребители кофе ННД (n = 32)	Не потребляющие кофе НД (n = 16)	Не потребляющие кофе ННД (n = 18)
Пол, муж./жен.	23/15	16 /16	8/8	10/8
Возраст, годы, $M(SD)$	66.3 (5.7)	64.2 (6.0)	66.5 (6.1)	63.5 (5.7)
Образование, годы, $M(SD)$	16.0	13.2 (2.3)*	16.0	12.8 (2.9)*
Кофеин, мг/день, $M(SD)$	156 (56)	161 (58)	—	—

Примечание: * — $p < 0.001$, различия между НД и ННД. НД — пожилые ученые, ННД — пожилые люди, не занимающиеся профессиональной научной деятельностью.

Тест сетей внимания. Отдельные *ANOVA* были выполнены для среднего ВР и для эффектов бдительности, ориентации и исполнительного контроля на основе данных ВР. Были выделены факторы ПОЛ (мужчины, женщины), РОД ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (НД, ННД) и ПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ (потребители кофе, не потребляющие кофе). *ANOVA* по среднему ВР и по разнице данных ВР для каждой из трех сетей внимания не выявил значимого основного эффекта ПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕ или взаимодействия, включающего ПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ.

Соответствующие разностные баллы для количества ошибок не соответствовали нормальному распределению. Непараметрический анализ выявил близкое к значимому влияние ПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕ на бдительность ($z = 1.955$, $p = 0.051$): не потребляющие кофе испытуемые, по сравнению с потребителями кофе, продемон-

стрировали более высокие баллы по показателю бдительности. Поскольку разностные баллы для бдительности рассчитывались путем вычитания количества ошибок в пробах с двойной подсказкой из количества ошибок в пробах без подсказок, мы определили влияние ПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕ на эти два показателя отдельно. Не потребляющие кофе испытуемые по сравнению с потребителями совершали значительно больше ошибок в пробах без предупреждающих сигналов ($z = 2.096$, $p = 0.036$), однако в пробах с настораживающей подсказкой связанные с ПОТРЕБЛЕНИЕМ КОФЕ различия отсутствовали. Не обнаружено также влияния кофе на показатель общего среднего ВР в тесте.

Узнавание предъявленных ранее геометрических фигур и слогов. *ANOVA* правильных ответов для геометрических фигур или слогов не выявил значимых эффектов, связанных с ПОТРЕБЛЕНИЕМ КОФЕ.

Дихотический тест. *ANOVA* с перечисленными выше групповыми факторами и дополнительным внутригрупповым фактором ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (результаты для левого и правого уха) выявили значительный эффект взаимодействия РОД ДЕЯТЕЛЬНОСТИ $\times$ ПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ ($F(1, 94) = 4.937$, $p = 0.029$). Апостериорный анализ показал, что в группе ННД потребители кофе запоминали больше слов, чем испытуемые, не потребляющие кофе ($p = 0.043$). В группе НД такие различия отсутствовали. Таким образом, взаимодействие было обусловлено эффектом ПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕ в группе ННД (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании было выявлено, что привычное потребление кофе ассоциировано с показателем бдительности, рассчитанным по количеству ошибок при выполнении задания. Поскольку этот показатель рассчитывается путем вычитания количества ошибок в пробах с настораживающим сигналом из количества ошибок в пробах без подсказки, мы отдельно определили влияние потребления кофе на эти два показателя. Различия в ко-

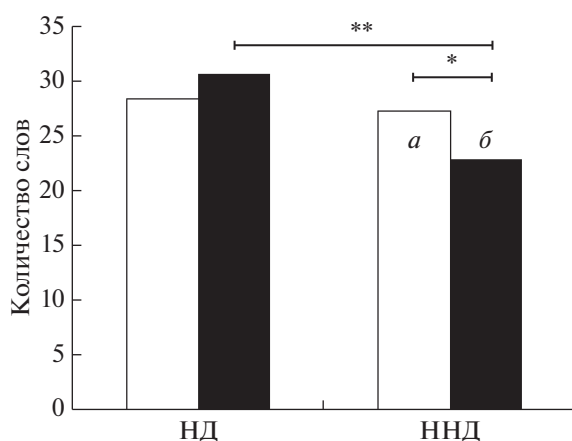


Рис. 1. Среднее количество правильно воспроизведенных слов в дихотическом тесте в зависимости от потребления кофе и интеллектуальной насыщенности среды профессиональной деятельности. Линии обозначают стандартные ошибки. НД — пожилые ученые, ННД — пожилые люди, не занимающиеся профессиональной научной деятельностью. *a* — потребители кофе, *б* — не потребляющие кофе. * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.005$.

личестве ошибок были обнаружены только при отсутствии подсказки и были обусловлены более высокой аккуратностью в группе потребителей кофе по сравнению с испытуемыми, его не потребляющими. Групповые различия отсутствовали в показателях ВР (как в пробах с предупреждающим сигналом, так и без него), что свидетельствует о дифференцированном влиянии потребления кофе на точность и скорость выполнения задачи. В настоящем исследовании привычное потребление кофе также не влияло на показатель общего среднего ВР, что согласуется с данными [23], показавшими, что постоянное потребление кофе приводит к повышению скорости локомоторных реакций, но не влияет на ВР, которые включают информационный компонент.

Хотя исходная концепция *ANT* предполагала независимость сетей внимания, в ряде исследований были получены данные об их взаимодействии. В частности, было показано, что система бдительности взаимодействует с системой исполнительного контроля [24]. Система исполнительного контроля включает такие структуры, как передняя цингулярная извилина (ПЦИ) и фронтальная кора, активность которых, по данным электрофизиологических [25, 26] и фМРТ [27] исследований, ассоциирована с детекцией ошибок, планированием и разрешением конфликтов. Наряду с этим, показано, что ПЦИ и префронтальная кора являются целевыми областями дофаминергических проекций, возникающих в вентральной тегментальной области [24], а фармакологические исследования предполагают потенциальную роль дофамина в детекции ошибок [28]. Дофаминергическая система также участвует в регуляции как фазического, так и тонического компонентов бдительности [29].

Поведенческие эффекты кофеина обычно связывают с его антагонистической ролью в отношении аденозиновых рецепторов, что в конечном итоге приводит к стимуляции тонической дофаминергической активности и повышению бдительности [30, 31]. Таким образом, в нашем исследовании меньшее количество ошибок при выполнении задания у потребителей кофе может быть связано с высоким тоническим возбуждением в условиях отсутствия предупреждающего сигнала. Испытуемые, не потребляющие кофе, сравниваются с потребляющими в условиях повышения активации, вызванного предъявлением настораживающего сигнала. Наши результаты согласуются с данными о том, что в умеренных дозах (сопоставимых с потребляемыми в нашем исследовании) кофеин увеличивает вероятность правильных ответов в задачах, требующих постоянного внимания [32]. Также было обнаружено, что потребители кофе демонстрируют более высокую аккуратность по сравнению с людьми, не потребляющими кофе, как при проверке предло-

жений, так и в задаче быстрой обработки визуальной информации [33]. В нашей работе потребление кофе повлияло на различия в количестве ошибок, связанных с бдительностью, но не на ВР. Эти данные могут указывать на специфическое влияние потребления кофе на взаимодействие сетей бдительности и исполнительного контроля.

Мы также обнаружили, что привычное потребление кофе связано с увеличением количества слов, запоминаемых в дихотическом тесте, но только у пожилых людей, не занимающихся профессиональной научной деятельностью. Положительная взаимосвязь между привычным потреблением кофе и вербальной памятью обнаружена в ряде исследований [34, 35]. В наибольшей степени этот эффект выражен у пожилых испытуемых. Так, показано, что употребление 2–3 чашек кофе в день связано с лучшими результатами тестов на запоминание и распознавание слов у пожилых людей [34]. В указанной работе испытуемыми были государственные служащие из университетов и исследовательских институтов шести городов Бразилии. Исходя из уровня образования, можно сделать вывод, что испытуемые этого исследования соответствовали нашей группе людей, не занимающихся профессиональной научной деятельностью.

В настоящее время хорошо известно, что вербальная память ухудшается с возрастом [36, 37]. Наши предыдущие исследования показали, что когнитивная тренировка, связанная с профессиональной научной деятельностью, ассоциирована с более высокой эффективностью памяти у пожилых ученых по сравнению с пожилыми людьми, профессиональная деятельность которых не была связана с такой интенсивной интеллектуальной нагрузкой [17]. Можно предположить, что более высокие ресурсы памяти у пожилых ученых могли замаскировать положительный эффект от привычного употребления кофе. Это предположение согласуется с данными, что больший положительный эффект ментальных тренировок демонстрировали те испытуемые, которые имели более низкий базовый объем рабочей памяти [19].

В нашей работе, как и в [38], не выявлено половых различий в отличие от некоторых предыдущих исследований, которые показали более выраженный эффект кофе у женщин [39, 40]. Большая часть сведений, сообщающих о половых различиях, исходит от когорт потребителей кофе со средним ежедневным потреблением кофеина 300–400 мг в день, как мужчинами, так и женщинами [39]. Однако в настоящем исследовании среднее ежедневное потребление кофеина было ниже (около 160 мг/день) и было сопоставимым у мужчин и женщин. Показано, что более высокие уровни потребления кофеина из кофе связаны с лучшими показателями когнитивных тестов у

женщин, но не у мужчин [38, 40]. Поскольку женщины более чувствительны к изменению доз кофеина, при увеличении дозы могут проявляться половые различия во влиянии потребления кофе на когнитивные функции.

Одним из преимуществ данного исследования является то, что была рассмотрена связь между когнитивными функциями и привычным потреблением кофе в реальной жизненной ситуации. Эффект кофе не может сводиться исключительно к эффекту кофеина, так как кофе содержит дополнительные ингредиенты, которые могут влиять на когнитивные функции напрямую или через взаимодействие с кофеином. Поскольку выборка состояла из пожилых людей, продолжающих профессиональную деятельность, мы смогли выявить эффекты, связанные с различной насыщенностью интеллектуальной среды профессиональной деятельности. Кроме того, с помощью тестов на память и *ANT* мы исследовали влияние кофе на различные аспекты когнитивных функций.

В то же время настоящее исследование имеет ряд ограничений. Первое связано с определением уровня потребления кофеина, поскольку были использованы оценки, основанные на ответах испытуемых о привычном ежедневном потреблении кофе, которые нельзя напрямую сопоставить с фармакологическими исследованиями влияния определенных доз кофеина в условиях лаборатории. Однако, в отличие от фармакологических исследований эффектов кофеина, полученные данные позволяют сравнить эффективность когнитивных функций в зависимости от реальных жизненных ситуаций потребления или избегания кофе, что имеет практическое значение. В то же время результаты, полученные на высоко функциональной подгруппе пожилых городских жителей Новосибирска, продолжающих профессиональную деятельность, не могут быть распространены на другие группы пожилого населения России и, тем более, других стран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружено, что привычное употребление кофе снижает показатель бдительности, рассчитанный на основе количества правильных ответов в *ANT*. Эффект обусловлен более низким количеством ошибок в пробах без предупреждающего сигнала у испытуемых, которые потребляли кофе по сравнению с теми, кто кофе не употреблял. Эти данные могут указывать на специфическое влияние кофе на взаимодействие сетей бдительности и исполнительного контроля. Только испытуемые с более низкой насыщенностью интеллектуальной среды профессиональной деятельности показали улучшение вербальной памяти в результате привычного употребления кофе. Учитывая, что интеллектуальная деятельность явля-

ется одним из факторов образа жизни, благоприятных для сохранения эффективного когнитивного функционирования при старении, эти результаты показывают, что привычное потребление кофе может давать определенные преимущества, особенно людям с более низким когнитивным резервом. В то же время запоминание геометрических фигур или слогов не было связано с потреблением кофе, поэтому можно предположить, что влияние регулярного потребления кофе на когнитивные функции зависит от специфических требований задачи.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № АААА-А21-121011990039-2 (2021-2025)).

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Елене Петровне Черемисиной за помощь в сборе данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu L., Sun D., He Y. Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies // Clin. Nutr. 2017. V. 36. № 3. P. 730.
2. Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? // Pract. Neurol. 2016. V. 16. № 2. P. 89.
3. Chen J.F., Schwarzschild M.A. Do caffeine and more selective adenosine A2A receptor antagonists protect against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease? // Parkinsonism Relat. Disord. 2020. V. 80. Supp. 1. P. S45.
4. Kolahdouzan M., Hamadeh M.J. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases // CNS Neurosci. Ther. 2017. V. 23. № 4. P. 272.
5. Renouf M., Marmet C., Giuffrida F. et al. Dose-response plasma appearance of coffee chlorogenic and phenolic acids in adults // Mol. Nutr. Food Res. 2014. V. 58. № 2. P. 301.
6. Dodd F.L., Kennedy D.O., Riby L.M., Haskell-Ramsay C.F. A double-blind, placebo-controlled study evaluating

- the effects of caffeine and l-theanine both alone and in combination on cerebral blood flow, cognition and mood // *Psychopharmacology*. 2015. V. 232. № 14. P. 2563.
7. Zupo R., Griseta C., Battista P. et al. Role of plant-based diet in late-life cognitive decline: results from the Salus in Apulia Study // *Nutr. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 1.
 8. Fiscaro F., Lanza G., Pennisi M. et al. Moderate mocha coffee consumption is associated with higher cognitive and mood status in a non-demented elderly population with subcortical ischemic vascular disease // *Nutrients*. 2021. V. 13. № 2. P. 536.
 9. Körver S., van de Schraaf S.A.J., Geurtsen G.J. et al. The Mini Mental State Examination does not accurately screen for objective cognitive impairment in Fabry Disease // *JIMD Rep.* 2019. V. 48. № 1. P. 53.
 10. Pasman W.J., Boessen R., Donner Y. et al. Effect of Caffeine on Attention and Alertness Measured in a Home-Setting, Using Web-Based Cognition Tests // *JMIR Res. Protoc.* 2017. V. 6. № 9. P. 169.
 11. Fan J., Posner M. Human attentional networks // *Psychiatr. Prax.* 2004. V. 2. P. 210.
 12. Petersen S.E., Posner M.I. The attention system of the human brain: 20 years after // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 73.
 13. Xiao M., Ge H., Khundrakpam B.S. et al. Attention performance measured by attention network test is correlated with global and regional efficiency of structural brain networks // *Front. Behav. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 194.
 14. Witte E.A., Marrocco R.T. Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1997. V. 132. № 4. P. 315.
 15. Davidson M.C., Marrocco R.T. Local infusion of scopolamine into intraparietal cortex slows covert orienting in rhesus monkeys // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 83. № 3. P. 1536.
 16. Ott T., Nieder A. Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex // *Trends Cogn. Sci.* 2019. V. 23. № 3. P. 213.
 17. Вольф Н.В., Базовкина Д.В., Куликов А.В. 5-HTTLPR полиморфизм гена транспортера серотонина и интеллектуальная среда профессиональной деятельности как факторы, ассоциированные с изменениями памяти при старении // *Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 2018. Т. 68. № 1. С. 52.
Volf N.V., Bazovkina D.V., Kulikov A.V. The 5-HTTLPR Polymorphism of the serotonin transporter gene and the intellectual environment of work activity as factors associated with changes to memory in aging // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2019. V. 49. № 6. P. 651.
 18. Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Белоусова Л.В. Значение интеллектуальной среды профессиональной деятельности для поддержания креативного потенциала при старении: особенности реорганизации связей с характеристиками внимания и интеллектом // *Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 2019. Т. 69. № 1. С. 51.
Volf N.V., Privodnova E.Y., Belousova L.V. [The impact of the intellectual environment of professional activities on creative capacity at aging: peculiarities of associations with characteristics of attention and intelligence] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2019. V. 69. № 1. P. 51.
 19. López-Higes R., Martín-Aragoneses M.T., Rubio-Valdehita S. et al. Efficacy of Cognitive Training in Older Adults with and without Subjective Cognitive Decline Is Associated with Inhibition Efficiency and Working Memory Span, Not with Cognitive Reserve // *Front. Aging Neurosci.* 2018. V. 10. P. 23.
 20. Arab L., Biggs M. L., O'Meara E.S. et al. Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: The cardiovascular health study // *J. Alzheimers Dis.* 2011. V. 27. № 3. P. 553.
 21. Stern Y. Cognitive reserve // *Neuropsychologia*. 2009. V. 47. № 10. P. 2015.
 22. Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks // *J. Cogn. Neurosci.* 2002. V. 14. № 3. P. 340.
 23. Hameleers P.A., Van Boxtel M.P., Hogervorst E. et al. Habitual caffeine consumption and its relation to memory, attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups // *Hum. Psychopharmacol.* 2000. V. 15. № 8. P. 573.
 24. Fan J., Gu X., Guise K.G. et al. Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks // *Brain Cogn.* 2009. V. 70. № 2. P. 209.
 25. Dehaene S. The error-related negativity, self-monitoring, and consciousness // *Perspect. Psychol. Sci.* 2018. V. 13. № 2. P. 161.
 26. Hyman J.M., Holroyd C.B., Seamans J.K. A novel neural prediction error found in anterior cingulate cortex ensembles // *Neuron*. 2017. V. 95. № 2. P. 447.
 27. Kiehl K.A., Liddle P.F., Hopfinger J.B. Error processing and the rostral anterior cingulate: An event-related fMRI study // *Psychophysiology*. 2000. V. 37. № 2. P. 216.
 28. Nasser H.M., Calu D.J., Schoenbaum G., Sharpe M.J. The Dopamine Prediction Error: Contributions to Associative Models of Reward Learning // *Front. Psychol.* 2017. V. 8. P. 244.
 29. Grace A.A. The tonic/phasic model of dopamine system regulation: Its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function // *Drug Alcohol Depend.* 1995. V. 37. № 2. P. 111.
 30. Daly J.W., Shi D., Nikodijevic O., Jacobson R.A. The role of adenosine receptors in the central action of caffeine // *Pharmacopsychologia*. 1994. V. 7. № 2. P. 201.
 31. Solinas M., Ferre S., You Z.B. et al. Caffeine induces dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 15. P. 6321.
 32. Frewer L.J., Lader M. The effects of caffeine on two computerized tests of attention and vigilance // *Hum. Psychopharmacol.* 1991. V. 6. P. 119.
 33. Haskell C.F., Kennedy D.O., Wesnes K.A., Scholey A.B. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine // *Psychopharmacology*. 2005. V. 179. № 4. P. 813.
 34. Araújo L.F., Giatti L., Reis R.C. et al. Inconsistency of association between coffee consumption and cognitive function in adults and elderly in a cross-sectional study (ELSA-Brasil) // *Nutrients*. 2015. V. 7. № 11. P. 9590.

35. *Iranpour S., Saadati H.M., Koochi F., Sabour S.* Association between caffeine intake and cognitive function in adults; effect modification by sex: Data from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013–2014 // *Clin. Nutr.* 2020. V. 39. № 7. P. 2158.
36. *Bopp K.L., Verhaeghen P.* Aging and verbal memory span: a meta-analysis // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2005. V. 60. № 5. P. 223.
37. *Jarjat G., Portrat S., Hot P.* Aging Influences the Efficiency of Attentional Maintenance in Verbal Working Memory // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2019. V. 74. № 4. P. 600.
38. *Zhou A., Taylor A.E., Karhunen V. et al.* Habitual coffee consumption and cognitive function: a Mendelian randomization meta-analysis in up to 415,530 participants // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 7526.
39. *Ritchie K., Carriere I., de Mendonca A. et al.* The neuroprotective effects of caffeine: A prospective population study (the Three City Study) // *Neurology.* 2007. V. 69. № 6. P. 536.
40. *Dong X., Li S., Sun J. et al.* Association of Coffee, Decaffeinated Coffee and Caffeine Intake from Coffee with Cognitive Performance in Older Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2014 // *Nutrients.* 2020. V. 12. № 3. P. 840.

Habitual Coffee Consumption Modulates Attention and Memory in Older Adults: Significance of Intellectual Workload

N. V. Volf^{a, b, *}, E. Yu. Privodnova^{a, b, **}

^a*Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

*E-mail: volf@physiol.ru

**E-mail: privodnovaeu@physiol.ru

The growing body of evidence indicate that the habitual coffee consumption has beneficial effects on brain resources in older adults, but its' influences on different aspects of cognitive function are relatively unknown. We analyzed data of 104 elderly men and women to investigate the effects of habitual coffee consumption on attention and memory in dependence on participants' professional intellectual workload (scientists vs. people not engaged in professional scientific activity) and sex. We took into consideration the data of the Attention Network Test (ANT), the recognition memory tests for geometric figures and syllables, and the memorization of dichotically presented words. In the ANT test, coffee consumption influenced only the vigilance system scores: coffee consumption was associated with a decrease in the number of errors in trials with no warning signal. Coffee consumers also demonstrated higher retrieval of words presented in dichotic listening task however only in people not engaged in professional scientific activity. Recognition memory was not associated with coffee consumption. There were no gender related effects. This study provides evidence that in older adults habitual coffee consumption effect on cognition appears to be task specific and may be most advantageous for subjects with lower intellectual workload.

Keywords: coffee, attention, memory, older adults, intellectual workload.

УДК 616.89

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ И ИХ ДИНАМИКА ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ

© 2022 г. И. В. Галанин¹, А. Г. Нарышкин^{1, 3, 4, *}, И. Ю. Ляскина¹, Т. А. Скоромец^{1, 2}¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия³ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия⁴ГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: naryshkin56@mail.ru

Поступила в редакцию 01.04.2021 г.

После доработки 26.04.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

В данном обзоре рассматриваются результаты морфометрических исследований головного мозга последних лет, посвященных влиянию нейродегенеративных изменений (негативной нейропластичности) на патогенез основных психических заболеваний: большого депрессивного расстройства и шизофрении. Также рассматриваются современные представления о функциональных изменениях в головном мозге при этих заболеваниях. Анализируется взаимосвязь между основными группами психотропных препаратов: антидепрессантов, нейролептиков и нейропротекторов с обнаруженными морфометрическими изменениями.

Ключевые слова: морфометрия, головной мозг, нейродегенерация, нейропластичность, депрессия, шизофрения, психотропная терапия, ноотропы, нейромодуляторы.

DOI: 10.31857/S0131164622020060

В связи с определенной стагнацией в вопросах, связанных с медикаментозным лечением психических расстройств, все больше научных исследований посвящается изучению влияния различных видов нейрональной пластичности и процессов нейродегенерации на патогенез этих заболеваний и роли медикаментозной терапии в этих процессах. Основное внимание уделяется депрессивным расстройствам в связи с тем, что они встречаются чаще остальных. Депрессии рассматриваются сегодня, как гетерогенная группа заболеваний с рядом общих клинических проявлений, отличающихся по биологическим механизмам формирования и развития [1]. Это определение подтверждается результатами одного из исследований, в котором на основании изучения 3703 депрессивных больных было выявлено 1030 самостоятельных симптомов [2]. Вполне ожидаемо, что осуществить гомогенную выборку, при таком разнообразии клинических симптомов, представляется проблематичным.

Распространенность депрессивных расстройств, среди населения в развитых странах Европы и США колеблется от 12 до 27%. В РФ на основании обследования более 16 тыс. чел. в 10 различных регионах страны было выявлено, что частота обнаруженных депрессивных расстройств колеблется от 14.5 до 43.4% и в среднем составляет 25.6% [3]. Даже сам факт старения значительно повышает возможность возникновения депрессивного расстройства. Так в одном из мета-анализов обобщены результаты 48 исследований, в процессе которых анализу подверглось более 9 тысяч больных депрессией в возрасте старше 66 лет. Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что генерализованная микрососудистая дисфункция связана с более высокими шансами заболевания депрессией [4]. В 40–60% случаев заболевания депрессией она бывает резистентной к традиционной лекарственной терапии. Даже самые современные антидепрессанты, созданные за последние годы, оказываются неэффективными примерно в 30–50% случаев [1, 5].

Под термином нейродегенерация понимается прогрессирующая потеря структуры или функции нейронов, включая их гибель. Это определение чрезвычайно близко к понятию негативной нейропластичности, с которой связывают нарушения нормальной жизнедеятельности нервной ткани, начиная с нарушения метаболизма биогенных аминов (нейромедиаторов), повреждения и гибели синаптических связей, гибель дендритов и самих нейронов, вплоть до атрофических изменений отдельных структур и нейрональных сетей. Разница лишь в том, что нейродегенерация подразумевает необратимость процесса, тогда как при негативной нейропластичности возможны не только стабилизация и приостановление атрофических изменений, но в некоторых случаях и формирование положительной динамики. Нейропластичность, в свою очередь, является неотъемлемой составной частью единого, постоянно протекающего фундаментального биологического процесса, который условно подразделяется на нейрогенез, нейропластичность и нейропротекцию [6]. Нейрогенез – процесс возникновения новых нейронов и синапсов, обуславливает пластическую функцию мозга и продолжается в течение всей жизни человека, например, только в гиппокампе ежедневно формируется от 700 до 1400 новых нейронов [7–9]. Учитывая, что типичный корковый нейрон имеет от тысячи до десяти тысяч синапсов, а в 1 мм³ серого вещества содержится более ста тысяч нейронов, более 700 миллионов синапсов и более 4 км суммарной протяженности аксонов, можно реально представить влияние на функциональную деятельность мозга даже незначительных нейродегенеративных изменений [10].

Многочисленные нейровизуализационные исследования, появившиеся в последние десятилетия, обнаруживают значимые изменения у депрессивных больных. В связи с этими находками все больший интерес проявляется к изучению и развитию гипотезы о связи патогенеза депрессии с различными проявлениями дезадаптивной (негативной) нейропластичности, такими, как потеря нейронов, а также синаптическими и клеточными структурными изменениями. Эти атрофические изменения в различных кортико-лимбических областях мозга, связывают с патофизиологией депрессивных расстройств, считая их одним из базовых механизмов формирования этого заболевания. При этом предполагается, что от выраженности негативной нейропластичности зависит реакция на применение антидепрессантов [1]. Другие исследователи высказываются еще более категорично, полагая, что нейродегенеративные изменения являются ведущими в процес-

сах формирования патогенеза депрессии, особенно при ее рекуррентном течении [5].

За последние 10–15 лет, с помощью морфологических и прижизненных исследований определены многочисленные области коры и подкорковых структур головного мозга, страдающих при депрессивных расстройствах [11]. Считается, что атрофия лобных отделов коры играет важную роль в развитии депрессии, при этом наиболее часто эти нарушения обнаруживаются в вентромедиальной, дорсолатеральной и орбитофронтальной, префронтальной коре и в вентральном стриатуме [12–14]. При сравнении результатов томографических обследований между группой здоровых людей и недавно заболевших депрессивных больных, у последних помимо атрофии лобных долей были обнаружены аналогичные изменения в путамене с двух сторон и левом таламусе [15]. Формирование этих изменений играет важную роль, особенно в свете того, что депрессивные больные с более сохранным объемом тех же структур реагировали на антидепрессанты значительно лучше и у них реже формировалась терапевтическая резистентность [16].

К наиболее частым находкам при обследовании подкорковых структур у депрессивных больных относится миндалина. Было обнаружено, что при различных нарушениях в функциональной активности этой структуры значительно чаще возникали негативные эмоции и повышенная раздражительность [13]. Помимо этого оказалось, что степень выраженности нейродегенерации миндалины положительно коррелирует с выраженностью симптомов у депрессивных пациентов [17].

Исследования последних лет указывают на то, что как нейродегенерация, так и нарушения функциональной активности парагиппокампальной извилины и гиппокампа приводят к развитию ангедонии и способствует формированию депрессии [13]. Оказалось, что атрофические процессы поражают гиппокамп неравномерно, сильнее всего они выражены в аммоновом роге, зубчатой извилине и его основании. Особенно интересной находкой явилось обнаружение того, что эти изменения и депрессивные симптомы взаимно усиливают и усугубляют состояние друг друга [18].

Достаточно часто у депрессивных больных обнаруживалось изменение еще одной структуры лимбической системы, поясной коры, в которой почти постоянно находили значительное уменьшение объема [19]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев эти работы носили пилотный характер и не имели единой методологии.

В последние годы стали появляться фундаментальные работы, в которых обобщается доста-

точно разнородный материал, полученный с помощью нейровизуализационных исследований. В одной из них у 1728 депрессивных больных были выделены 9 базальных структур головного мозга, где атрофические изменения обнаруживались чаще всего. В дальнейшем они сравнивались с результатами измерения тех же структур у 7199 здоровых добровольцев (в качестве контроля). В результате оказалось, что единственным достоверным отличием было снижение объема гиппокампа [20]. Большинство такого рода работ выполнены в рамках крупнейшего международного проекта по изучению мозга (*ENIGMA*), объединяющего исследователей более 70 научно-клинических центров в 35 странах мира. Этот проект, объединяя математиков, генетиков, нейробиологов и врачей, располагает результатами более чем 50 тысяч нейровизуализаций, что позволяет проводить анализ огромного массива данных [21].

В одной из таких работ, проведенной с использованием гармонизированных протоколов в рамках программы *ENIGMA*, были проанализированы результаты структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у 2148 пациентов с депрессией, которые сравнивались с результатами у 7957 здоровых добровольцев. В итоге было показано, что для депрессивных больных типична атрофия в виде истончения передних и задних отделов поясной коры и островков височных долей. Оказалось, что площадь поражения и ее выраженность были максимальными в дебюте заболевания (первый эпизод) и у пациентов старше 21 года. При этом толщина коры и площадь ее поверхности, меняются не одинаково, а зависят от возраста пациента и длительности его заболевания. Сравнение полученных результатов у подростков с сопоставимой контрольной группой показало, что атрофические процессы уменьшали общую площадь поверхности коры (но не толщину) и были максимально выражены в медиальной орбитофронтальной коре и верхней лобной извилине, а также в зрительных, соматосенсорных и моторных областях. Максимальная выраженность этих поражений, обнаружилась у подростков с рекуррентным течением депрессии [22].

В другом мета-анализе проанализировано 112 работ, в которых найденные изменения различных структур мозга у 5943 чел., страдающих депрессией, сравнивались с размерами тех же структур у 4911 здоровых. Наиболее значимые изменения отмечались у пациентов с поздним началом заболевания или рекуррентной формой течения. Анализ показал значительное уменьшение в размерах скорлупы, паллидума и таламуса. Максимальная атрофия была обнаружена в гиппокампе. При со-

четании депрессии и тревоги отмечалось увеличение объема миндалины. Помимо этого, было выявлено уменьшение внутричерепного объема мозга в целом и значительное уменьшение объема серого вещества коры головного мозга (на 2%). Это больше, чем сумма изменений в гиппокампе и миндалине вместе взятых, что в целом свидетельствует о превалирующем значении поражения этой структуры [23].

Еще в одной работе проводился поиск корреляций между объемом атрофии в подкорковых структурах и клиническими особенностями у депрессивных больных. Для этого у 1781 депрессивных больных и у 2953 здоровых сравнивалась толщина и площадь поверхности семи двухсторонних подкорковых структур: прилежащего ядра, миндалины, хвостатого ядра, гиппокампа, паллидума, путамена и таламуса. Результат показал, что у пациентов в возрасте менее 21 года присутствует атрофия толщины и площади поверхности субкулюма (основания) гиппокампа и базолатеральной миндалины. При рекуррентном течении депрессии эти изменения имели более выраженный характер [24].

На основании этой информации вполне обосновано можно предположить, что в основе патогенеза депрессии лежат нарушения нейропластичности (негативная нейропластичность), приводящие к поражению различных участков коры и подкорковых структур. При этом выраженность нейродегенерации зависит от возраста пациента, типа и длительности течения депрессии, что определяется дисфункцией адаптивных возможностей, контролирующих нейрональную пластичность [9]. Таким образом, представляется закономерным одно из последних определений депрессии, где она признается умеренно выраженным нейродегенеративным расстройством [5]. Но основной вопрос о том, являются ли эти дисфункции причиной или следствием депрессии, пока остается открытым.

Еще одним направлением в изучении процессов патогенеза психических расстройств в целом, и депрессии в частности, стало изучение нейрональных сетей, объединенных единой функцией. Под термином функциональная сеть понимается временное объединение нескольких областей мозга. Выделяют, как минимум, три анатомически самостоятельные, функционально специализированные нейрональные системы (сети). Сеть значимости (*SN — salience network*), состоящая из островковой коры, дорсальной передней поясной коры, височного полюса и миндалины, считается, что она отвечает за обнаружение и фильтрацию стимулов, чувство самосознания, социальное поведение и координирует активность между другими сетями.

Центральная исполнительная сеть (*CEN* — *central executive network*), состоящая в основном из дорсолатеральной префронтальной коры, дорсальной передней поясной коры, задней теменной коры и фронтального поля глаза, играет роль в рабочей памяти, решении проблем, целенаправленном поведении и принятии решений. В одной из недавних работ было показано, что у депрессивных больных (по сравнению с контролем) снижается функциональная связь между *CEN* и *DMN* (*default modenet work*), в то время как функциональная связь первой с *SN* увеличивается [25]. Третья система — сеть режима по умолчанию *DMN*, которая состоит в основном из медиальной префронтальной коры, задней поясной коры, прекуны и нижней теменной долики. Считается, что она контролирует процессы самоидентификации, а также анализ и синтез информации, основанной на автобиографической памяти, и участвует в планировании будущей деятельности. В настоящее время эта сеть является наиболее изученной при депрессии в связи с тем, что в ней была обнаружена гиперактивность функциональных связей, что, как считают, несет основную ответственность за формирование затяжного течения заболевания. На фоне применения антидепрессантов эта гиперактивность нормализуется в задней части сети, но сохраняется в передней, что, в свою очередь, считается одной из причин более высокой частоты рецидивов [13, 26].

Теорию “модели тройной сети” еще в 2011 г. предложил В. Менон (*V. Menon*), предполагая, что, так как эти сети играют важную роль в когнитивной и эмоциональной обработке информации, то нарушение контактов между ними может приводить к различным психическим расстройствам, включая депрессию. Последующие исследования подтвердили эту гипотезу. Так в одной из работ, на основании изучения нарушений этих связей у 1711 депрессивных больных было не только определено четыре нейрофизиологических подтипа депрессии, но и успешно предсказан эффект от применения антидепрессантов [27]. Это направление активно развивается, опираясь на гипотезу о том, что депрессия состоит из нескольких базовых фенотипов и знание этих фенотипов может дать возможность прогнозировать эффективность терапии [28]. В тоже время нельзя не отметить, что в силу целого ряда организационных и методологических проблем эта гипотеза пока не получила широкого распространения [16].

Одним из наиболее актуальных и современных направлений в изучении патогенеза депрессий является так называемая нейротрофическая теория развития депрессий, согласно которой нейротрофические факторы играют ведущую роль в развитии этого заболевания. Предполагается, что

в основе негативной нейропластичности лежит нарушение синтеза нейротрофинов, осуществляемых регуляторными пептидами, которые в основном состоят из олигопептидов. Они обладают широким спектром активности за счет сопряженности каждого отдельного пептида с деятельностью других регуляторных систем, таких как медиаторы, гормоны и цитокины [29].

Нейротрофины синтезируются в клетках нервной ткани и регулируют все виды ее деятельности, включая выживание нейронов, их дифференцировку и пролиферацию. Помимо этого, они защищают мозг от гипоксических, травматических, ишемических и других патологических воздействий [30, 31].

Самым распространенным и наиболее хорошо изученным нейротрофином, является фактор роста (*BDNF*). Он обнаруживается в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках. Этот полипептид совместно с тропомиозиновым тирозинкиназным В-рецептором, запускает внутриклеточные каскады, управляющие развитием и пластичностью нейронов, клеточным циклом и апоптозом. Многочисленные исследования продемонстрировали не только снижение концентрации *BDNF* при формировании депрессии и повышение его содержания на фоне терапии антидепрессантами, но и положительную корреляцию между уровнем *BDNF* и степенью улучшения состояния пациента [9, 11, 31]. Большинство исследований подтверждает факт снижения концентрации *BDNF* в плазме периферической крови у больных, страдающих депрессией и последующее его увеличение на фоне лечения антидепрессантами. Более того, его уровень в крови коррелирует с эффективностью терапии и тяжестью текущего депрессивного эпизода [9, 31, 32]. Помимо этого, недавно полученные экспериментальные данные показывают, что *BDNF* обладает собственным антидепрессант-подобным действием [33].

Хотя шизофрения не имеет столь широкого распространения, как депрессия (в РФ 4.2 на 1000 населения), она является одним из наиболее тяжелых и социально значимых заболеваний. Это заболевание рассматривается сегодня, как полиморфное, процессуальное психическое расстройство, имеющее в своей структуре позитивные, негативные и когнитивные расстройства. При этом только когнитивные нарушения обнаруживаются при всех вариантах и типах течения [26, 34]. Это заболевание чрезвычайно сложно для диагностики не только в связи с полиморфным характером своих проявлений, но и в силу постоянного патоморфозоклинических проявлений, чаще всего с нарастанием негативной симптоматики. В связи с отсутствием четкого клинического фенотипа,

акцент проводимых исследований все больше смещается в сторону выделения эндофенотипа на основе нейропсихологических и нейрофизиологических исследований.

В рамках этой гипотезы предложена комплексная эволюционно-дегенеративная модель шизофрении, в структуре которой значительное место занимают нарушения функциональных межнейронных связей и структурных образований [34].

Первое доказательное свидетельство лобной дисфункции при шизофрении было обнаружено почти 50 лет назад двумя исследователями (*D.H. Ingvar, G. Franzen, 1974 г.*). Они обнаружили снижение кровотока в префронтальной коре больных шизофренией, по сравнению со здоровыми лицами. Эта явление получило название “гипофронтальность”.

В дальнейшем дисфункция префронтальной коры и связанных с ней корковых и подкорковых нейронных сетей, были подтверждены многочисленными исследованиями, а наиболее убедительные результаты были получены при выполнении когнитивных тестов [34]. Результатом многочисленных нейровизуализационных исследований у больных шизофренией было обнаружение атрофических нарушений в различных структурах мозга. Наиболее часто встречалось расширение двух боковых и третьего желудочков, атрофия лобной и височной коры, изменения базальных ганглиев, гиппокампо-амигдаларного комплекса и изменение объема мозжечка. Существует несколько современных теорий объясняющих эти нейродегенеративные изменения: 1) они являются продолжением патологии развития, 2) они являются следствием энцефалопатии токсико-гипоксического характера, что связано не только с вирусной инфекцией в структуре клетки, но и с наличием в геноме вирусной ДНК [35].

В одном из последних мета-анализов, куда вошли результаты 246 исследований мозга больных шизофренией с помощью МРТ со средним и высоким размером эффекта по Козну ($d \geq 0.4$), было подтверждено присущее этому заболеванию уменьшение объема мозга в 13 структурах. Ими оказались: внутримозговой объем (*intracranial volume*), общий объем мозга (*total brain volume*), боковые желудочки (*lateral ventricles*), третий желудочек (*third ventricle*), общая кора (*total gray matter*), лобная кора (*frontal gray matter*), префронтальная кора (*prefrontal gray matter*), височная кора, кора верхней височной извилины, кора височной площадки (*planum temporale*), гиппокамп, веретенообразная извилина и островок [36].

В дальнейшем было обнаружено, что эти изменения сильнее выражены у давно болеющих (по сравнению с впервые заболевшими), а более ран-

ний возраст начала заболевания сопровождался большим дефицитом объема лобных отделов [37].

Результаты одних из первых работ, исследующих влияние нейролептиков на морфометрию мозга, показали не однозначные результаты. В процессе двухлетнего исследования одной и той же группы больных давались попеременно типичные и атипичные нейролептики и фиксировалось их влияние на базальные ганглии: хвостатое, лентиккулярное ядро и ядра таламуса. Оказалось, что при приеме атипичных нейролептиков, происходило уменьшение размеров вышеперечисленных базальных ядер, а при приеме типичных — их увеличение [38, 39].

Одно из недавних исследований подтвердило гипотезу о том, что эффективность терапии связана с нарушениями в допаминергической системе, а формирование терапевтической резистентности зависит, скорее всего, от дисфункции глутаматергической системы [40]. К сожалению, данные о влиянии нейролептиков на атрофические нарушения при шизофрении остаются разноречивыми и неопределенными до настоящего времени. Так, например, клозапин считается единственным эффективным препаратом в случаях терапевтической резистентности. Однако в одной из работ последних лет появились сведения о том, что уже после шестимесячного перехода на прием этого препарата (у резистентных больных) на фоне редукции психопатологической симптоматики обнаружилось значительное увеличение боковых желудочков, за счет уменьшения объема таламуса, хвостатого ядра, скорлупы и гиппокампа. Авторы считают, что прогрессирующая нейродегенерация с уменьшением объема в таламусе и полосатом теле, связана с улучшением симптомов после воздействия клозапина и может отражать адаптивную реакцию, связанную с улучшением результата [41]. Наиболее современным и активно развивающимся направлением, изучающим патогенетические механизмы развития шизофрении (как и при депрессии), является изучение нарушений активности функциональных нервных сетей мозга. Считается, что нарушение взаимодействия между *SN*, *CEN* и *DMN* является характерной чертой патогенеза шизофрении [26]. В одном из последних исследований, на основании анализа 78 работ сравниваются результаты обследования между 2588 больных шизофренией и 2567 здоровых испытуемых. Полученный результат подтвердил, что в основе патофизиологии шизофрении лежат разнообразные нарушения связей между этими сетями [42].

Изучение роли *BDNF* у больных шизофренией показало, что он не оказывает никакого действия на вероятность развития параноидной шизофре-

нии, но оказывает заметное влияние на выраженность продуктивной симптоматики в фенотипе [43–45].

Помимо антидепрессантов и нейрорепараторов в психиатрической и неврологической практике применяются ноотропы и нейропротекторы. Эта категория лекарственных средств является одной из самых востребованных и назначаемых в клинической практике [46].

Между тем, это разделение остается весьма условным, так как действие большинства препаратов, обеих лекарственных групп оказывают многообразное воздействие на метаболизм и микроциркуляцию, активируя множество нейромедиаторных систем всего мозга. Зачастую одно и то же лекарственное вещество обладает свойствами, как ноотропа так и нейропротектора [47, 48].

Препараты этой группы широко применяются при нейродегенеративных заболеваниях [29, 49] при когнитивных нарушениях после инсультов и черепно-мозговой травмы [46]. Появились сообщения об эффективном применении этих лекарственных веществ при некоторых формах шизофрении [50, 51].

Помимо успешного использования препаратов этой группы, во всех вышеперечисленных случаях они с успехом используются для лечения соматогений, депрессий, астенических и гиперсомнических состояний, а также для купирования и профилактики кардионевротических и неврастенических симптомокомплексов [48, 52].

Помимо прямого воздействия на мозг препараты этой группы действуют и опосредованно. Так, например, присоединяя к антидепрессивной терапии нейропротекторы и ноотропы, мы активируем процессы нейрогенеза. При этом известно, что длительность развития и специализации (нейрогенез) нейронов составляет около двух недель, что, примерно, соответствует длительности “отсроченности” действия антидепрессантов [53]. Вряд ли такое совпадение является случайным. Активируя нейрогенез, мы сокращаем его длительность, получая в результате более выраженный антидепрессивный эффект и значительное сокращение пресловутого “отсроченного” эффекта, представляющего одну из проблем лечения депрессивных состояний [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на неослабевающий интерес и все увеличивающееся количество исследований, посвященных проблеме взаимозависимости патофизиологии психических расстройств, нейродегенеративным изменениям формирующимся при этих расстройствах и влиянию на эти процессы психотропных препаратов, количество возника-

ющих вопросов значительно превышает число полученных ответов. В рамках одной работы невозможно охватить весь комплекс проблем, сопутствующих решению этой проблемы. В частности, обращает на себя внимание некоторое сходство процессов, формирующих два заболевания: депрессию и шизофрению. Действительно, в обоих случаях возникают нейродегенеративные изменения, и при этом часто страдают одни и те же структуры. Однако при шизофрении на первый план выходят атрофические изменения в коре и в перивентрикулярных отделах головного мозга. При депрессии этот процесс затрагивает преимущественно отдельные участки коры и лимбической системы. При шизофрении не найдено корреляций между объемом нейродегенеративных изменений и выраженностью клинических симптомов или заметном влиянии терапии на атрофические процессы, в то время как при депрессивных расстройствах это влияние гораздо заметнее и не зависит от характера анатомических или функциональных изменений. Наконец, при депрессиях очень часто отмечают регресс (вплоть до полной нормализации) нейродегенеративных изменений под влиянием терапии, а при шизофрении эти процессы протекают с обратной закономерностью. Возможно, при депрессиях все анатомические и функциональные нарушения ограничивается негативной нейропластичностью, которая не достигает состояния необратимости и именно этим объясняется позитивное влияние антидепрессантов. При шизофрении эти процессы носят более сложный характер, что пока не позволяет обнаружить понятную связь между прогрессирующей нейродегенерацией, динамикой клинических изменений и влиянием нейрорепараторов на эти процессы. Возможно, это связано с тем, что начальные проявления негативной нейропластичности, протекающие на субклеточном и клеточном уровнях, имеют при этих заболеваниях принципиальную разницу, хотя и приводят к почти идентичным морфометрическим структурным изменениям головного мозга. Рассматривая психические расстройства как мультисистемные заболевания, создается возможность нового базисного подхода к их систематике, что в перспективе может иметь как теоретическое, так и практическое значение [55].

На основании полученных результатов, складывается впечатление, что совместный прием ноотропов и нейропротекторов с антидепрессантами или нейрорепараторами остается недооцененным, хотя может значительно снизить количество “терапевтически резистентных” случаев.

Финансирование работы. Работа выполнена по теме: “Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на

них эндогенных и экзогенных факторов”. Госзадание № АААА-А18-118012290373-7.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазо Г.Е., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В. и др. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 4. С. 70.
2. Fried E.I., Nesse R.M. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STARnD study // J. Affect Disord. 2015. V. 172. P. 96.
3. Шальнова С.А., Евстафьева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 12. С. 53.
4. van Agtmaal M.J.M., Houben A.J.H.M., Pouwer F. et al. Association of microvascular dysfunction with late-life depression: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Psychiatry. 2017. V. 74. № 7. P. 729.
5. Афтанас Л.И. Депрессия и нейродегенерация: новые стратегии диагностики и терапии // Наука из первых рук. 2017. № 1(73). С. 40.
6. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Частные вопросы нейропластичности. Вестниковая дерекцепция. СПб.: Фолиант, 2017. 189 с.
7. Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N. et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging // Cell. Stem. Cell. 2018. V. 22. № 4. P. 589.
8. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю. Управляемая нейропластичность // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 112.
Naryshkin A.G., Galanin I.V., Egorov A.Yu. Controlled Neuroplasticity // Human Physiology. 2020. V. 46. № 2. P. 216.
9. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В. и др. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 38.
10. Дамулин И.В. Коровые связи, синдром “разобщения” и высшие мозговые функции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 11. С. 107.
11. Levy M.J.F., Boule F., Steinbush H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathway in the pathophysiology and treatment of depression // Psychopharmacology. 2018. V. 235. № 8. P. 2195.
12. Bludau S., Bzdok D., Gruber O. et al. Medial prefrontal aberration in major depressive disorder revealed by cytoarchitectonically informed voxel-based morphometry // Am. J. Psychiatry. 2016. V. 173. № 3. P. 291.
13. Dai L., Zhou H., Xu X. et al. These findings provide an opportunity to understand the biological mechanisms of depression // Peer J. 2019. V. 7. P. e8170.
14. Manelis A., Huppert T., Rogers E. et al. The role of the right prefrontal cortex in recognition of facial emotional expressions in depressed individuals: fNIRS study // J. Affect. Disord. 2019. V. 258. P. 151.
15. Lu Y., Liang H., Han D. et al. The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder // Neuroimage Clin. 2016. V. 11. P. 658.
16. Fonseka T.M., MacQueen G.M., Kennedy S.H. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder // J. Affect. Disord. 2018. V. 233. P. 21.
17. Zhang H., Li L., Wu M. et al. Brain gray matter alterations in first episodes of depression: A meta-analysis of whole-brain studies // Neurosci. Biobehav. Rev. 2016. V. 60. P. 43.
18. Roddy D.W., Farrell C., Doolin K. et al. The hippocampus in depression: more than the sum of its parts. Advanced hippocampal substructure segmentation in depression // Biol. Psychiatry. 2019. V. 85. № 6. P. 487.
19. Wise T., Radua J., Via E. et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis // Mol. Psychiatry. 2017. V. 22. № 10. P. 1455.
20. Schmaal L., Veltman D.J., van Erp T.G. et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA major depressive disorder working group // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 6. P. 806.
21. Зельман В.Л. “Википедия мозга” против слабости, психических заболеваний и мозговых “катастроф” // Наука из первых рук. 2016. № 1(67). С. 18.
22. Schmaal L., Hibar D.P., Sämann P.G. et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA major depressive disorder working group // Mol. Psychiatry. 2017. V. 22. № 6. P. 900.
23. Espinoza Oyarce D.A., Shaw M.E., Alateeq K., Cherbuin N. Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis // J. Psychiatry Neurosci. 2020. V. 45. № 6. P. 406.
24. Ho T.G., Gutman B., Pozzi E. et al. Subcortical shape alterations in major depressive disorder: Findings from the major depressive disorder working group // Hum. Brain Mapp. 2020.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24988>
25. Young K.D., Sigle G.J., Zotev V. et al. Randomized Clinical Trial of Real-Time fMRI Amygdala Neurofeedback for Major Depressive Disorder: Effects on Symptoms and Autobiographical Memory Recall // Am. J. Psychiatry. 2017. V. 174. № 8. P. 748.
26. Киренская А.В., Сторожева З.И., Ткаченко А.А. Нейрофизиологические эндотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и кон-

- троля поведения: перспективы исследований и диагностики. СПб.: Нестор-История, 2015. С. 336.
27. *Drysdale A.T., Grosenick L., Downar J. et al.* Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat. Med.* 2017. V. 23. № 1. P. 28.
 28. *Dinga R., Schmaal L., Penninx B. et al.* Evaluating the evidence for bio types of depression: Methodological replication and extension of depression // *Neuroimage Clin.* 2019. V. 22. P. 101796.
 29. *Клюшников А.С., Вереютин И.А., Иллариошкин С.Н.* Нейродегенеративные заболевания и регуляторные пептиды // *Нервные болезни.* 2017. № 1. С. 41.
 30. *Гусева Е.И., Боголепова А.Н.* Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // *Трудный пациент.* 2010. Т. 8. № 10. С. 11.
 31. *Боголепова А.Н.* Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21. № 2. С. 18.
 32. *Polyakova M., Stuke K., Schuemberg K. et al.* BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic quantitative meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 174. P. 432.
 33. *Deyama S., Bang E., Kato T. et al.* Neurotrophic and antidepressant action of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Psychiatry.* 2019. V. 86. № 2. P. 143.
 34. *Краснов В.Н.* Заболевания шизофренического спектра / *Психиатрия. Национальное руководство* // Под ред. Александровского Ю.А., Незнанова Н.Г. М.: Гэотар-Медиа, 2018. С. 252.
 35. *Орлова В.А., Серикова Т.М., Чернищук С.Н. и др.* К проблеме нейродегенерации при шизофрении: данные спектрально-динамического анализа // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010. Т. 20. № 2. С. 67.
 36. *Kuo S.S., Pogue-Geile M.F.* Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 98. P. 85.
 37. *Torres U.S., Duran F.L.S., Schaufelberger M.S. et al.* Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness // *Neuroimage Clin.* 2016. V. 12. P. 1.
 38. *Corson P.W., Nopoulos P., Miller D.D.* Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics // *Am. J. Psychiatry.* 1999. V. 156. № 8. P. 1200.
 39. *Scheepers F.E., Gispen C.C., Wied C.C.* The effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2001. V. 158. № 4. P. 644.
 40. *Vanes L.D., Mouchlianitis E., Collier T. et al.* Differential neural reward mechanisms in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia // *Psychol. Med.* 2018. V. 48. № 14. P. 2418.
 41. *Tronchin G., Akujedu T.N., Ahmed M. et al.* Progressive subcortical volume loss in treatment-resistant schizophrenia patients after commencing clozapine treatment // *Neuropsychopharmacology.* 2020. V. 45. № 8. P. 1353.
 42. *Li S., Hu N., Zhang W. et al.* Dysconnectivity of Multiple Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity // *Front. Psychiatry.* 2019. V. 10. P. 482.
 43. *Schweiger J., Bilek E., Schafer A. et al.* Effects of BDNF Val⁶⁶ Met genotype and schizophrenia familial risk on a neural functional network for cognitive control in humans // *Neuropsychopharmacology.* 2019. V. 44. № 3. P. 509.
 44. *Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е.* Влияние гена BDNF на фенотипическую экспрессию параноидной шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015. Т. 25. № 2. С. 45.
 45. *Di Carlo P., Punzi G., Ursini G.* Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* 2019. V. 29. № 5. P. 200.
 46. *Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В.* Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018. Т. 12. № 3. С. 36.
 47. *Сафонова М.Н., Коваленко А.В., Мизюркина О.А.* Комбинированная нейропротекция в лечении постинсультных афазий // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 7. С. 20.
 48. *Мамчур В.И., Дронов С.И., Жилук В.И.* Фармакотерапевтические грани Олатропина // *Международный неврологический журн.* 2018. Т. 101. № 7. С. 49.
 49. *Fekete R., Jankovic J.* Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. № 3. P. 391.
 50. *Доровских И.В.* Новый взгляд на терапевтические возможности известного нейропротектора в психиатрии // *Неврология.* 2015. № 5. С. 66.
 51. *Медведев В.Э.* Ноотропные препараты и нейропротекторы в лечении психических расстройств: Учебно-методическое пособие. М.: Издательство РУДН, 2015. 152 с.
 52. *Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В.* Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. Т. 114. № 9. С. 30.
 53. *Maletic V., Robinson M., Oakes T.* Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. V. 61. № 12. P. 2030.
 54. *Autry A.E., Adachi M., Noyreva E. et al.* NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioral antidepressant responses // *Nature.* 2011. V. 475. № 7354. P. 91.
 55. *Незнанов Н.Г., Руковишников Г.В., Касьянов В.Д. и др.* Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии.* 2020. № 3. С. 3.

Morphometric and Functional Changes of the Brain in Mental Disorders and Their Dynamics During Drug Treatment

I. V. Galanin^a, A. G. Naryshkin^{a, c, d, *}, I. Yu. Liaskina^a, T. A. Skoromets^{a, b}

^a*Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

^b*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

^c*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia*

^d*Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: naryshkin56@mail.ru*

This review examines the results of morphometric studies of the brain in recent years, devoted to the influence of neurodegenerative changes (negative neuroplasticity) on the pathogenesis of major mental diseases: major depressive disorder and schizophrenia. Also, modern ideas about functional changes in the brain in these diseases are considered. The relationship between the main groups of psychotropic drugs: antidepressants, neuroleptics and neuroprotectors with the detected morphometric changes were analyzed.

Keywords: morphometry, brain, neurodegeneration, neuroplasticity, depression, schizophrenia, psychotropic therapy, nootropics, neuromodulators.

СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ ПАНЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2022 г. Н. В. Кузьменко^{1, 2, *}, В. А. Цырлин¹, М. Г. Плисс^{1, 2}, М. М. Галагудза¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.03.2021 г.

После доработки 12.03.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

Цель работы — путем мета-анализа исследовать сезонные колебания артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и их зависимость от пола, возраста и особенностей климата региона. Были проанализированы данные по сезонной динамике АД и ЧСС у здоровых людей из 24 панельных исследований, проведенных в 23 регионах Земного шара. Регионы располагались в различных климатических зонах от субарктической до тропической. Мета-анализ данных сезонной динамики дневных значений АД у человека показал, что как САД (систолическое АД), так и ДАД (диастолическое АД) были выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым сезоном. Разность между зимой и летом составляла для САД в среднем 3.42 [2.00, 4.84] мм рт. ст., для ДАД — 2.86 [0.98, 4.74] мм рт. ст. Дневные значения ЧСС были максимальны осенью и минимальны весной и летом, разность составляла в среднем не более 2 уд./мин. Значимых различий между результатами офисной и амбулаторной регистрации САД не было, но сезонные изменения ДАД были очевидны при офисной регистрации, но не при амбулаторной. Значимой сезонной динамики ночных значений АД и ЧСС установлено не было. Существенных различий в амплитуде сезонных изменений АД и ЧСС между мужчинами и женщинами, а также здоровыми людьми разных возрастных групп не было. В результате настоящего мета-анализа было выявлено, что в регионах, где цирканнуальные колебания температуры воздуха меньше, а также в более южных регионах, сезонные изменения АД больше. Таким образом, данный мета-анализ подтвердил сезонную динамику АД и ЧСС у здоровых людей, которая, вероятно, вызвана изменениями в нейрогуморальной регуляции, возникающими под влиянием погодных условий.

Ключевые слова: артериальное давление, частота сердечных сокращений, сезон, метеорологические факторы, климат.

DOI: 10.31857/S0131164622030109

Во многих исследованиях, проведенных в различных регионах Земного шара с разным типом климата, показана у людей сезонная динамика уровня артериального давления (АД) с максимумом в холодный сезон и надиром летом, которую большинство авторов связывают с цирканнуальными флуктуациями температуры воздуха [1–4]. Считается, что зимний подъем АД является основной причиной увеличения количества случаев обострения заболеваний сердечно-сосудистой системы в этот сезон [3].

Сердечно-сосудистые реакции при колебаниях ambientной температуры направлены на поддержание на постоянном уровне температуры ядра. В экспериментальных исследованиях с

участием добровольцев было установлено, что умеренная кратковременная гипотермия вызывает у людей повышение АД без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [5]. Увеличение АД при охлаждении связано с увеличением центрального объема крови в результате сужения сосудов кожи [6, 7]. Умеренная кратковременная гипертермия сопровождается снижением АД, главным образом диастолического (ДАД), и тахикардией [5]. Это является закономерным следствием расширения сосудов кожи и повышением активности симпатической нервной системы [6–8].

Сердечно-сосудистые реакции, как при охлаждении, так и при нагревании ассоциированы с увеличением уровня катехоламинов и активности

симпатической нервной системы, которая способна вызывать неоднородные изменения в активности периферических симпатических нервов, чтобы избирательно контролировать регионарное кровообращение [6, 9]. Кроме того, при охлаждении наблюдается увеличение концентрации ангиотензина II и эндотелина-1 [10], а при нагревании отмечается рост уровня оксида азота [11]. Однако, как в экспериментах на крысах, так и в исследованиях на людях, было установлено, что после кратковременного охлаждения параметры гемодинамики нормализуются достаточно быстро [12, 13].

Смена времен года сопровождается изменением погодных условий и длины дня, что вызывает адаптивные реакции в функционировании организма, в основе которых лежит изменение активности тиреоидных гормонов, определяющих общий метаболизм. Так, зимой, с одной стороны, короткий день и увеличение уровня мелатонина подавляют синтез трийодтиронина (Т3) [14, 15], а с другой стороны, низкие температуры стимулируют его выработку [16–19]. Многочисленные исследования на крысах, которые, как и человек, являются млекопитающими без четко выраженной сезонности в функционировании организма, показали, что длительное воздействие низких температур вызывает у них устойчивую гипертензию, тахикардию и повышение циркулирующего Т3 [17, 20, 21]. Напротив, длительное воздействие умеренного тепла ассоциировано с брадикардией и снижением уровня тиреоидных гормонов [21–23]. С другой стороны, у крыс линии *Wistar* наблюдали увеличение Т3 в условиях длинного дня и снижение тиреоидных гормонов, АД и ЧСС при содержании в условиях короткого дня [24, 25]. В естественных условиях в климате с выраженной сезонной динамикой температуры воздуха у многих видов животных зима ассоциирована с брадикардией и снижением общего метаболизма, у некоторых видов вплоть до гибернации [26–28].

Люди активно используют искусственное освещение, а также могут минимизировать колебания ambientной температуры отоплением, кондиционированием, одеждой и изменением потребления жидкости и пищи. Тем не менее, в ранее проведенном мета-анализе нами было показано, что у современного человека уровень циркулирующего общего Т3 и ТТГ выше зимой, чем летом [29]. Также во многих исследованиях была установлена у людей сезонная динамика норадреналина, альдостерона, холестерина и гематокрита [30–39] с максимальными значениями зимой и минимальными летом.

Известно, что помимо температуры воздуха, сезонной динамике подвержены и другие метеорологические факторы: атмосферное давление, относительная влажность воздуха, парциальная

плотность кислорода в воздухе [40]. Однако влияние изменения этих факторов на АД и ЧСС практически не исследовано. Кроме того, обычно исследуются изменения АД зимой по сравнению с летом и не сравниваются другие сезоны, а цирканнуальные колебания ЧСС, до сих пор, практически не изучены. Также остается до конца неясным, зависит ли сезонная динамика АД и ЧСС от пола и возраста. Исследованию данных проблем посвящен настоящий мета-анализ. В данный мета-анализ были включены только панельные исследования на здоровых людях с нормальным уровнем АД, поскольку большинство крупных кросс-секционных исследований включают гипертензивных пациентов и людей с другими патологиями, а какая-либо терапия может оказать влияние на выраженность сезонных колебаний АД и ЧСС.

МЕТОДИКА

Отбор публикаций. Мета-анализ был выполнен в соответствии с рекомендациями *PRISMA* (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск публикаций осуществляли в июле 2020 г. на английском и русском языках независимо двумя исследователями в базах *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar* без ограничения периода публикации. Использовали следующие ключевые слова: “артериальное давление”, “сердечный ритм”, “сезон”. Был применен фильтр “исследования на людях”.

Для настоящего мета-анализа отбирали панельные исследования из рецензируемых журналов. Дизайн работы устанавливали из описания методики: в разные сезоны должна была исследоваться одна и та же группа людей, при сравнении между сезонами должны были быть применены статистические тесты для повторных измерений. Отбирали только исследования, проведенные на нормотензивных здоровых людях, не находящихся на какой-либо терапии. Пол и возраст людей, участвующих в исследованиях, при отборе публикаций не учитывали, но исключали работы с участием беременных женщин и детей. Не включали исследования с участием спортсменов. Работы, отобранные для мета-анализа, должны были быть исследованиями, проведенными в конкретном регионе. Это условие позволило оценить зависимость сезонных колебаний АД и ЧСС от конкретных климатических условий. Регионы с горным климатом в мета-анализ не включали. Также не использовали исследования с участием сезонных рабочих, вахтовиков, полярников и других случаев временного нахождения людей в климатических условиях, отличных от региона их постоянного проживания (рис. 1).

Из работ извлекали данные по величине САД (систолического АД в мм рт. ст.), ДАД (диастолического АД в мм рт. ст.) и ЧСС (уд./мин), изме-



Рис. 1. Блок-схема в соответствии с рекомендационными предписаниями для системных обзоров и мета-анализов (<http://prisma-statement.org/>).

ренных зимой, весной, летом и осенью. Исследовали сезонную динамику как дневных, так и ночных значений АД и ЧСС. Также было исследовано влияние на сезонные колебания АД и ЧСС способа измерения (офисный, амбулаторный), пола и возраста. При исследовании зависимости сезонной динамики АД и ЧСС от пола и возраста использовали только те работы, в которых одновременно изучались люди разного пола/возраста и данные представлены для каждой гендерной/возрастной группы. Это исключало влияние других факторов (способа измерения, климата) на результат. Кроме того, изучали влияние географической широты и амплитуды цирканнуальных колебаний метеорологических факторов на сезонную динамику АД и ЧСС.

Обработка метеорологических данных. Если в статье были представлены метеорологические данные, то использовали их. В противном случае, используя архивные данные, проводили расчет средних значений температуры воздуха, атмосферного давления на уровне местности, вариативности атмосферного давления (стандартное отклонение среднемесячной величины атмосферного давления), относительной влажности воздуха и парциальной плотности кислорода в воздухе (pO_2), как описано в ранее опубликованных работах [29, 40].

В зависимости от амплитуды изменения метеорологического фактора в регионе проведения исследования, публикации при проведении мета-анализа делили на две субгруппы: с максималь-

ной и минимальной амплитудой изменения метеофактора.

Статистика. Мета-анализ результатов исследований проводили с помощью статистической программы *Review Manager 5.3 (Cochrane Library)*. Для анализа использовали *inverse variance* тест (*Mean Difference*). Гетерогенность, включенных в мета-анализ исследований, устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществляли в соответствии с рекомендациями *M. Borenstein et al.* [41]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал — 95%. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, а также в виде “среднее значение $\pm$ стандартное отклонение”. Наличие предвзятости при отборе публикаций оценивали с помощью графика-воронки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в базах было найдено 3662 публикации (из них 254 обзоры), посвященных сезонной динамике в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Для мета-анализа было отобрано 23 публикации (24 панельных исследования сезонной динамики АД и ЧСС). В публикации [60] представлены исследования в двух городах (Сыктывкаре и Магадане). В табл. 1 отображены основные характеристики публикаций, включенных в настоящий мета-анализ. Регионы проведения исследований располагались в различных климатических зонах от субарктической до тропической. Большинство авторов сообщают об измерении АД и ЧСС при комнатной температуре.

В табл. 2 представлена сезонная динамика основных метеорологических параметров в исследуемых регионах. Как видно из табл. 2, сезонной динамике подвержены температура воздуха, атмосферное давление, вариабельность атмосферного давления, относительная влажность воздуха, а также парциальная плотность кислорода в воздухе. Температура воздуха ниже зимой и выше летом, а pO_2 больше зимой и меньше летом. Сезонная динамика температуры воздуха и pO_2 воздуха имеют одинаковый цирканнуальный тренд во всех городах, но особенности климата региона будут определять амплитуду их межсезонных изменений. Атмосферное давление обычно более высокое и вариабельное зимой по сравнению с летом. Однако характер сезонной динамики атмосферного давления зависит от особенностей климата региона. Так, для Магадана и Архангельска (Россия), Эксетера (Великобритания), Базеля (Швейцария), Сендая (Япония), Буффало и Ву-

стера (США) характерна четко выраженная сезонная динамика вариабельности атмосферного давления, но не его среднемесячной величины. Для климата большинства регионов Ближнего Востока и Восточной Азии характерна четко выраженная сезонная динамика среднемесячной величины атмосферного давления, но не его вариабельности. В Сибири четко выражена сезонная динамика как величины, так и вариабельности атмосферного давления. Относительная влажность воздуха также обычно изменяется от зимы к лету. В Европе относительная влажность воздуха выше зимой, чем летом, а в Восточной Азии ее годовой тренд будет обратным.

Мета-анализ данных о сезонной динамике дневных значений АД у человека показал, что как САД, так и ДАД выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым сезоном (табл. 3, рис. 2). Разность между зимой и летом составляет для САД в среднем 3.42 мм рт. ст., для ДАД — 2.86 мм рт. ст. Зимой САД было 122 ± 8 мм рт. ст., ДАД — 76.4 ± 6 мм рт. ст. Летом САД было 118.7 ± 7 мм рт. ст., ДАД — 73.3 ± 6 мм рт. ст. Нами не было выявлено различий в дневных значениях ЧСС между зимой и летом (табл. 3), которая в среднем составляла 71 ± 5 уд./мин. Однако максимальные значения ЧСС отмечались осенью, различия были значимы по сравнению с летом и весной, но составляли в среднем не более 2 уд./мин (табл. 3, рис. 3). Сезонные изменения САД были зафиксированы как при офисной, так и при амбулаторной регистрации АД. Сезонные изменения ДАД были очевидны при офисной регистрации, но не при амбулаторной (табл. 4). Сезонные изменения ЧСС были одинаковы при обоих способах регистрации (табл. 4). Не было выявлено различий между зимой и летом в ночных значениях АД и ЧСС (табл. 5).

Не было обнаружено зависимости сезонных колебаний (зима против лета) АД и ЧСС от пола. По результатам работ *D.E. Chiriboga et al.* [44] и *S. Fuse et al.* [45], в которых одновременно исследовались мужчины и женщины, у мужчин сезонные колебания АД составили для САД 2.70 [0.12, 5.28] мм рт. ст., для ДАД — 0.39 [–1.25, 2.03] мм рт. ст. (общий объем выборки 298 чел.); у женщин для САД — 1.56 [–1.28, 4.10] мм рт. ст., для ДАД — 0.46 [–1.28, 2.21] мм рт. ст. (общий объем выборки 282 чел.). По результатам работ *D.E. Chiriboga et al.* [44], *S. Fuse et al.* [45] и *W.R. Leonard et al.* [55] сезонные колебания ЧСС были у мужчин 2.19 [0.45, 3.94] уд./мин (общий объем выборки 333 чел.), у женщин — 2.33 [0.73, 3.93] уд./мин (общий объем выборки 341 чел.).

Также не было обнаружено зависимости сезонных колебаний (зима против лета) АД и ЧСС от возраста. По результатам работ *J. Goodwin et al.* [46] и *Y. Inoue et al.* [51] сезонные колебания АД

Таблица 1. Публикации, включенные в мета-анализ

Источник	Период исследования	Время регистрации	Параметры	Общая выборка	Средний возраст	Пол, % мужчин	Сезоны	Место исследования, географические координаты
<i>Abdulla K.</i> , 1988 [42]	1971–1986	17:00–20:00	О: САД, ДАД	174	42	35	2	Мосул, Ирак, 36.2° с.ш. 43° в.д., 223 м н/м
<i>Cheng J.</i> , 2016 [43]	2015	8:00	О: САД, ДАД, ЧСС	29	44	48	2	Шанхай, Китай, 31° с.ш. 121.3° в.д., 4 м н/м
<i>Chiriboga D.E.</i> , 2009 [44]	1994–1998	–	О: САД, ДАД, ЧСС	534	48	51.5***	4	Вустер, Массачусетс, США, 42.2° с.ш. 71.5° з.д., 146 м н/м
<i>Fuse S.</i> , 2020 [45]	2016–2017	–	О: САД, ДАД, ЧСС	46	41	50***	2	Токио, Япония, 35.4° с.ш. 139.4° в.д., 46 м н/м
<i>Goodwin J.</i> , 2001 [46]	3 года	Сутки	А: САД, ДАД	45	49**	100	2	Эксетер, Великобритания, 50.4° с.ш. 3.3° з.д., 7 м н/м
<i>Goyal A.</i> , 2019 [47]	–	Сутки	А: САД, ДАД*	28	40	78.6	4	Лудхiana, Индия, 30.6° с.ш. 75.5° в.д., 260 м н/м
<i>Grishin O.V.</i> , 2017 [48]	–	9:00–15:00	О: САД, ДАД, ЧСС	32	43	44	2	Новосибирск, Россия, 55° с.ш. 82.5° в.д., 150 м н/м
<i>Hata T.</i> , 1982 [49]	1979–1980	–	О: САД, ДАД, ЧСС	14	41	100	2	Осака, Япония, 34.4° с.ш. 135.3° в.д., 35°41', 24 м н/м
<i>Hattori T.</i> , 2015 [34]	2010–2011	–	О: САД, ДАД, ЧСС	79	38	100	2	Сендай, Япония, 38.2° с.ш. 140.5° в.д., 57 м н/м
<i>Hayashi T.</i> , 2008 [50]	2004–2005	Сутки	А: САД, ЧСС*	45	67	44	4	Токио, Япония, 35.4° с.ш. 139° в.д., 44 м н/м
<i>Inoue Y.</i> , 1995 [51]	–	–	А: САД, ДАД, ЧСС	14	42**	100	4	Кобе, Япония, 34.4° с.ш. 135.1° в.д., 58 м н/м
<i>Kamezaki F.</i> , 2010 [52]	2008	–	О: САД, ДАД	1202	44	100	2	Нагоя, Япония, 35° с.ш. 136.5° в.д., 75 м н/м
<i>Kanikowska D.</i> , 2013 [35]	2010–2011	Сутки	А: САД, ДАД, ЧСС	5	24	100	2	Нагакуте, Япония, 35° с.ш. 137° в.д., 139 м н/м

Таблица 1. Окончание

Источник	Период исследования	Время регистрации	Параметры	Общая выборка	Средний возраст	Пол, % мужчин	Сезоны	Место исследования, географические координаты
<i>Kimura T.</i> , 2010 [53]	1996–1997	6:00–8:00	Д: САД, ДАД	15	79	46.7	4	Такамацу, Япония, 34.2° с.ш. 134° в.д., 10 м н/м
<i>Kristal-Boneh E.</i> , 2000 [54]	–	6:00–9:00	О: САД, ДАД, ЧСС	120	45	100	2	Раанана, Израиль, 32° с.ш. 34.5° в.д., 40 м н/м
<i>Leonard W.R.</i> , 2014 [55]	2009–2011	–	О: ЧСС	94	45**	37***	2	Бердигестях, Саха, Россия, 62° с.ш. 126.4° в.д., 212 м н/м
<i>Martinez-Nicolas A.</i> , 2015 [56]	2011–2013	Сутки	А: САД, ДАД, ЧСС*	52	25	0	2	Базель, Швейцария, 47.3° с.ш. 7.4° в.д., 317 м н/м
<i>Mosyagin I.G.</i> , 2011 [57]	–	–	О: САД, ДАД, ЧСС	70	19	100	4	Архангельск, Россия, 64.3° с.ш. 40.3° в.д., 4 м н/м
<i>Radke K.J.</i> , 2010 [36]	–	8:30–12:00	О: САД, ДАД, ЧСС	34	40	79	4	Буффало, Нью-Йорк, США, 42.5° с.ш. 78.5° з.д., 191 м н/м
<i>Sinha P.</i> , 2010 [58]	2004–2005	Утро	О: САД, ДАД	132	28	0	4	Нью-Дели, Индия, 28.4° с.ш. 77.1° в.д., 216 м н/м
<i>Singh K.</i> , 2016 [59]	1999	–	О: САД, ДАД, ЧСС	15	18.5	100	2	Рохтак, Харьяна, Индия, 28.5° с.ш. 76.3° в.д., 213 м н/м
<i>Sukhanova I.V.</i> , 2014 (1) [60]	2007–2011	8:30–12:30	О: САД, ДАД, ЧСС	17	37	100	4	Сыктывкар, Россия, 61.4° с.ш. 50.5° в.д., 172 м н/м
<i>Sukhanova I.V.</i> , 2014 (2) [60]	2007–2011	8:30–12:30	О: САД, ДАД, ЧСС	18	38	100	4	Магадан, Россия, 59.3° с.ш. 150.5° в.д., 70 м н/м
<i>Tsuchihashi T.</i> , 1995 [61]	–	Сутки	А: САД, ДАД, ЧСС*	10	24	0	4	Фукуока, Япония, 33° с.ш. 130° в.д., 3 м н/м

Примечание: О – офисные измерения, А – амбулаторные измерения, Д – домашние измерения, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. * – помимо дневных измерений представлены и ночные измерения, ** – отдельно исследовались разные возрастные группы, *** – отдельно исследовались мужчины и женщины.

Таблица 2. Сезонная динамика метеорологических факторов в исследуемых регионах (регионы расположены в порядке убывания географической широты)

Регион	Температура воздуха, °С		Атмосферное давление, гПа		Вариабельность атмосферного давления, гПа		Относительная влажность, %		ρO ₂ , г/м ³	
	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето
Архангельск, Россия	−9.5	16.1	1006	1008	11.8	6.1	85	75	308	278
Бердигестях, Саха, Россия	−33.6	19.5	993	976	9.7	4.1	68	61	335	266
Сыктывкар, Россия	−10.8	16.9	1000	993	12.9	5.9	83	72	308	273
Магадан, Россия	−14.5	11.9	993	992	9.4	4.8	64	82	310	278
Новосибирск, Россия	−16	24	1010	999	9.3	5.6	80	68	317	266
Эксетер, Великобритания	5.6	14.9	1013	1012	11.9	6.7	85	75	292	281
Базель, Швейцария	3.2	22.3	979	977	7.6	4.4	83	73	285	262
Буффало, Нью-Йорк, США	−1.9	23.2	986	985	8.3	4.4	74	71	293	263
Вустер, Массачусетс, США	0.1	23.1	997	998	9	5.1	66	73	294	267
Сендай, Япония	5.7	28.0	1008	1006	5.8	5.1	61	77	291	262
Мосул, Ирак	8.1	34.1	974	958	4.4	2.5	82	24	277	249
Токио, Япония (2004–2005)	8.2	26.5	1006	1001	7.7	4.6	50	72	288	264
Токио, Япония (2016–2017)	7.8	25.0	1011	1003	7.9	5.1	55	81	289	265
Нагакуте, Япония	3	29	1007	1001	5.5	4.6	66	80	288	261
Нагоя, Япония	5.6	26.1	1009	999	5.3	3.6	59	65	291	264
Осака, Япония	4.8	29.1	1007	996	6.3	4.3	63	70	291	259
Кобе, Япония	7	28.2	1014	1004	5.5	4.1	60	68	291	262
Такамацу, Япония	5.3	26	1015	1004	5.4	3.4	64	73	293	265
Фукуока, Япония	8.7	26.9	1016	1003	4.9	3.8	63	74	289	263
Раанана, Израиль	16.7	29	1011	1002	4.2	1.6	73	68	278	261
Шанхай, Китай	8.2	28.9	1021	1004	5.6	2.3	69	74	291	261
Лудхьяна, Индия	15.9	32.7	986	971	2.6	2.4	71	65	273	249
Рохтак, Харьяна, Индия	20.0	32.5	988	975	1.7	2.3	58	19	269	256
Нью-Дели, Индия	17.8	33.2	987	971	2.5	2.9	69	55	270	249

Таблица 3. Сезонная динамика артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (дневные измерения)

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Объем выборки	Средняя разность	$I^2\%$	Тест на общий эффект		
1	2					<i>Rand.</i> или <i>Fix.</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
САД (мм рт. ст.)								
Зима	Лето	23	2738	3.42 [2.00, 4.84]	59	<i>R</i>	4.73	0.00001
Зима	Весна	11	917	3.09 [0.93, 5.24]	53	<i>R</i>	2.81	0.005
Зима	Осень	11	917	3.01 [1.21, 4.82]	36	<i>R</i>	3.28	0.001
Осень	Лето	11	917	1.51 [0.15, 2.87]	0	<i>F</i>	2.18	0.03
Весна	Лето	11	917	1.77 [0.40, 3.13]	5	<i>F</i>	2.51	0.01
Весна	Осень	11	917	0.07 [−1.24, 1.39]	0	<i>F</i>	0.11	0.91
ДАД (мм рт. ст.)								
Зима	Лето	22	2693	2.86 [0.98, 4.74]	89	<i>R</i>	2.98	0.003
Зима	Весна	10	872	2.28 [0.06, 4.51]	73	<i>R</i>	2.02	0.04
Зима	Осень	10	872	1.58 [−0.35, 3.51]	66	<i>R</i>	1.61	0.11
Осень	Лето	10	872	1.62 [0.59, 2.65]	10	<i>F</i>	3.09	0.002
Весна	Лето	10	872	0.87 [−0.18, 1.92]	0	<i>F</i>	1.62	0.11
Весна	Осень	10	872	−0.93 [−1.91, 0.05]	0	<i>F</i>	1.86	0.06
ЧСС (уд./мин)								
Зима	Лето	18	1236	0.38 [−0.80, 1.55]	35	<i>R</i>	0.63	0.53
Зима	Весна	8	742	0.48 [−1.54, 2.51]	45	<i>R</i>	0.47	0.64
Зима	Осень	8	742	−1.15 [−3.54, 1.24]	55	<i>R</i>	0.94	0.35
Осень	Лето	8	742	1.55 [−0.18, 2.92]	0	<i>F</i>	2.22	0.03
Весна	Лето	8	742	−0.38 [−2.42, 1.67]	45	<i>R</i>	0.36	0.72
Весна	Осень	8	742	−1.87 [−3.74, −0.00]	30	<i>R</i>	1.96	0.05

Таблица 4. Сезонная динамика (зима против лета) артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при различных способах регистрации

Способ измерения	Кол-во исследований	Объем выборки	Средняя разность	$I^2\%$	Тест на общий эффект			Значимость различий между субгруппами, P
					<i>Rand.</i> или <i>Fix.</i>	Z	P	
САД (мм рт. ст.)								
Офисный	15	2516	3.53 [1.81, 5.25]	66	R	4.02	0.0001	0.47
Амбулаторный	6	139	2.45 [0.05, 4.84]	26	R	2.00	0.05	
ДАД (мм рт. ст.)								
Офисный	13	2470	3.47 [1.23, 5.70]	90	R	3.03	0.002	0.11
Амбулаторный	5	94	0.94 [−1.17, 3.05]	44	R	0.87	0.38	
ЧСС (уд./мин)								
Офисный	13	1102	0.35 [−1.09, 1.79]	47	R	0.48	0.63	0.91
Амбулаторный	5	126	0.21 [−1.83, 2.24]	0	F	0.20	0.84	

составили у молодых людей для САД 2.23 [−2.58, 7.04] мм рт. ст., для ДАД — −0.18 [−3.86, 3.50] мм рт. ст. (общий объем выборки 27 чел.); у пожилых людей для САД 1.65 [−3.47, 6.77] мм рт. ст., для

ДАД — −0.56 [−8.00, 6.87] мм рт. ст. (общий объем выборки 32 чел.). По результатам работ *Y. Inoue et al.* [51] и *W.R. Leonard et al.* [55] сезонные колебания ЧСС были у молодых людей 0.27 [−3.11,

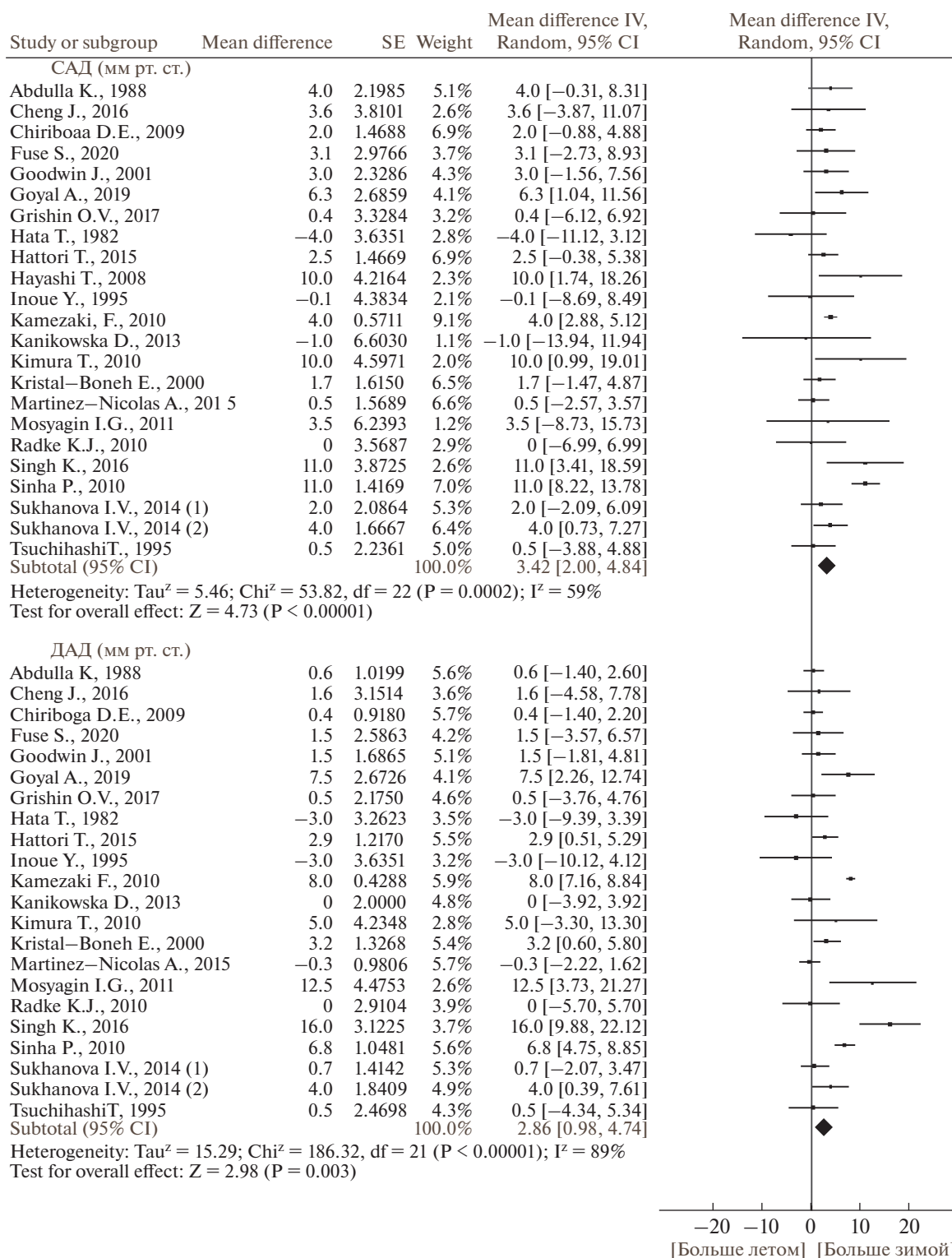


Рис. 2. Сезонная динамика систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) (зима против лета).

3.66] уд./мин, у пожилых – 0.33 [-3.04, 3.71] уд./мин (общий объем выборки 49 и 59 чел. соответственно).

В результате настоящего мета-анализа было выявлено, что в регионах, где циркуануальные колебания температуры воздуха меньше, а также

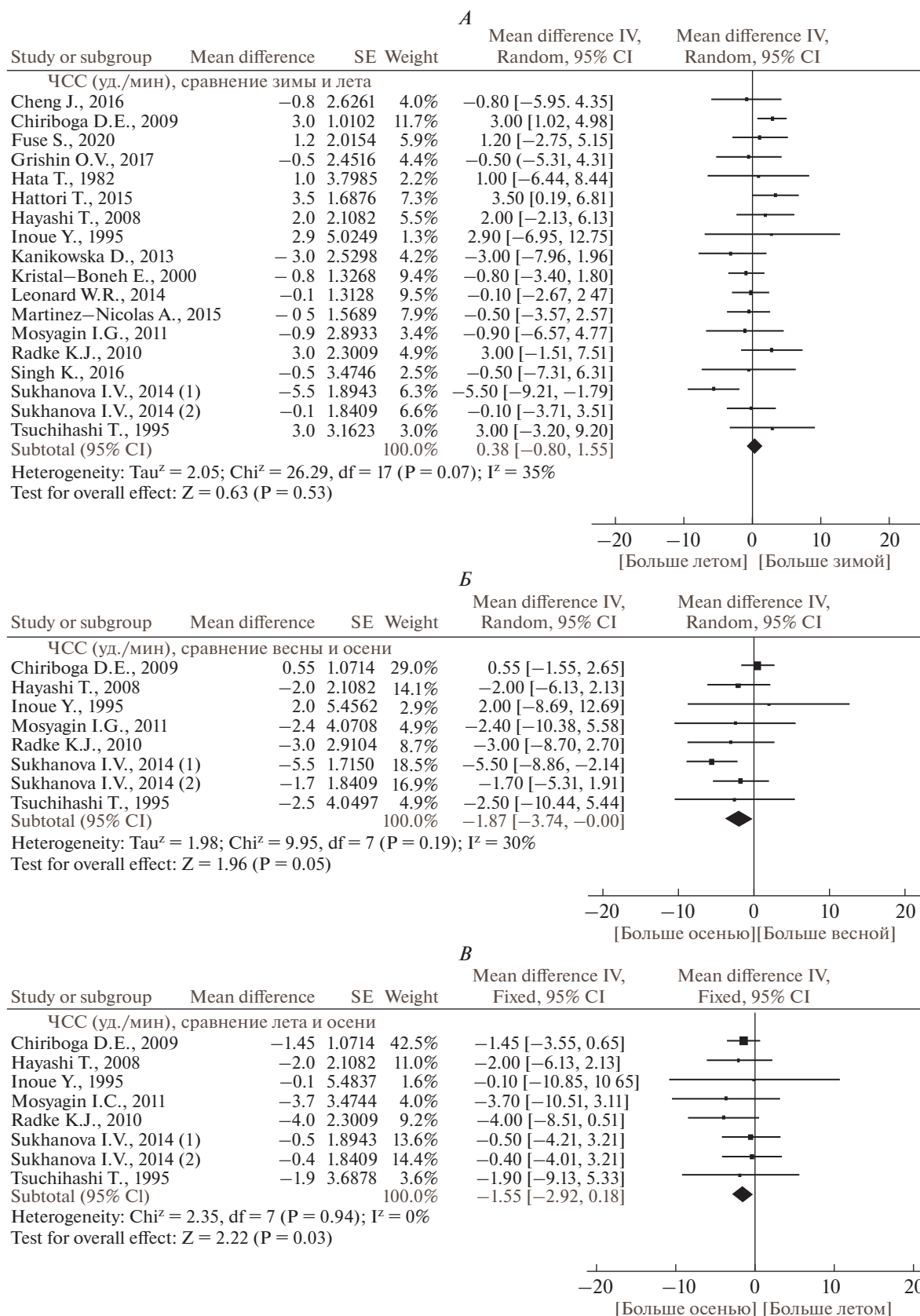


Рис. 3. Сезонная динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Таблица 5. Сезонная динамика (зима против лета) артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (ночные измерения)

Параметры гемодинамики	Кол-во исследований	Объем выборки	Средняя разность	$I^2\%$	Тест на общий эффект		
					<i>Rand.</i> или <i>Fix.</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
САД (мм рт. ст.)	4	135	−0.02 [−2.14, 2.10]	0	<i>F</i>	0.02	0.98
ДАД (мм рт. ст.)	3	90	0.27 [−2.15, 2.70]	0	<i>F</i>	0.22	0.82
ЧСС (уд./мин)	3	107	1.35 [−0.05, 2.75]	0	<i>F</i>	1.9	0.06

в более южных регионах, сезонные изменения АД больше (рис. 4). Цирканнуальные колебания атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе не оказывали влияния на сезонную динамику АД и ЧСС (рис. 4). Если летом влажность воздуха была выше, чем зимой, то зимой ЧСС было незначительно больше по сравнению с летом. Сезонная динамика АД не зависела от влажности воздуха (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время в различных регионах мира проведено большое количество исследований сезонных колебаний АД. Ряд крупных кросс-секционных исследований подтвердил сезонную динамику дневных значений АД с максимумом зимой и надиром летом [62–66]. Кроме того, в работе японских авторов была показана сезонная динамика ночных значений АД с летним максимумом и зимним минимумом [66], но в итальянском исследовании сезонная динамика ночного АД была обратной [65]. Ни одно из крупных кросс-секционных исследований не сообщает о выраженной сезонной динамике ЧСС.

Проведенный нами мета-анализ панельных исследований показал сезонную динамику дневных значений САД и ДАД у здоровых субъектов. АД было выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым, с максимальными значениями зимой и минимальными летом. Кроме того, наш мета-анализ выявил сезонную динамику дневных значений ЧСС с максимумом осенью и минимальными значениями весной и летом. Значимой сезонной динамики ночных значений АД и ЧСС установлено не было. Интересно отметить, что сезонные колебания АД и ЧСС у людей совпадают с изменениями в концентрации циркулирующих гормонов. Так, зимой было зарегистрировано повышение уровня общего ТЗ и ТТГ [29], норадреналина, альдостерона [30–32, 34–36], а осенью — свободных фракций тиреоидных гормонов [29, 67, 68].

Наш мета-анализ показал, что сезонные изменения САД были зафиксированы как при офис-

ной, так и при амбулаторной регистрации АД. Сезонные изменения ДАД были очевидны при офисной регистрации, но не при амбулаторной. Ранее мета-анализ *A. Kollias et al.*, в котором исследовалась сезонная динамика АД одновременно у нормотензивных и гипертензивных людей, не выявил значимого влияния способа регистрации на амплитуду сезонных колебаний АД, хотя изменения АД все-таки были несколько больше при офисной регистрации, чем при амбулаторной [69].

Y.K. Tu et al. в 6-летнем кросс-секционном исследовании на Тайване с участием более 100000 чел. установили, что сезонные колебания АД более выражены у мужчин, чем у женщин [70]. Однако в другом кросс-секционном исследовании в том же регионе [33] сезонная динамика АД была сильнее выражена у женщин, чем у мужчин, а в работе норвежских исследователей [63] цирканнуальные колебания АД не зависели от пола. По результатам нашего мета-анализа сезонные колебания АД и ЧСС не зависели от пола.

Известно, что на различные воздействия, в том числе и на воздействие гипер- и гипотермии, а также гипоксии, пожилые люди обычно демонстрируют преувеличенный ответ АД (главным образом САД), но ослабленную реакцию ЧСС [5, 71]. Установлено, что при старении и сердечно-сосудистых патологиях циркадные колебания АД увеличиваются, а колебания ЧСС уменьшаются [72, 73]. 6-летнее кросс-секционное исследование показало, что сезонные колебания АД более выражены у пожилых людей по сравнению с молодыми [70], но крупное австрийское кросс-секционное исследование [74], как и результаты нашего мета-анализа, не выявили зависимости сезонных изменений АД от возраста.

Основными факторами, синхронизирующими сезонную динамику функционирования организма, являются длина дня и температура воздуха. Сегодня превалирует точка зрения, что сезонную динамику АД у человека определяют, главным образом, цирканнуальные флуктуации температуры воздуха. Также проведенный нами мета-анализ показал, что АД выше в более холодный

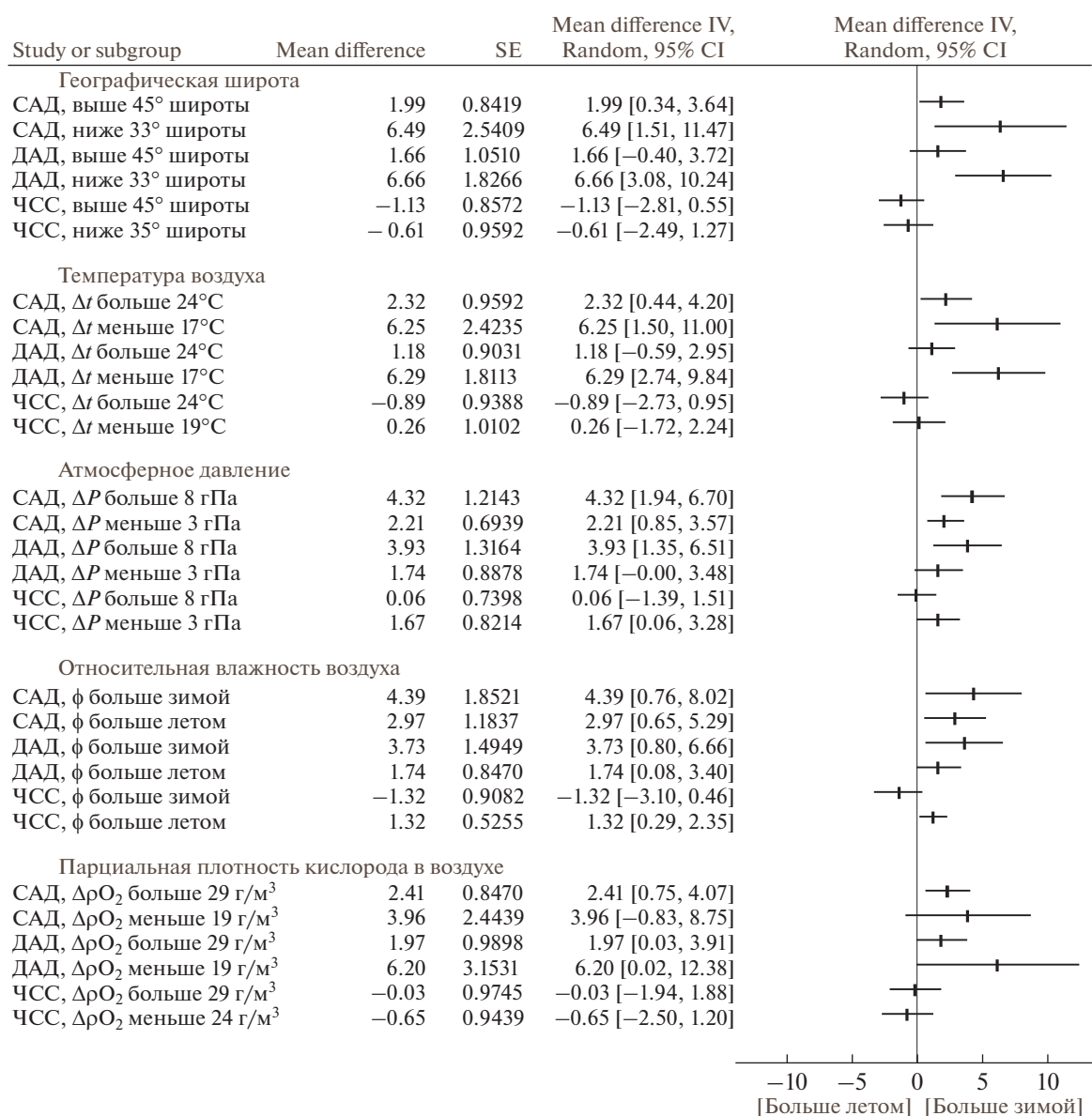


Рис. 4. Зависимость сезонных колебаний (зима против лета) артериального давления (АД) (в мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд./мин) от географической широты и амплитуды изменений метеорологических факторов.

сезон по сравнению с более теплым сезоном. Однако в результате мета-анализа нами было выявлено, что в регионах, где циркулярные колебания температуры воздуха меньше, а также в более южных регионах, сезонные изменения АД больше. Факт большей амплитуды сезонных колебаний АД в регионах с теплой зимой может объясняться несколькими причинами: во-первых, возможным отсутствием центрального отопления; во-вторых, в области высоких широт зимний подъем АД может быть нивелирован повышением уровня мелатонина, обладающего слабым гипотензивным действием [32]; в-третьих, в неко-

торых регионах с небольшой разницей температур между летом и зимой наблюдается выраженная сезонная динамика других метеорологических факторов (атмосферного давления, относительной влажности). Следует отметить, что исследование *L. Yang et al.* [75], проведенное в разных регионах Китая, не выявило зависимости сезонной динамики АД от наличия центрального отопления.

В ранее проведенном мета-анализе было установлено, что сезонные колебания ТТГ у здоровых людей (с максимальными значениями зимой по сравнению с летом), а также сезонные колебания

САД у пожилых пациентов с артериальной гипертензией больше в регионах с выраженной сезонной динамикой величины атмосферного давления, чем в регионах, где сезонная динамика величины атмосферного давления выражена слабо или не выражена [29, 40]. Известно, что повышение уровня ТТГ ассоциировано с более высокими значениями АД [76]. Кроме того, пациенты с гипертензией демонстрируют повышенную симпатическую и гемодинамическую реакцию на гипотермию, колебания атмосферного давления и pO_2 [77–79]. С другой стороны, результаты исследований сезонной динамики АД с участием пациентов с артериальной гипертензией не могут быть достаточно объективны в виду разных форм гипертензии, отличающихся этиопатогенезом и терапией или отсутствием постоянной терапии. В данном исследовании с участием только здоровых людей в регионах с выраженной сезонной динамикой среднемесячной величины атмосферного давления цирканнуальные колебания АД были несколько больше, а ЧСС, наоборот, меньше, но значимой зависимости обнаружено не было. Также по результатам настоящего мета-анализа не получено убедительных данных, подтверждающих влияние относительной влажности воздуха и парциальная плотность кислорода в воздухе на сезонную динамику АД и ЧСС.

Таким образом, наш мета-анализ подтвердил сезонную динамику АД и ЧСС, которая, вероятно, вызвана изменениями в нейрогуморальной регуляции, возникающими под влиянием погодных условий.

Мета-анализ имеет ряд ограничений. Сравнимые субгруппы иногда существенно различались по количеству включенных исследований и объему выборки. Кроме того, отобранные для мета-анализа исследования отличались продолжительностью наблюдений, что могло оказать влияние на их результаты. Время офисной регистрации АД и ЧСС в разных исследованиях было разным от 6:00 до 20:00, а некоторые авторы даже не уточняли время регистрации. Однако известно, что АД и ЧСС имеют выраженный циркадный профиль. Также следует отметить недостаточно высокую точность в обработке метеорологических данных в случае отсутствия в архиве этих данных за период проведения исследования и заменой их статистикой за 10 лет, но климатические тенденции достаточно постоянны, и при сравнении субгрупп мы ориентировались на максимальные климатические различия.

ВЫВОДЫ

1. Мета-анализ данных о сезонной динамике дневных значений АД у человека показал, что как САД, так и ДАД выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым сезоном. Максималь-

ные значения дневных САД и ДАД наблюдаются зимой, а минимальные летом. Дневные значения ЧСС были максимальны осенью и минимальны весной и летом. Значимой сезонной динамики ночных значений АД и ЧСС установлено не было.

2. Сезонные изменения САД были зафиксированы как при офисной, так и при амбулаторной регистрации АД. Сезонные изменения ДАД были очевидны при офисной регистрации, но не при амбулаторной. Сезонные изменения ЧСС были одинаковы при обоих способах регистрации.

3. Не было обнаружено существенных различий в амплитуде сезонных изменений АД и ЧСС между мужчинами и женщинами, а также здоровыми людьми разных возрастных групп.

4. В результате мета-анализа было выявлено, что в регионах, где цирканнуальные колебания температуры воздуха меньше, а также в более южных регионах, сезонные изменения АД больше.

Финансирование работы. Работа финансирована из средств Государственного задания № 056-00109-21-02.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fares A. Winter Hypertension: Potential mechanisms // Int. J. Health Sci. (Qassim). 2013. V. 7. № 2. P. 210.
2. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Stambolliu E. et al. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis // J. Hypertens. 2020. V. 38. № 5. P. 791.
3. Marti-Soler H., Gubelmann C., Aeschbacher S. et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries // Heart. 2014. V. 100. № 19. P. 1517.
4. Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure // Am. J. Geriatr. Cardiol. 2004. V. 13. № 5. P. 267.
5. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Галагудза М.М., Цырлин В.А. Воздействие гипер- и гипотермии на параметры гемодинамики у людей разных возрастных групп: метаанализ // Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 6. С. 964.
Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Galagudza M.M. et al. Effects of Hyper- and Hypothermia on Hemodynamic Parameters in People of Different Age Groups: Meta-Analysis // Adv. Gerontol. 2020. V. 10. № 2. P. 170.
6. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Sympathetic regulation during thermal stress in human aging and disease // Auton. Neurosci. 2016. V. 196. P. 81.
7. Wilson T.E., Brothers R.M., Tollund C. et al. Effect of thermal stress on Frank-Starling relations in humans // J. Physiol. 2009. V. 587. Pt. 13. P. 3383.
8. Crandall C.G., Wilson T.E. Human cardiovascular responses to passive heat stress // Compr. Physiol. 2015. V. 5. № 1. P. 17.

9. *Gagnon D., Schlader Z.J., Crandall C.G.* Sympathetic activity during passive heat stress in healthy aged humans // *J. Physiol.* 2015. V. 593. № 9. P. 2225.
10. *Sun Z.* Cardiovascular responses to cold exposure // *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2010. V. 2. P. 495.
11. *Kellogg D.L., Crandall C.G., Liu Y. et al.* Nitric oxide and cutaneous active vasodilation during heat stress in humans // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1998. V. 85. № 3. P. 824.
12. *Hintsala H., Kenttä T.V., Tulppo M. et al.* Cardiac repolarization and autonomic regulation during short-term cold exposure in hypertensive men: an experimental study // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 7. P. e99973.
13. *Vianna D.M., Carrive P.* Inhibition of the cardiovascular response to stress by systemic 5-HT_{1A} activation: sympathoinhibition or anxiolysis? // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. V. 297. № 2. P. R495.
14. *Arrojo E., Drigo R., Bianco A.C.* Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011. V. 43. № 10. P. 1432.
15. *Dardente H., Hazlerigg D.G., Ebling F.J.* Thyroid hormone and seasonal rhythmicity // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. V. 5. P. 19.
16. *Arancibia S., Rage F., Astier H., Tapia-Arancibia L.* Neuroendocrine and autonomous mechanisms underlying thermoregulation in cold environment // *Neuroendocrinology.* 1996. V. 64. № 4. P. 257.
17. *Louzada R.A., Santos M.C., Cavalcanti-de-Albuquerque J.P. et al.* Type 2 iodothyronine deiodinase is up-regulated in rat slow- and fast-twitch skeletal muscle during cold exposure // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 307. № 11. P. E1020.
18. *O'Malley B.P., Cook N., Richardson A. et al.* Circulating catecholamine, thyrotrophin, thyroid hormone and prolactin responses of normal subjects to acute cold exposure // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1984. V. 21. № 3. P. 285.
19. *Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Иванов В.В.* Хроническое периодическое воздействие холода не влияет на артериальное давление и устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2018. Т. 62. № 1. С. 17.
Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Ivanov V.V. Chronic intermittent cold exposure does not influence blood pressure and resistance of the heart to ischemia and reperfusion // *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2018. V. 62. № 1. P. 17.
20. *Kühn E.R., Bellon K., Huybrechts L., Heyns W.* Endocrine differences between the Wistar and Sprague-Dawley laboratory rat: influence of cold adaptation // *Horm. Metab. Res.* 1983. V. 15. № 10. P. 491.
21. *Кузьменко Н.В., Щербак Н.С., Плисс М.Г. и др.* Метаанализ адаптивных реакций сердечно-сосудистой системы нормотензивных крыс при колебаниях температуры // *Биофизика.* 2021. Т. 66. № 6. С. 1192.
Kuzmenko N.V., Shcherbak N.S., Pliss M.G. et al. Meta-analysis of cardiovascular adaptive responses to temperature variations in normotensive rats // *Biophysics.* 2021. V. 66. № 6. P. 1016.
22. *Horowitz M., Meiri U.* Central and peripheral contributions to control of heart rate during heat acclimation // *Pflugers Arch.* 1993. V. 422. № 4. P. 386.
23. *Mirit E., Palmon A., Hasin Y., Horowitz M.* Heat acclimation induces changes in cardiac mechanical performance: the role of thyroid hormone // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 276. № 2. P. R550.
24. *Ostrowska Z., Kos-Kudla B., Marek B., Kajdaniuk D.* Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process // *Endocr. Regul.* 2003. V. 37. № 3. P. 163.
25. *Zhang B.L., Zannou E., Sannajust F.* Effects of photoperiod reduction on rat circadian rhythms of BP, heart rate, and locomotor activity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000. V. 279. № 1. P. R169.
26. *Eisermann K., Meier B., Khaschei M., von Holst D.* Ethophysiological responses to overwinter food shortage in wild European rabbits // *Physiol. Behav.* 1993. V. 54. № 5. P. 973.
27. *Baldock N.M., Sibly R.M., Penning P.D.* Behavior and seasonal variation in heart rate in domestic sheep, *Ovis aries* // *Animal Behaviour.* 1988. V. 36. № 1. P. 35.
28. *Staples J.F.* Metabolic Flexibility: Hibernation, Torpor, and Estivation // *Compr. Physiology.* 2016. V. 6. № 2. P. 737.
29. *Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M.* Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis // *Chronobiol. Int.* 2021. V. 38. № 3. P. 301.
30. *Walker B.R., Best R., Noon J.P. et al.* Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82. № 12. P. 4015.
31. *Kruse H.J., Wieczorek I., Hecker H. et al.* Seasonal variation of endothelin-1, angiotensin II, and plasma catecholamines and their relation to outside temperature // *J. Lab. Clin. Med.* 2002. V. 140. № 4. P. 236.
32. *Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г.* Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2021. Т. 57. № 3. С. 202.
Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Seasonal Dynamics of Melatonin, Prolactin, Sex Hormones and Adrenal Hormones in Healthy People: a Meta-Analysis // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2021. V. 57. № 3. P. 451.
33. *Chen S.H., Chuang S.Y., Lin K.C. et al.* Community-based study on summer-winter difference in insulin resistance in Kin-Chen, Kinmen, Taiwan // *J. Chin. Med. Assoc.* 2008. V. 71. № 12. P. 619.
34. *Hattori T., Munakata M.* Blood pressure measurement under standardized indoor condition may mask seasonal blood pressure variation in men with mildly elevated blood pressure // *Clin. Exp. Hypertens.* 2015. V. 37. № 4. P. 317.
35. *Kanikowska D., Sato M., Iwase S. et al.* Effects of living at two ambient temperatures on 24-h blood pressure and neuroendocrine function among obese and non-obese humans: a pilot study // *Int. J. Biometeorol.* 2013. V. 57. № 3. P. 475.

36. Radke K.J., Izzo J.L. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones // J. Hum. Hypertens. 2010. V. 24. № 6. P. 410.
37. Sung K.C. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans // Int. J. Cardiol. 2006. V. 107. № 3. P. 338.
38. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Сезонная динамика показателей красной крови у здоровых людей в регионах с разными типами климата: метаанализ // Геофизические процессы и биосфера. 2021. Т. 20. № 3. С. 39.
Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Seasonal dynamics of red blood parameters in healthy people in regions with different types of climate: a meta-analysis // Izv. Atmos. Ocean. Phys. 2021. V. 57. № 10. P. 1271.
39. Ockene I.S., Chiriboga D.E., Stanek E.J. 3rd. et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms // Arch. Intern. Med. 2004. V. 164. № 8. P. 863.
40. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Мета-анализ // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 1. С. 80.
Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. The dependence of circannual dynamics of blood pressure on seasonal fluctuations of meteorological and heliophysical factors. Meta-analysis // Russian Journal of Cardiology. 2019. V. 24. № 1. P. 80.
41. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-analysis. Wiley: Chichester, 2009. 421 p.
42. Abdulla K., Taka M. Climatic effects on blood pressure in normotensive and hypertensive subjects // Postgrad. Med. J. 1988. V. 64. № 747. P. 23.
43. Cheng J., Xiao M., Xu H. et al. Seasonal changes of 24-hour intraocular pressure rhythm in healthy Shanghai population // Medicine (Baltimore). 2016. V. 95. № 31. P. e4453.
44. Chiriboga D.E., Ma Y., Li W. et al. Seasonal and sex variation of high-sensitivity C-reactive protein in healthy adults: a longitudinal study // Clin. Chem. 2009. V. 55. № 2. P. 313.
45. Fuse S., Sugimoto M., Kurosawa Y. et al. Relationships between plasma lipidomic profiles and brown adipose tissue density in humans // Int. J. Obes. (Lond). 2020. V. 44. № 6. P. 1387.
46. Goodwin J., Pearce V.R., Taylor R.S. et al. Seasonal cold and circadian changes in blood pressure and physical activity in young and elderly people // Age Ageing. 2001. V. 30. № 4. P. 311.
47. Goyal A., Narang K., Ahluwalia G. et al. Seasonal variation in 24h blood pressure profile in healthy adults-A prospective observational study // J. Hum. Hypertens. 2019. V. 33. № 8. P. 626.
48. Гришин О.В., Зинченко М.И., Гульяева В.В. и др. Артериальное давление в условиях внутривизитного измерения у нормотензивных добровольцев // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 6. С. 71.
Grishin O.V., Zinchenko M.I., Gulyaeva V.V. et al. Blood Pressure Measurement under Within-Visit Conditions in Normotensive Volunteers // Human Physiology. 2017. V. 43. № 6. P. 670.
49. Hata T., Ogiyama T., Maruyama A. et al. The seasonal variation of blood pressure in patients with essential hypertension // Clin. Exp. Hypertens A. 1982. V. 4. № 3. P. 341.
50. Hayashi T., Ohshige K., Sawai A. et al. Seasonal influence on blood pressure in elderly normotensive subjects // Hypertens. Res. 2008. V. 31. № 3. P. 569.
51. Inoue Y., Nakao M., Ueda H., Araki T. Seasonal variation in physiological responses to mild cold air in young and older men // Int. J. Biometeorol. 1995. V. 38. № 3. P. 131.
52. Kamezaki F., Sonoda S., Tomotsune Y. et al. Seasonal variation in metabolic syndrome prevalence // Hypertens. Res. 2010. V. 33. № 6. P. 568.
53. Kimura T., Senda S., Masugata H. et al. Seasonal blood pressure variation and its relationship to environmental temperature in healthy elderly Japanese studied by home measurements // Clin. Exp. Hypertens. 2010. V. 32. № 1. P. 8.
54. Kristal-Boneh E., Froom P., Harari G. et al. Summer-Winter Differences in 24 h Variability of Heart Rate // J. Cardiovasc. Risk. 2000. V. 7. № 2. P. 141.
55. Leonard W.R., Levy S.B., Tarskaia L.A. et al. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia // Am. J. Hum. Biol. 2014. V. 26. № 4. P. 437.
56. Martinez-Nicolas A., Meyer M., Hunkler S. et al. Day-time variation in ambient temperature affects skin temperatures and blood pressure: Ambulatory winter/summer comparison in healthy young women // Physiol. Behav. 2015. V. 149. P. 203.
57. Мосягин И.Г., Чеснокова В.Н. Сезонные изменения гемодинамических показателей у юношей Северного региона // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332. № 2. С. 46.
Mosyagin I.G., Chesnokova V.N. [Sezonnye izmeneniya gemodinamicheskikh pokazatelej u yunoshej Severnogo regiona] // Voen. Med. Zh. 2011. V. 332. № 2. P. 46.
58. Sinha P., Kumar T.D., Singh N.P., Saha R. Seasonal Variation of Blood Pressure in Normotensive Females Aged 18 to 40 Years in an Urban Slum of Delhi, India // Asia Pac. J. Public Health. 2010. V. 22. № 1. P. 134.
59. Singh K., Kaushik N.K. Seasonal variations in hematological and hemodynamic parameters // IAIM. 2016. V. 3. № 9. P. 54.
60. Суханова И.В., Вдовенко С.И., Максимов А.Л. и др. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей у жителей Европейского Севера и Северо-Востока России // Экология человека. 2014. Т. 10. С. 3.
Sukhanova I.V., Vdovenko C.I., Maximov A.L. et al. Comparative analysis of morphofunctional indices in residents of European North and Russia North-East // Human Ecology. 2014. V. 10. P. 3.
61. Tsuchihashi T., Uezono K., Abe I. et al. Seasonal variation in 24-h blood pressure pattern of young normotensive women // Hypertens. Res. 1995. V. 18. № 3. P. 209.
62. Cepeda M., Muka T., Ikram M.A. et al. Seasonality of Insulin Resistance, Glucose, and Insulin Among Middle-Aged and Elderly Population: The Rotterdam

- Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. V. 103. № 3. P. 946.
63. Madsen C., Nafstad P. Associations between environmental exposure and blood pressure among participants in the Oslo Health Study (HUBRO) // *Eur. J. Epidemiol.* 2006. V. 21. № 7. P. 485.
 64. Ponjoan A., García-Gil M.M., Martí R. et al. Derivation and validation of BOREAS, a risk score identifying candidates to develop cold-induced hypertension // *Environ. Res.* 2014. V. 132. P. 190.
 65. Sega R., Cesana G., Bombelli M. et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni // *J. Hypertens.* 1998. V. 16. № 11. P. 1585.
 66. Tabara Y., Matsumoto T., Murase K. et al. Seasonal variation in nocturnal home blood pressure fall: the Nagahama study // *Hypertens. Res.* 2018. V. 41. № 3. P. 198.
 67. Jang Y.Y., Kim C.Y., Hwang T.Y. et al. Reference interval of serum thyroid hormones in healthy Korean adults // *J. Prev. Med. Public Health.* 2008. V. 41. № 2. P. 128.
 68. Wang D., Yu S., Ma C. et al. Reference intervals for thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine in elderly Chinese persons // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019. V. 57. № 7. P. 1044.
 69. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Stambolliu E. et al. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens.* 2020. V. 38. № 5. P. 791.
 70. Tu Y.K., Chien K.L., Chiu Y.W., Ellison G.T. Seasonal variation in blood pressure is modulated by gender and age but not by BMI in a large Taiwanese population, 1996–2006 // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013. V. 7. № 3. P. 216.
 71. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ // *Успехи геронтологии.* 2020. Т. 33. № 4. С. 748.
 - Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. Changes in the autonomic control of the cardiovascular system in human aging: meta-analysis // *Adv. Gerontol.* 2020. V. 33. № 4. P. 748.
 72. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study // *J. Hypertens.* 2010. V. 28. № 9. P. 1836.
 73. Zhao R., Li D., Zuo P. et al. Influences of age, gender, and circadian rhythm on deceleration capacity in subjects without evident heart diseases // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2015. V. 20. № 2. P. 158.
 74. Ulmer H., Kelleher C., Diem G. et al. Estimation of seasonal variations in risk factor profiles and mortality from coronary heart disease // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2004. V. 116. № 19–20. P. 662.
 75. Yang L., Li L., Lewington S. et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China // *Eur. Heart J.* 2015. V. 36. № 19. P. 1178.
 76. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I., Vatten L.J. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. № 3. P. 841.
 77. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 5. P. 1687.
 78. Melnikov V.N., Krivoshekov S.G., Komlyagina T.G. et al. Limb muscle hemodynamics and arterial distensibility depend on atmospheric pressure in hypertensive men // *Biomed. Environ. Sci.* 2013. V. 26. № 4. P. 284.
 79. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes—physiology and clinical implications // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V. 177. № 3. P. 377.

Seasonal Fluctuations of Blood Pressure and Heart Rate in Healthy People: a Meta-Analysis of Panel Studies

N. V. Kuzmenko^{a, b, *}, V. A. Tsyrlin^a, M. G. Pliss^{a, b}, M. M. Galagudza^a

^aAlmazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

^bFirst Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

*E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

The aim of the work is to study the seasonal fluctuations in blood pressure (BP) and heart rate (HR) and their dependence on gender, age and climate characteristics of the region through meta-analysis. We analyzed data on the seasonal dynamics of BP and HR in healthy people from 24 panel studies conducted in 23 regions of the Globe. The regions were located in different climatic zones from subarctic to tropical. A meta-analysis of data on seasonal dynamics of daily BP values in humans showed that both SBP (systolic BP) and DBP (diastolic BP) were higher in the colder season compared to the warmer season. The difference between winter and summer averaged 3.42 [2.00, 4.84] mm Hg for SBP, and 2.86 [0.98, 4.74] mm Hg for DBP. Daily HR were maximum in autumn and minimum in spring and summer, the difference averaged no more than 2 beats/min. There were no significant differences between office and ambulatory SBP registration results, but seasonal changes in DBP were evident at office registration, but not at ambulatory registration. Significant seasonal dynamics of nighttime values of BP and HR was not established. There were no significant differences in the amplitude of seasonal changes in BP and HR between men and women, as well as healthy people of different age groups. As a result of this meta-analysis, we found that in the regions where the annual

fluctuations in air temperature are less, as well as in more southern regions, the seasonal changes in BP are greater. Thus, our meta-analysis confirmed the seasonal dynamics in BP and HR in healthy people, which is probably caused by changes in neurohumoral regulation that occur under the influence of weather conditions.

Keywords: blood pressure, heart rate, season, meteorological factors, climate.

УДК 616.831

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ У ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. М. М. Канарский¹, *, Ю. Ю. Некрасова¹, Н. А. Курова¹, И. В. Редкин¹¹ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

*E-mail: kanarmm@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.04.2021 г.

После доработки 04.05.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

За последние десять лет был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов регуляции циркадианных ритмов и в частности цикла “сон–бодрствование”. В свете новых данных, очевидно, что регуляция цикла “сон–бодрствование” представляет собой сложный многоуровневый процесс, вовлекающий различные системы и функциональные кластеры организма, обеспечивающие механизмы триггера и поддержания бодрствования, медленноволнового и быстроволнового сна. Данный обзор обобщает сведения о вышеперечисленных механизмах, а также о биоэнергетических процессах головного мозга, регуляции синаптического гомеостаза, иммунной системы, лимфатического клиренса и др. Являясь мишенью воздействия при терапии многих заболеваний, сон по-прежнему остается одной из главных загадок, стоящих перед научным сообществом.

Ключевые слова: сон, мелатонин, гормон роста, циркадианные ритмы, синаптический гомеостаз.

DOI: 10.31857/S0131164622020096

Происходящее во сне волновало умы ученых давно. Гиппократ полагал, что сон возникает в результате оттока крови и тепла во внутренние области тела. Теория Аристотеля оказалась куда более жизнеспособной и просуществовала почти 2000 лет. Суть ее в том, что некая субстанция во время переваривания пищи разносится по всем областям тела посредством жидкостей, вызывая сон [1].

Процессы сна и бодрствования циклические, т.е. повторяющиеся. То, что все живое на земле подчинено определенной хронологии, ученые стали замечать давно. В начале XVIII века при наблюдении за движениями листьев у растения мимозы было замечено, что периодизация фаз распускания и свертывания не зависит от искусственной освещенности или затемнения, а подчинены каким-то эндогенным механизмам, которые связаны с циклами вращения Земли. В 1880 г. Чарльз Дарвин сделал предположение о наследственном характере циркадианных ритмов, подкрепив гипотезу в опытах на фасоли [2]. В 1984 и 1994 гг. американскими учеными были выделены гены, кодирующие белки, обеспечивающие фенотипическое проявление того, что мы называем циркадианными ритмами [3].

Между тем физиологи в XX веке совершили ряд открытий, связанных с биоэлектрическими процессами, протекающими в головном мозге во время сна. Павлов пришел к выводу, что сон и внутреннее торможение по своей природе — один

и тот же нервный процесс, и если снизить афферентацию из внешнего мира, то вероятность засыпания увеличивается в разы. Открытия конца XIX и начала XX вв., совершенные англичанином Р. Кэтоном, русскими исследователями В.В. Правдичем-Неминским и И.М. Сеченовым, немцем Г. Бергером, открывшим и описавшим α -ритм, бельгийцем Ф. Бремером заложили основы современной нейрофизиологии. В 1923 г. англичанин Г. Гед на основе нейрофизиологических исследований того времени ввел термин “бодрствование”. Позже в 1957 г. У. Дементом и Н. Клейтменом была предложена классификация фаз сна, в которую входили 4 стадии медленного сна и 1 стадия быстрого сна, которую описал Э. Азеринский, еще будучи аспирантом. Огромная роль в изучении нейрофизиологии сна принадлежит французам М. Жуве [1, 4–6]. В последнее время циркадианные ритмы и цикл “сон–бодрствование” привлекают все большее внимание не только ученых, занимающихся фундаментальными исследованиями, но и клинических специалистов, что, с одной стороны, отражает уникальную сложность регуляции данных процессов, а с другой — играет важнейшую роль в сохранности как психического, так и соматического здоровья.

Все живые организмы в процессе эволюции постоянно подвергались разнообразным природным явлениям, связанным с изменением условий окружающей среды, питанием, вращением Земли вокруг своей оси и обращением вокруг Солнца

[7]. Благодаря естественному отбору произошло формирование необходимых генетических детерминант, которые взяли на себя функцию внутренних часов, регулирующих поведение жизненных форм и помогающих организмам адаптироваться к условиям окружающей среды и, в том числе, ориентироваться во времени суток и сезонности [8]. В настоящее время известно, что почти все живые организмы, от архей до млекопитающих, имеют внутренние “часы”, которые и определяют циркадианные ритмы. Циркадианные ритмы — это колебания или, другим словом, осцилляции биологических процессов, которые укладываются приблизительно в 24 ч и обнаруживаются на всех уровнях организации жизни, проявляющиеся изменением температуры тела, метаболизма, уровня активности и т.д. [9]. В середине XX века ученые определили три фундаментальных свойства циркадианных ритмов. Первое, ритм должен укладываться в 24-часовой интервал, это как раз то время, за которое Земля совершает оборот вокруг своей оси. Второе, ритм должен отражать динамику изменения явлений окружающей среды, таких, как цикл света и темноты, а также ряд других факторов. Третье, ритм должен поддерживаться вне зависимости от диапазона температур [10].

У высших животных, таких как человек, периодичность циркадианных ритмов наиболее ярко выражена, как цикл сна—бодрствования, и регулируется центральными часами в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ), в нейронах которого работает главный молекулярный осциллятор организма, основу которого составляет транскрипционно-трансляционный механизм [7]. В целом, в живой природе генетическая регуляция суточных биоритмов универсальна [8].

Эти водители ритма не так точны, поэтому им необходима ежедневная калибровка, чтобы синхронизировать их работу с часами окружающей среды. Неудивительно, что свет является ведущим сигналом и корректором для всех внутренних ритмов, охватывающих организмы от одноклеточных до млекопитающих [8].

Особенности циркадных ритмов у человека

У человека свет попадает на сетчатку, которая является частью зрительного анализатора. Анатомо-функционально зрительную систему можно разделить на два модуля. Первый из них формирует визуальное сознательное представление о предметах, их цвете, форме и т.д. На периферии зрительного анализатора эти функции опосредованы палочками и колбочками, в которых содержится светочувствительные пигменты — родопсин и иодопсин, соответственно. Электромагнитные волны в диапазоне длин 400–750 нм служат адекватным раздражителем для фоторецептор-

ных клеток сетчатки. Светочувствительные пигменты, поглощая свет, индуцируют биохимические реакции, которые приводят к выбросу нейромедиаторов, формируя процесс фотопреобразования в сетчатке [11–13]. Далее импульс через ряд промежуточных клеток, таких, как биполярные, амакриновые, горизонтальные, попадает на ганглиозные клетки, которые, в свою очередь, формируют проводящие пути зрительного нерва и зрительного тракта, доходя до латеральных колленчатых тел в таламусе и посредством зрительной лучистости попадают в зрительную кору, формируя в нашем сознании изображение. Второй модуль зрительной системы отвечает за функции, выходящие за пределы нашего сознания — регуляцию циркадианных ритмов и формирование зрачкового рефлекса [14, 15]. Эта система функционирует благодаря одному из типов ганглиозных клеток, которые экспрессируют светочувствительный пигмент меланопсин. Они обеспечивают представление об интенсивности света, попадающего на сетчатку, и направляют свои отростки по ретиногипоталамическому тракту в СХЯ. Отростки этих клеток формируют связи с претектальной зоной, участвуя в формировании зрачкового рефлекса, а также с ретикулярной формацией, совершая свой вклад в ее активирующую функцию [16]. Следует отметить, что воздействие синего света в коротковолновой части спектра, между 446 и 477 нм, является очень сильным раздражителем для циркадианной системы и приводит к подавлению мелатонина в три раза сильнее, чем воздействие света в длинноволновом спектре, выше 530 нм [17]. Палочки и колбочки также вносят вклад в регуляцию часовых механизмов при слабом и кратковременном освещении, в то время как меланопсин-содержащие ганглиозные клетки более чувствительны к длительному и сильному по интенсивности свету [18].

Как уже говорилось, у человека главным пейсмекером, регулирующим суточные ритмы в организме, является СХЯ, куда информация об интенсивности света попадает посредством ретиногипоталамического тракта от сетчатки. В нейронах данного ядра имеется две петли обратной связи: одна положительная, другая отрицательная. Положительная петля образована генами *Clock* и *BMAL*, отрицательная петля — генами *Period* (*PER1* и *PER2*) и *Cryptochrome* (*CRY1* и *CRY2*). Утром усиленный синтез двух белков *Clock* и *BMAL1* в цитоплазме и их димеризация с проникновением в клеточное ядро, где эта протеиновая пара связывается с генами *PER1* и *PER2*, а также с *CRY1* и *CRY2*, приводит к усилению транскрипции и трансляции данных продуктов. Продуктом экспрессии этих генов являются белки *Per* и *Cry*, которые в цитоплазме соединяются с τ -белком, образуя гетеротримерный белок, накапливающийся в течение дня. Этот комплекс физически

взаимодействует с белками Clock и Cycle и затормаживает связывание с нуклеотидной последовательностью последних, таким образом, синтез Per и Cry в течение дня постепенно замедляется. Ночью белки Per и Cry подвергаются процессу убиквитинирования, т.е. деградации, их уровень становится ночью минимальным в отличие от увеличения синтеза и димеризации Clock и Cycle. Цикл повторяется снова и занимает приблизительно 24 ч [9, 19]. Нейроанатомические исследования показали, что большинство эфферентных проекций от СХЯ направляются в субпаравентрикулярную зону (sPVZ), к вентролатеральному преоптическому ядру (VLPO), дугообразному ядру (ARC), паравентрикулярному ядру (PVN) и дорсомедиальному гипоталамическому ядру (DMH), которое, в свою очередь, участвует в регуляции гипокретин-орексиновой системы латерального гипоталамуса [20–23].

СХЯ синхронизирует периферические “часы”, которые обнаружены в коре головного мозга, печени, почках, сердце, коже, сетчатке и других тканях, таким образом, интегрируя весь организм, адаптируя его к изменяющимся внешним условиям. Разобщение связи между СХЯ и периферическими осцилляторами может стать причиной серьезных нейроэндокринных и поведенческих расстройств [19, 24].

Синхронизация циркадианных ритмов

У человека около 10% генов вовлечены в циркадианный механизм. На посттрансляционном и посттранскрипционном уровне их модуляция происходит за счет метилирования, полиадактирования, модификаций гистонов, а также микроРНК [25–27]. Не все клетки организма подвержены суточным ритмам. Плюрипотентные стволовые клетки — одни из немногих, которые не проявляют ритмичности, хотя гены, ответственные за часовые механизмы, в них функционируют. В отличие от плюрипотентных клеток, мультипотентные демонстрируют суточные колебания, что объясняет уникальность временной организации каждой ткани [26, 27].

Для того чтобы периферические циркадианные часы работали синхронно с СХЯ, требуется сигнальный механизм, работающий посредством вегетативной иннервации и эндокринной регуляции. Важнейшая роль в межтканевой синхронизации отводится связи гипоталамуса с надпочечниками, регуляция циркадианных механизмов которых происходит, во-первых, за счет гипоталамо-гипофизарной оси через ритмическое высвобождение гипоталамусом и гипофизом релизинг-гормонов и адренокортикотропного гормона (АКТГ), соответственно, а также посредством нисходящей из гипоталамуса симпатической иннервации. Симпатическая иннервация также мо-

дулирует чувствительность надпочечников к АКТГ, что также влияет на гормональную активность [10, 28–32].

Функции кортизола, гормона коры надпочечников, важнейшего регулятора транскрипции, который участвует в углеводном, липидном и белковом обмене, оказывающем влияние на водно-солевой баланс и регулирующий иммунный ответ, напрямую связаны с его циркадианными колебаниями [12, 33].

Как уже было сказано, периферические циркадианные часы присутствуют практически во всех тканях. Так, вегетативная иннервация и гормональная сигнализация печени приводит к суточным ритмам глюкозы в плазме, ферментативной активности пируваткиназы, синтазы жирных кислот и ферментов, связанных с метаболизмом гликогена [26]. Прием пищи, как экзогенный фактор, является мощным синхронизатором между печенью, поджелудочной, жировой тканью, кишечником, и может привести к временной десинхронизации центрального и периферического осцилляторов, например, при приеме пищи в ночное время [23, 28]. В сердечно-сосудистой системе множество функций, таких, как образование тромбов, кровяное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС), регулируются внутренними часами [32]. А проявление на клеточном уровне суточных колебаний в ЖКТ играет ключевую роль в регенерации тканей после повреждений [26].

Компоненты иммунной системы гуморально-го и клеточных звеньев также подвержены суточным колебаниям. Есть данные, что у человека наблюдается ночное увеличение циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток, прогениторных клеток и зрелых лейкоцитов (за исключением CD8+ — Т-лимфоцитов), а утром усиление синтеза фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β [33–35].

У людей уровень тиреотропного гормона (ТТГ) имеет суточный ритм, что, соответственно, экстраполируется на основной обмен и т.д. Его концентрация в плазме начинает повышаться ближе к вечеру и перед наступлением сна, и достигает максимальных значений в начале сна. После ночного пика концентрация ТТГ в плазме снижается в течение всего периода сна, пока не достигнет низких дневных уровней [36].

Мелатонин

Еще одним важным механизмом синхронизации является связь СХЯ с эпифизом, синтезирующим мелатонин, предшественником которого является незаменимая аминокислота триптофан [37]. Мелатонин по своей химической природе индоламин, обладающий амфифильными свой-

ствами. У человека он синтезируется эпифизом, сетчаткой, почками, желудочно-кишечным трактом, клетками врожденной иммунной системы и др. Ключевую роль в формировании пула плазменного и цереброспинального мелатонина играет эпифиз [38]. Эпифиз у человека обильно васкуляризован и лишен гематоэнцефалического барьера. Основным типом клеток эпифиза являются пинеалоциты, которые и синтезируют мелатонин. Помимо этого, эпифизом вырабатываются еще ряд индолов и пептид, роль которых до конца не известна [39]. Синтез эпифизарного мелатонина находится под контролем нервной системы, в его регуляции участвует сетчатка, сигналы от которой по ретиногипоталамическому тракту достигают нейронов СХЯ, нисходящие проекции от которого по заднему продольному пучку достигают преганглионарных симпатических нейронов первых грудных сегментов спинного мозга, затем через постганглионарные афферентные норадренергические волокна в составе *n. pinealis* по ходу сосудов проникают в эпифиз, где и происходит их контакт с пинеалоцитами. Сигналы от СХЯ либо усиливают, либо подавляют синтез мелатонина эпифизом [40, 41]. Стоит отметить, что с возрастом, эпифиз подвергается кальцификации, но по имеющимся данным на синтез мелатонина это не влияет [42]. Синтезированный мелатонин за счет своих амфифильных свойств быстро проникает в кровоток и третий желудочек, распространяясь по ЦНС и другим тканям-мишеням [41]. В крови мелатонин обычно связывается с альбумином как с переносчиком, но также обнаруживается в свободном состоянии. Его деградация происходит в печени, где он метаболизируется до 6-гидроксимелатонина с помощью изоформы цитохрома P450 (главным образом *CYP1A2*) и конъюгируется с 6-сульфатоксимелатонином для последующей экскреции с мочой. От момента синтеза до его деградации в печени проходит около 30 мин.

Действие мелатонина опосредовано как рецепторным механизмом, так и напрямую. У млекопитающих существуют два типа мембранных рецепторов мелатонина, которые находятся практически во всех тканях — MT1 и MT2, связь лиганда с которыми активирует систему вторичных мессенджеров, а также один тип внутриклеточных рецепторов MT3, представляющий из себя хиноновую редуктазу. Мелатониновые рецепторы на мембранах нейронов в СХЯ участвуют в транскрипции и трансляции часовых генов, в связи главного циркадианного узла с другими ядрами гипоталамуса и с нижележащими структурами. Присутствие мелатониновых рецепторов практически во всех тканях объясняет свойства мелатонина, как одной из ключевых тактовых молекул организма в целом [39].

Функциональный арсенал этой молекулы крайне велик. Эффекты мелатонина, количество которого коррелирует с продолжительностью светового дня, во многом связаны с адаптацией организма к таким изменениям в явлениях окружающей среды, как сезонность, изменение температуры и др., и регулируются с помощью нервно-гуморальных механизмов [43]. На клеточном уровне обнаружены выраженный антиоксидантный, антимуtagenный, антиапоптотический, нейропротекторный, противоишемический эффекты, которые были подтверждены в ряде клинических исследований. Мелатонин участвует в развитии нервной системы как на ранних, так и на поздних стадиях, его роль напрямую связана с дифференцировкой нервной ткани, синаптогенезом и аксогенезом. Пресинаптические рецепторы MT, обнаруженные в коре, стриатуме, гипоталамусе, гиппокампе, участвуют в Ca^{2+} -зависимом выбросе синаптических везикул и, таким образом, модулируют возбудимость нервной клетки [35]. В сетчатке мелатонин, например, модулирует светочувствительность и высвобождение нейромедиаторов, что влияет на возбудимость нейронов ретиногипоталамического тракта.

Описано влияние мелатонина на процессы формирования памяти. Его рецепторы обнаружены в гипофизе и, соответственно, могут оказывать влияние на гормональную регуляцию [44]. Антиоксидантные свойства мелатонина опосредованы его гидрофобной природой, возможностью беспрепятственно проникать через клеточную мембрану и связываться с хиноновой редуктазой (QR2), а также тем, что мелатонин и его метаболиты являются донорами электронов и участвуют в нейтрализации свободных радикалов. Его антиоксидантная активность превышает таковую у витаминов С и Е, также известных своей антиоксидантной активностью. Связываясь с мембранными рецепторами, мелатонин увеличивал активность супероксиддисмутазы-, каталазы и глутатионпероксидазы-ферментов, участвующих в подавлении свободнорадикальной активности [35]. Множество экспериментов, проведенных на грызунах, показало противоопухолевое действие мелатонина, в частности его препятствие развитию рака молочной железы [45].

Показано влияние мелатонина на синтез макрофагами цитокинов, таких как IL-1, IL-6. Также известно, что при однократном введении мелатонина повышается секреция интерферона- γ НК-клетками, в то время как при многократном введении увеличивается как активность НК-клеток, так и количество циркулирующих НК-клеток, что, вероятно, связано с гемопротиферацией. Так же мелатонин влияет на продукцию белков тимозин- α -1 и тимулина, увеличивая экспрессию гена, кодирующего белок протимозин. Данный процесс, вероятно, усиливает иммунный ответ и

ведет к более быстрой дифференцировке Т-киллеров [34, 46].

Выяснена связь мелатонина с адгезивной активностью нейтрофилов. Рецепторы МТ играют важную роль в стимулировании поглощения бактерий, грибов и паразитов. Рецепторы МТ-1 являются основной мишенью в приобретенном иммунном ответе, а рецепторы МТ-2 — во врожденном [35]. Также известно, что мелатонин, вырабатываемый беременной женщиной, способен проникать через плаценту и влиять на суточные ритмы плода [25].

Показано, что мелатонин присутствует в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки кишечника. Там его концентрация в 400 раз больше, чем в эпифизе, и в десятки раз больше, чем в плазме. По всей видимости, там мелатонин действует локально, выполняя антиоксидантную функцию. Было показано, что у пинеалэктомированных крыс его суточная экскреция с мочой падает на 80% и не имеет циркадианной ритмичности. Исходя из этого, можно сделать вывод, что мелатонин, вырабатываемый в кишечнике, поступает в общий кровоток в незначительных количествах и главным местом его синтеза, как ключевой молекулы синхронизации, является эпифиз. Уровень мелатонина у здоровых людей начинает подниматься в течение вечера, достигает пика к середине ночи, затем снижаясь к утру. Пик выработки мелатонина совпадает с ночным спадом температуры тела, снижением АД, ЧСС и сердечного выброса [38]. Подавление синтеза эпифизарного мелатонина ночью зависит от интенсивности предъявленного во время пробуждения светового сигнала. Также отмечено, что яркое освещение днем повышает выработку мелатонина ночью, делая свет и синтез мелатонина как бы противоположно направленными векторами [47].

О бодрствовании и сне

Состояние, подобное сну, возникло, по меньшей мере, 600 миллионов лет назад. Феномен сна—бодрствования у млекопитающих и птиц, вероятно, гомологичен состоянию активности—покоя у других форм жизни, относясь друг к другу, как общее к частному, отличаясь во многом уровнем развития нервной системы. Есть гипотеза, что чередование состояний активности—покоя было продиктовано необходимостью появления эпизода регулирования метаболического состояния организма, гомеостатического восстановления. Вероятно, оно не было связано с нервной системой, что отчасти подтверждает такое состояние у медуз, у которых нервная система диффузно рассеяна в организме и отсутствует ЦНС. Состояния по ряду критериев соответствующих сну у млекопитающих обнаружено у нематоды *C. ele-*

gans, что показывает, что сон характерен для организмов с самой простой нервной системой, содержащей всего 302 нейрона, и которым не хватает внешних проявлений сна. Это подтверждает гипотезу о филогенетически древнем происхождении сна. Продолжительность сна у млекопитающих сильно разнится. Так, броненосец спит более 18 ч в день, бурые летучие мыши спят до 20 ч, а некоторым травоядным хватает всего 2–3 ч сна. Даже среди людей продолжительность сна варьирует от менее чем 5 до более 10 ч, и физиологически для индивида считается комфортной. Существует и однополушарный сон: птицы и китообразные являются тому подтверждением [48, 49].

Здоровый человек в течение суток пребывает в трех разных состояниях: бодрствовании, медленном и быстром сне. Формирование, регуляция и поддержание каждого состояния требует различных механизмов, в основе которых лежат нейротрансмиттерные взаимодействия, а также гомеостатическая балансировка [50].

Внешние проявления сна у млекопитающих включают в себя снижение подвижности тела, отдачу в ответ на депривацию, характерную позу, повышение порога чувствительности к внешним раздражителям, закрытие глаз, обратимость данного состояния. Сон человека состоит из двух чередующихся фаз — медленноволнового и быстрого волнового сна. У человека для детектирования феноменов сна используется полисомнография — метод, включающий в себя оценку мышечного тонуса с помощью электромиографии (ЭМГ), окулограмму, оценку мозговой активности с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), сигналы которой в значительной степени опосредованы потенциалами апикальных дендритов пирамидных клеток, а также показатели ЧСС и частоты дыхательных движений (ЧДД). Для глубокой 3 стадии медленноволнового сна на ЭЭГ характерен δ -ритм с диапазоном частот приблизительно 0.5–4 Гц. Для второй стадии медленноволнового сна на ЭЭГ характерно появление веретен и К-комплексов. θ -ритм с диапазоном 5–8 Гц становится более заметным во время переходов между быстрым и медленным сном, а также при засыпании. В быстром сне и бодрствовании для здорового человека характерны на ЭЭГ быстрый α -ритм, находящийся в диапазоне 9–15 Гц, и β -ритм, который представляет из себя низкоамплитудные ЭЭГ-частоты, обычно встречающиеся в диапазоне 15–30 Гц. β -ритм является ключевым компонентом нормального сознания и когнитивно-активного бодрствования. γ -ритм представляет из себя осцилляторную активность ЭЭГ, возникающую примерно на частоте 30–120 Гц, обычно имеющую низкую амплитуду и наиболее заметную при соматосенсорном воздействии и при интенсивных когнитивных процессах [51].

Фредериком Бремером было установлено, что пересечение головного мозга (ГМ) кошек на уровне рострального отдела среднего мозга приводило к появлению на ЭЭГ медленноволновой активности и увеличению сна. Пересечение на стыке ствола головного и спинного мозга не изменяло нормального циклического чередования состояний сна–бодрствования. Данные эксперименты продемонстрировали, что сенсорная информация из спинного мозга не является необходимой для возникновения бодрствования. Впоследствии было показано, что стимуляция ретикулярной формации у кошки приводила к усилению на ЭЭГ быстроволновой активности. Таким образом, ретикулярная формация обладает достаточной автономией и является необходимым компонентом в поддержании нормальной активности коры ГМ.

Об анатомо-функциональном поддержании бодрствования

Активация коры ГМ посредством ретикулярной формации происходит двумя путями: вентральным и дорсальным. Дорсальный путь, вбирая в себя холинергические (LDT/PPT), глутаматергические (парабахиальное ядро), серотонергические (DR и MR), норадренергические (LC) и дофаминергические нейроны (SN/VTA/vPAG) моста и среднего мозга, направляется в таламус, где проецируется на неспецифические, достигающие 1 и 6 слоев коры ГМ, и специфические ядра таламуса, достигающие 3 и 4 слоя. Холинергические нейроны ствола мозга (LDT-PPT) посылают активирующие проекции на все типы ядер таламуса, кору ГМ и гипоталамус [52–54]. Их электрическая стимуляция приводит к активации коры. Поражения холинергического комплекса LDT-PPT, а также LC, не вызывают дефицита активации коры, что говорит об избыточности систем, поддерживающих бодрствование [55].

Серотонергические нейроны ствола мозга деполаризуют гистаминергические нейроны и ГАМК-ергические нейроны базальной области переднего мозга (BF), но ингибируют холинергические нейроны BF и ствола мозга, что ведет к замедлению корковой активности. Эффекты серотонина во время бодрствования, скорее всего, связаны с состоянием умиротворения и спокойствия [54, 55].

Таламус содержит два типа нейронов: глутаматергические таламокортикальные нейроны специфических областей таламуса, которые передают информацию от сенсорных систем в кору ГМ; неспецифические интраламинарные ядра также используют глутамат как основной трансмиттер, диффузно возбуждая кору. Второй тип нейронов — ГАМК-ергические нейроны ретикулярного ядра таламуса взаимодействуют с проекционными

специфическими нейронами и тормозят последние. Во время бодрствования и быстрого сна ацетилхолин (АХ) деполаризует таламические нейроны и приводит к смене синхронного медленноволнового паттерна на десинхронный быстроволновой; моноамины во время бодрствования усиливают этот эффект [56]. Вентральный путь в своем основании имеет те же нейротрансмиттерные модули, которые проецируются на латеральные (ЛГ) и туберомамиллярные ядра (ТМЯ) гипоталамуса, а также на BF. Последний, получая дополнительно афферентные импульсы от ЛГ и ТМЯ, диффузно проецируется на кору ГМ и, по всей видимости, играет ключевую роль в кортикальной активации. Возможно первостепенную роль в активации BF играют РС- и РВ-глутаматергические волокна. Значительное поражение BF или РВ ствола мозга приводит у крыс к коматозному состоянию и, соответственно, к значительному замедлению корковой активности. Так же BF участвует в генерации гиппокампального θ -ритма, направляя часть волокон в гиппокамп. Нейроны, расположенные в BF, бывают трех типов: холинергические, глутаматергические и ГАМК-ергические, причем последние — активируют кору, проецируясь на тормозные интернейроны последней, но также могут регулировать медленноволновую активность, проецируясь на другие мишени [54, 57, 58]. BF включает в себя такие анатомические субстанции, как медиальная перегородка, магноцеллюлярное преоптическое ядро, диагональная полоска Брока и безымянная субстанция (*innominata*) [50]. Холинергические нейроны BF принимают участие в механизмах памяти, обучения, внимания. Их вклад в синаптическую пластичность считается весомым [54, 56, 59–61].

Важнейшими системами, участвующими в инициации и поддержании бодрствования, являются нейроны ЛГ и ТМЯ. Нейроны ТМЯ, использующие в качестве нейротрансмиттера гистамин, активируются орексинергическими нейронами ЛГ и оказывают активирующее действие на большинство систем ствола мозга, гипоталамуса, в т.ч. на вентромедиальное ядро, таламус и кору, а так же оказывают ингибирующее влияние на VLPO и медиальное преоптическое ядро (МПО) [54, 62, 63].

Орексинергические нейроны ЛГ наиболее активны во время бодрствования, получая сигналы от СХЯ (через DMH) и метаболических регуляторов — грелина, глюкозы, лептина, оказывают важнейшее активирующее действие, в первую очередь, на нейроны ТМЯ, запуская каскад активации как на уровне коры, так и ствола. Отмечена их способность продлевать продолжительность эпизодов бодрствования, активировать ключевые для соматического регулирования центры гипоталамуса — PVN и ARC, а также оказывать воз-

буждающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Немаловажно отметить, что ЛГ активируется через мускариновые рецепторы АХ, волокна которых исходят из ВФ. Данный механизм, возможно, говорит о гомеостатическом влиянии на ЛГ опосредовано через АХ нейроны ВФ. Модуляция орексина и ГАМК-ергического нейронов, которые также были обнаружены в ЛГ, происходит с помощью динофина и глутамата. ГАМК-нейроны ЛГ, вероятно, оказывают ингибирующее влияние на ГАМК-нейроны ствола ГМ, что влечет за собой снятие торможения с аминергических, холинергических и глутаматергических проекций [54, 62–66].

Разрушение заднего гипоталамуса, содержащего гистаминергические и орексинергические нейроны, приводит к сомнолентному состоянию, что говорит о локализации “центра бодрствования” именно в этом месте.

Об анатомо-функциональном поддержании сна

В XX веке было выяснено, что разрушение переднего гипоталамуса приводило к тотальному снижению продолжительности сна. Эта область, включающая в себя VLPO и МПО, была охарактеризована как центр сна. VLPO содержит две гистологические области — центральную и периферическую. Центральная — наиболее активна во время медленного сна, а периферическая — во время фазы быстрого сна (REM-сна). VLPO содержит ГАМК-ергические и галанин-содержащие нейроны, которые проецируются на моноаминергические ядра ретикулярной формации (серотонин и норадреналин), на холинергические нейроны ствола, базальный передний мозг (БПМ) и ТМЯ, ингибируя их. Напротив, VLPO получает афферентные ингибиторные проекции от холинергических и, частично, моноаминергических нейронов ствола, среди которых норадреналин ингибирует нейроны VLPO [67], а серотонин, в зависимости от типа рецептора, либо тормозит, либо возбуждает нейроны данной области [55], а также не прямые гистаминовые проекции. VLPO получает прямые сигналы от сетчатки и опосредованные — через дорсомедиальное ядро и суправентрикулярную зону гипоталамуса — от СХЯ [61, 66, 68–70]. МПО, также содержащее большую популяцию ГАМК-ергических и галанин-содержащих нейронов, участвует в поддержании и инициации сна, посылая свои проекции на активные в бодрствовании и REM-сне ядра ретикулярной формации, а также к ЛГ, ТМЯ, паравентрикулярное и дорсомедиальные ядра. Вероятно, нейроны МПО в переднем гипоталамусе больше участвуют в запуске всей цепочки, при этом, не являясь триггером, в то время как нейроны VLPO участвуют в его поддержании [71, 72]. Стоит отметить, что разрушение переднего гипо-

таламуса вызывает количественное снижение сна, но полностью его не лишает. ЛГ — важный центр бодрствования, получает афферентацию из способствующей сну VLPO и, возможно, ингибирующие проекции из ВФ, опосредуемые ГАМК, что увеличивает надежность сна.

По всей видимости, крайне важную роль в инициации сна играют меланинсодержащие нейроны ЛГ, содержащие пептид — меланин-концентрирующий гормон (МКГ), функционально противоположные орексинергическим нейронам и способствующие “облегчению” (*facilitation*) сомногенных нейронов VLPO [4]. Обнаружено, что они наиболее активны во время NREM- и REM-сна, правда, с разной частотой, в зависимости от фазы сна. Их эфферентные волокна проецируются на моноаминергические и холинергические нейроны ствола мозга, ТМЯ, ARC и вентромедиальные ядра гипоталамуса [57, 68, 73].

Таламо-кортикальная активирующая система во время медленного сна функционально неактивна. В основе этой дезактивации — “замолкание” глутаматергических, аминергических и холинергических нейронов ствола, вследствие чего ГАМК-ергические нейроны ретикулярного ядра таламуса, проецирующиеся на активные в бодрствование специфические ядра, ингибируют входящие в таламус активирующие и сенсорные сигналы, блокируя их дальнейшее проведение к коре. ГАМК-ергические нейроны таламуса участвуют в генерации веретен (12–14 Гц), а также медленноволновой активности, во время NREM-сна [54]. Веретенообразная и, отчасти, медленноволновая активность являются результатом формирования кортико-таламической и таламо-кортикальной сигнальной “петли”, возникающей при растормаживании ГАМК-ергических нейронов ретикулярного ядра таламуса. Обширное поражение таламуса снижает уровень сознания, но не приводит к исчезновению в коре видимых на ЭЭГ паттернов сна [56].

Система триггера

Переход между сном и бодрствованием, вероятно, обусловлен взаимным торможением между двумя противоположно действующими системами и связан с веществами, оказывающими индуцирующее сон действие [74], такими, как упомянутый ранее аденозин, который преимущественно оказывает гиперполяризующее действие на мембранный потенциал возбудимых клеток, вызывая торможение в гладкомышечных клетках как в миокарде, так и в коронарных артериях, а также в нейронах ГМ, в том числе в БМП. Есть данные, что уровень внеклеточной концентрации аденозина зависит от метаболизма: повышенный метаболизм приводит к снижению высокоэнергетических фосфатных запасов и увеличению выхо-

да аденозина, что посредством уравнивающего нуклеозидного транспортера приводит к увеличению внеклеточного аденозина. Было обнаружено, что наибольшее количество тормозных рецепторов аденозина находится преимущественно в ядрах BF, что может указывать на важность этого узла в инициации сна [54, 75, 76]. Также к веществам, индуцирующим сон, относят цитокины, межклеточные сигнальные полипептиды, высвобождаемые иммунными клетками, нейронами и астроцитами, в частности, цитокины Ил-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), концентрация которых в плазме резко повышается у больных при инфекционных заболеваниях, а также простагландин D2 [49, 56, 77, 78]. Во время перехода от бодрствования ко сну в VLPO и МПО была обнаружена увеличенная экспрессия немедленного раннего гена *c-Fos*, продуктами которого были галанин и декарбоксилаза глутаминовой кислоты, синтезирующая ГАМК, что положительно коррелировало с количеством сна и его консолидацией [52, 79].

REM-сон

REM-сон присутствует у всех ныне изученных млекопитающих (кроме дельфинов и, возможно, ехидны). Для него характерна мышечная атония, быстрые движения глаз, а также высокочастотная десинхронизированная активность на ЭЭГ. Больше всего времени, а точнее до 80%, млекопитающие проводят в REM-сне в утробе матери. До сих пор, функциональное значение этой фазы сна не установлено, хотя выдвинуто множество гипотез [80]. Длительное время считалось, что REM-сон связан исключительно со сновидениями, хотя сейчас ряд исследователей считает, что отчеты о сноподобной психической активности можно иногда получить и при пробуждении испытуемых и пациентов из медленного сна [81].

Механизмы, ответственные за формирования REM-сна, преимущественно находятся в стволе ГМ. Принято определять нейроны, активные в REM-сне, как REM-on, к которым относятся АХ-, глутамат- и ГАМК-содержащие нейроны (ключевым локусом последних является сублатеродорзальное ядро, SLD), и неактивные в этой фазе REM-off нейроны (орексин-, гистамин-, норадреналин-, серотонин-, ГАМК-ергические нейроны ствола мозга) [82]. Нейроны периферической области VLPO, активные в REM-сне, тормозят нейроны ГАМК в околотовопроводном сером веществе (vlPAG) и латеральной части покрывки моста (LPT), снимая их тормозное влияние на проекции PV и PC глутаматергических ядер, а также растормаживая ГАМК-ергические нейроны SLD, формирующие обратную связь с ГАМК нейронами vlPAG и LPT. Тем же механизмом растормаживания активируются глутаматергические

нейроны, также находящиеся в SLD, проецирующие на тормозные ГАМК- и глицинергические нейроны передних рогов спинного мозга, вызывая мышечную атонию в REM-сне, а так же на BF. Активация холинергических и глутаматергических нейронов ствола мозга приводит посредством таламо-кортикальной системы и BF к быстроволновой десинхронизированной активности, детектируемой на ЭЭГ, что характерно для REM-сна. Поражения холинергического комплекса LDT-PPT не вызывают ярко выраженного дефицита активации коры, но приводят к потере REM-сна, что говорит о важности этой транзитерной системы в формировании REM-сна [54]. Регуляция и поддержание быстрого сна, возможно, также могут происходить посредством меланинергических нейронов и ГАМК-нейронов ЛГ, которые проецируются на те же зоны, что и локализующийся там же орексин, только, в отличие от последнего, их действие связано с ингибированием своих клеточ-мишеней. Было показано, что скорость импульсации меланинергических нейронов во время REM-сна куда выше, нежели в NREM или в бодрствовании [65, 72, 75, 79, 80–84].

Метаболизм ЦНС.

Гомеостатическая пластичность

Вернемся к процессам, происходящим в ГМ во время сна. Согласно гипотезе синаптического гомеостаза, медленноволновая активность связана с синаптической депрессией, т.е. уменьшением числа синапсов, в противоположность бодрствованию. Это, по мнению авторов гипотезы, связано с консолидацией более значимой информации, закодированной в нейрональных ансамблях и деградацией менее значимых связей. Данные процессы объяснимы с точки зрения рационального использования внутриклеточных ресурсов и предотвращения пространственного и энергетического коллапса [67, 85].

Мозг составляет всего 2% от массы тела, однако его потребности в кислороде и глюкозе крайне высоки и составляют около 20% от общего поступления в организм данных молекул. Днем главными потребителями энергии являются процессы, связанные с электрической проводимостью и синаптическим взаимодействием, в которых участвуют четыре вида аденозинтрифосфата – АТФазы, потребляя около 70% всех производимых макроэргов нейроном. Доминирующим процессом синтеза АТФ в мозге является аэробный гликолиз, который поставляет 93% всего АТФ для удовлетворения его энергетических потребностей. Остальные 7% приходится на анаэробный гликолиз. Увеличение мозгом процессов, связанных с обработкой информации, памятью и мышлением, увеличивают потребление на 50 и 5% для глюкозы и кислорода, соответственно, т.е.

непропорционально, что несколько сдвигает получение энергетической “валюты” с аэробного механизма на анаэробный. Данный сдвиг, скорее всего, больше выражен в пре/постсинаптических терминалях. Выгода этого механизма заключается в разнице скоростей производства АТФ между митохондриальным и цитозольным синтезом. Немаловажную роль в процессе обеспечения энергетическими субстратами синаптических терминалей, по всей видимости, отводится астроцитам, которые их окружают. Парадоксально, но клетки с такими высокими энергозатратами как нейроны, практически не накапливают энергию. Часть глюкозы поступает к нейронам напрямую, но большинство сначала захватывается астроцитами, где превращается в гликоген. В дальнейшем в моменты активного бодрствования гликоген путем гликогенолиза превращается в глюкозу и лактат, которые транспортируются к нейронам. Лактат, помимо всего прочего, может регулировать возбудимость глутаматергических нейронов, принимая участие в синтезе глутамата, который может в дальнейшем преобразоваться в ГАМК [86–88]. Пеллерин и Магистретти (1994 г.) предложили вариант астроцит-нейронного лактатного челнока, смысл которого заключается в том, что астроциты генерируют лактат и экспортируют его в нейроны, где он, будучи преобразованным в пируват, служит для генерации АТФ в митохондриях. И действительно, транспортеры лактата найдены на мембранах пре- и постсинаптических терминалей. В этой теории остается, правда, ряд нерешенных вопросов, и на данный момент она активно оспаривается сторонниками сигнальной функции лактата применительно к терминалям нейронов и их обеспечению энергией. Кроме того, длительная потенцияция и память нарушаются путем удаления транспортеров лактата, но неясно, отражает ли это энергетическую или сигнальную функцию лактата [89]. Анаэробный гликолиз коррелирует с повышением генов, ответственных за клеточный рост и пластичность. В бодрствовании анаэробный гликолиз особенно активен в медиальной префронтальной коре (МПФК) области, вовлеченной в процессы памяти. Лактат, будучи метаболитом анаэробного гликолиза, потенцирует сигнализацию нейронного N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDA) и запускает экспрессию генов, участвующих в синаптической пластичности. Индукция связанных с пластичностью генов зависит от активности норадренергической системы и поэтому может происходить только во время бодрствования. В свою очередь, лактат может регулировать доступность норадреналина, стимулируя его высвобождение из норадренергических аксональных терминалей [90–92].

Во сне потребление мозгом глюкозы снижается до 40%, а кислорода до 25% [75, 77]. Отмечено

также, что во время NREM-сна происходит снижение внеклеточного уровня лактата, глутамата и увеличение глюкозы. Это может говорить о сдвиге церебрального метаболизма от анаэробного гликолиза в сторону окислительного фосфорилирования [91]. Концентрация АТФ в коре ГМ ночью увеличивается и совпадает с периодами медленноволновой активности. Вероятно, всплеск АТФ ночью, особенно в начале медленного сна, обусловлен снижением деградации АТФ, т.к. процессы синтеза белка и фосфолипидов энергетически низкостратны, энергоемкие процессы, связанные с восстановлением мембранного потенциала, снижены, а накопление энергии в нейронах не происходит, если она не используется. Всплеск АТФ ингибирует свой собственный синтез и тем самым защищает клетки от переизбытка свободных радикалов [92]. Также во время сна подавление норадренергической активности, вероятно, усиливает лимфатический клиренс лактата, глутамата и калия, что способствует увеличению объема внеклеточного пространства, снижению возбудимости и уменьшению астроцитарного покрытия синапсов, формируя своеобразную буферную систему, являющуюся, по всей видимости, немаловажной функцией сна для нервной системы [75, 88, 93, 94].

Ростовые факторы

Регенеративная функция сна, вероятно, связана с циркадианностью гормонов и ростовых факторов. Так, например, известно, что гормон роста связан с ростом тканей, который реализуется за счет регенерации и пролиферации клеток [95]. Обнаружена связь увеличения уровня гормона роста (ГР) с NREM [96, 97]. Часть эффектов ГР, синтезированного в ЦНС локально и действующего паракринным путем [98], опосредованы IGF-I, например, участие в регуляции роста, развития и миелинизации ГМ. Было обнаружено, что IGF-I увеличивает пролиферацию клеток — предшественников нейронов, олигодендроцитов и кровеносных сосудов в зубчатой извилине гиппокампа. Эти данные могут свидетельствовать о немаловажной роли ГР в регенерации нервной ткани во взрослом организме, а также в нейропластичности, которая играет ключевую роль в механизмах памяти и обучения [99–101].

Показано, что у самцов крыс терапия гормоном роста ускоряет аксональную регенерацию, замедляет атрофию мышц, а также способствует их реиннервации [102]. Есть данные, что в остром периоде черепно-мозговой травмы у людей в ЦНС повышается уровень ГР, что может свидетельствовать о компенсаторных регенеративных механизмах, а терапия ГР сразу после глобальной ишемии способствует частичному сохранению нейрональных ансамблей [103–105]. Отмечено,

что дефицит ГР может проявляться рядом когнитивных нарушений, а также усталостью, снижением настроения [106].

Нейротрофические факторы: нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), нейротрофин 3 (NT-3) и нейротрофин 4/5 (NT-4/5) — способствуют развитию, дифференцировке, поддержанию, регенерации, миграции и функциональной интеграции новорожденных клеток в существующую нейрональную схему, являясь ключевыми молекулами нейрональной выживаемости после повреждений ГМ и индуцируются хорошо охарактеризованными регуляторными веществами сна, такими как Ил-1 и фактор некроза опухоли [104, 107, 108]. Возможно, немаловажно значение Ил-6, действующего как нейротрофический фактор, в дифференцировке олигодендроцитов и регенерации периферических нервов [109]. Было показано, что стресс и бессонница снижает уровень BDNF в зубчатой извилине и гиппокампе [95, 99, 105, 110, 111]. Наиболее убедительные доказательства того, что влияние нарушений сна на обучение и память не зависит от стресса, получены в исследованиях на адrenaл-эктомизированных животных. Влияние потери сна на нейрогенез взрослых особей не зависело от гормонов стресса надпочечников, но, возможно, было связано напрямую с ростовыми факторами [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сомнология и хронобиология — стремительно развивающиеся направления, и то, что о самих циркадианных процессах и их функциях нам еще известно далеко не все, ставит перед учеными новые интереснейшие задачи. Как происходит регуляция деятельности внутренних органов во сне, имеют ли к этому отношение процессы в коре головного мозга, почему человек треть жизни тратит на сон, какова цель быстрого сна, влияние сна на геропротекцию и его нарушения, на здоровье в целом, как спят и что является гомеостатическим триггером у пациентов с хроническим нарушением сознания — на эти и еще множество других вопросов предстоит искать ответы в будущем.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шульговский В.В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии. М.: Издательский центр "Академия", 2003. 464 с.

2. Gnocchi D., Bruscalupi G. Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications // *Biology*. 2017. V. 6. № 1. P. 10.
3. Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности. Ростов н/Д: Феникс, 2005. С. 419.
4. Jones B.E. The mysteries of sleep and waking unveiled by Michel Jouvet // *Sleep Med*. 2018. V. 49. P. 14.
5. Verkhatsky A., Krishtal O.A., Petersen O.H. From Galvani to patch clamp: the development of electrophysiology // *Pflügers Arch*. 2006. V. 453. № 3. P. 233.
6. Nilius B. Pflügers Archiv and the advent of modern electrophysiology // *Pflügers Arch*. 2003. V. 447. № 3. P. 267.
7. Huang W., Ramsey K.M., Marcheva B., Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism // *J. Clin. Invest*. 2011. V. 121. № 6. P. 2133.
8. Bhadra U., Thakkar N., Das P., Bhadra M.P. Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human // *Sleep Med*. 2017. V. 35. P. 49.
9. Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock // *Trends Cell Biol*. 2014. V. 24. № 2. P. 90.
10. Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S. Central and peripheral circadian clocks in mammals // *Annu. Rev. Neurosci*. 2012. V. 35. P. 445.
11. Hoon M., Okawa H., Della Santina L., Wong R.O. Functional architecture of the retina: development and disease // *Prog. Retin. Eye Res*. 2014. V. 42. P. 44.
12. Schmidt T.M., Alam N.M., Chen S. et al. A role for melanopsin in alpha retinal ganglion cells and contrast detection // *Neuron*. 2014. V. 82. № 4. P. 781.
13. Fu Y., Zhong H., Wang M.H.H. et al. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells detect light with a vitamin A-based photopigment, melanopsin // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102. № 29. P. 10339.
14. Tasman W. The Retina and Optic Nerve // *Arch. Ophthalmol*. 1974. V. 92. № 1. P. 71.
15. Sonoda T., Lee S.K., Birnbaumer L., Schmidt T.M. Melanopsin phototransduction is repurposed by ipRGC subtypes to shape the function of distinct visual circuits // *Neuron*. 2018. V. 99. № 4. P. 754. e4.
16. Lazzerini Osprei L., Prusky G., Hattar S. Mood, the circadian system, and melanopsin retinal ganglion cells // *Annu. Rev. Neurosci*. 2017. V. 40. P. 539.
17. West K.E., Jablonski M.R., Warfield B. et al. Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans // *J. Appl. Physiol*. 2011. V. 110. № 3. P. 619.
18. Gooley J.J., Rajaratnam S.M., Brainard G.C. et al. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light // *Sci. Transl. Med*. 2010. V. 2. № 31. P. 31.
19. Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Циркадные гены и система кровообращения // *Кардиологический вестник*. 2019. Т. 14. № 2. С. 36.
20. Украинцева Ю.В., Ковальзон В.М. Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона Ч. 1. Роль дофамина в циркадианной дисфункции // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 4. С. 110.

- Ukrainitseva Yu.V., Kovalzon V.M.* Circadian Regulation and Its Disorders in Parkinson's Disease Patients. Part 1: The Role of Dopamine in Circadian Dysfunction // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 4. P. 444.
21. *Украинцева Ю.В., Ковальзон В.М.* Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Ч. 2. Экспериментальные модели, альфа-синуклеин и мелатонин // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 5. С. 108.
 - Ukrainitseva Yu.V., Kovalzon V.M.* Circadian Regulation and Its Disorders in Parkinson's Disease Patients. Part 2: Experimental Models, alpha-Synuclein, and Melatonin // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 5. P. 559.
 22. *Tsang A.H., Astiz M., Friedrichs M., Oster H.* Endocrine regulation of circadian physiology // *J. Endocrinol.* 2016. V. 230. № 1. P. R1.
 23. *Astiz M., Heyde I., Oster H.* Mechanisms of communication in the mammalian circadian timing system // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 2. P. 343.
 24. *Touitou Y., Reinberg A., Touitou D.* Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption // *Life Sci.* 2017. V. 173. P. 94.
 25. *Crnko S., Du Pré B.C., Sluijter J.P., Van Laake L.W.* Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. V. 16. № 7. P. 437.
 26. *Paatela E., Munson D., Kikyo N.* Circadian regulation in tissue regeneration // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 9. P. 2263.
 27. *Dierickx P., Van Laake L.W., Geijsen N.* Circadian clocks: from stem cells to tissue homeostasis and regeneration // *EMBO Rep.* 2018. V. 19. № 1. P. 18.
 28. *Albrecht U.* Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks // *Neuron*. 2012. V. 74. № 2. P. 246.
 29. *Ray K.* A tale of two neurons—distinct functions of vagal afferents of the gut // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. V. 13. № 8. P. 435.
 30. *Stangherlin A., Reddy A.B.* Regulation of circadian clocks by redox homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 37. P. 26505.
 31. *Leliavski A., Dumbell R., Ott V., Oster H.* Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology // *J. Biol. Rhythms*. 2015. V. 30. № 1. P. 20.
 32. *Sollars P.J., Pickard G.E.* The neurobiology of circadian rhythms // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015. V. 38. № 4. P. 645.
 33. *Debono M., Ghobadi C., Rostami-Hodjegan A. et al.* Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. № 5. P. 1548.
 34. *Galano A., Reiter R.J.* Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection // *J. Pineal Res.* 2018. V. 65. № 1. P. e12514.
 35. *Jockers R., Delagrè P., Dubocovich M.L. et al.* Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20 // *Br. J. Pharmacol.* 2016. V. 173. № 18. P. 2702.
 36. *Ikegami K., Refetoff S., Van Cauter E., Yoshimura T.* Interconnection between circadian clocks and thyroid function // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. V. 15. № 10. P. 590.
 37. *Palego L., Betti L., Rossi A., Giannaccini G.* Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans // *J. Amino Acids*. 2016. V. 2016. P. 8952520.
 38. *Deinego V.N., Kaptsov V.A., Soroka A.I.* Influence of light and physical fields on risk of disharmonization of melatonin synthesis in the pineal gland // *Heal. R. An.* 2014. № 2. P. 30.
 39. *Macchi M.M., Bruce J.N.* Human pineal physiology and functional significance of melatonin // *Front. Neuroendocrinol.* 2004. V. 25. № 3–4. P. 177.
 40. *Zisapel N.* New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation // *Br. J. Pharmacol.* 2018. V. 175. № 16. P. 3190.
 41. *Tan D.X., Manchester L.C., Sanchez-Barcelo E. et al.* Significance of high levels of endogenous melatonin in Mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system // *Curr. Neuropharmacol.* 2010. V. 8. № 3. P. 162.
 42. *Kunz D., Schmitz S., Mahlberg R., Mohr A. et al.* A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion // *Neuropsychopharmacology*. 1999. V. 21. № 6. P. 765.
 43. *Amaral F.G., Cipolla-Neto J.* A brief review about melatonin, a pineal hormone // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018. V. 62. № 4. P. 472.
 44. *Ng K.Y., Leong M.K., Liang H., Paxinos G.* Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions // *Brain Struct. Funct.* 2017. V. 222. № 7. P. 2921.
 45. *González-González A., Mediavilla M.D., Sánchez-Barceló E.J.* Melatonin: a molecule for reducing breast cancer risk // *Molecules*. 2018. V. 23. № 2. P. 336.
 46. *Vinther A.G., Claesson M.H.* Melatonins indvirkning på immunsystem og cancer [The influence of melatonin on the immune system and cancer] // *Ugeskr. Laeger*. 2015. V. 177. № 21. P. V10140568.
 47. *McIntyre I.M., Norman T.R., Burrows G.D., Armstrong S.M.* Human melatonin suppression by light is intensity dependent // *J. Pineal Res.* 1989. V. 6. № 2. P. 149.
 48. *Keene A.C., Duboue E.R.* The origins and evolution of sleep // *J. Exp. Biol.* 2018. V. 221. № 11. P. jeb159533.
 49. *Anafi R.C., Kayser M.S., Raizen D.M.* Exploring phylogeny to find the function of sleep // *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. V. 20. № 2. P. 109.
 50. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла “бодрствование сон”. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2017. 274 с.
 51. *Zielinski M.R., McKenna J.T., McCarley R.W.* Functions and mechanisms of sleep // *AIMS Neurosci.* 2016. V. 3. № 1. P. 67.
 52. *Lee M.G., Hassani O.K., Alonso A., Jones B.E.* Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 17. P. 4365.
 53. *Boes A.D., Fischer D., Geerling J.C. et al.* Connectivity of sleep- and wake-promoting regions of the human

- hypothalamus observed during resting wakefulness // *Sleep*. 2018. V. 41. № 9. P. zsy108.
54. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон // *Физиология человека*. 2011. Т. 37. № 4. С. 124.
Koval'zon V.M. Central mechanisms of the sleep-wakefulness cycle control // *Human Physiology*. 2011. V. 37. № 4. P. 500.
 55. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна / Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. 2-е издание, дополненное и переработанное // Под ред. Полуэктова М.Г. М.: "Медконгресс", 2020. С. 11.
 56. Monti J.M. Serotonin control of sleep-wake behavior // *Sleep Med. Rev.* 2011. V. 15. № 4. P. 269.
 57. España R.A., Scammell T.E. Sleep neurobiology from a clinical perspective // *Sleep*. 2011. V. 34. № 7. P. 845.
 58. Hassani O.K., Henny P., Lee M.G., Jones B.E. GABAergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep // *Eur. J. Neurosci.* 2010. V. 32. № 3. P. 448.
 59. Jones B.E. Principal cell types of sleep-wake regulatory circuits // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. V. 44. P. 101.
 60. Hassani O.K., Lee M.G., Henny P., Jones B.E. Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 38. P. 11828.
 61. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А. и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14. № 1. С. 5.
Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A. et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness // *Ann. Clin. Exp. Neurol.* 2020. V. 14. № 1. P. 5.
 62. Monti J.M., Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking // *Sleep Med. Rev.* 2007. V. 11. № 2. P. 113.
 63. Ковальзон В.М. Роль гистаминаргической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование-сон // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 6. С. 13.
Koval'zon V.M. The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep-wakefulness cycle // *Human Physiology*. 2013. V. 39. № 6. P. 574.
 64. Thakkar M.M. Histamine in the regulation of wakefulness // *Sleep Med. Rev.* 2011. V. 15. № 1. P. 65.
 65. Oh J., Petersen C., Walsh C.M. et al. The role of co-neurotransmitters in sleep and wake regulation // *Mol. Psychiatry*. 2019. V. 24. № 9. P. 1284.
 66. Luppi P.H., Fort P. Sleep-wake physiology // *Handb. Clin. Neurol.* 2019. V. 160. P. 359.
 67. Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness // *Trends Neurosci.* 2001. V. 24. № 12. P. 726.
 68. Riedner B.A., Vyazovskiy V.V., Huber R. et al. Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans // *Sleep*. 2007. V. 30. № 12. P. 1643.
 69. Chen K.S., Xu M., Zhang Z. et al. A hypothalamic switch for REM and non-REM sleep // *Neuron*. 2018. V. 97. № 5. P. 1168.e4.
 70. Dujardin S., Pijpers A., Pevernagie D. Prescription drugs used in insomnia // *Sleep Med. Clin.* 2018. V. 13. № 2. P. 169.
 71. Gaus S.E., Strecker R.E., Tate B.A. et al. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species // *Neuroscience*. 2002. V. 115. № 1. P. 285.
 72. Gallopin T., Fort P., Eggermann E. et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro // *Nature*. 2000. V. 404. № 6781. P. 992.
 73. Monti J.M. The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series // *Sleep Med. Rev.* 2013. V. 17. № 4. P. 313.
 74. Ono D., Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle // *Neurosci. Res.* 2017. V. 118. P. 74.
 75. Perez Velazquez J.L., Mateos D.M., Guevara Erra R. On a simple general principle of brain organization // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 1106.
 76. McCarley R.W. Neurobiology of REM and NREM sleep // *Sleep Med.* 2007. V. 8. № 4. P. 302.
 77. Strecker R.E., Morairty S., Thakkar M.M. et al. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state // *Behav. Brain Res.* 2000. V. 115. № 2. P. 183.
 78. Ritchie E. Brown, Basheer R., James T. McKenna et al. Control of Sleep and Wakefulness // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. № 3. P. 1087.
 79. Huang Z.L., Zhang Z., Qu W.M. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation // *Int. Rev. Neurobiol.* 2014. V. 119. P. 349.
 80. Alam M.A., Kumar S., McGinty D. et al. Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep // *J. Neurophysiol.* 2014. V. 111. № 2. P. 287.
 81. Peever J., Fuller P.M. The biology of REM sleep // *Curr. Biol.* 2017. V. 27. № 22. P. R1237.
 82. Siclari F., Tononi G. Local aspects of sleep and wakefulness // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. V. 44. P. 222.
 83. Luppi P.H., Clement O., Sapin E. et al. Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation // *Pflugers Arch.* 2012. V. 463. № 1. P. 43.
 84. Héricé C., Patel A.A., Sakata S. Circuit mechanisms and computational models of REM sleep // *Neurosci. Res.* 2019. V. 140. P. 77.
 85. Weber F., Chung S., Beier K.T. et al. Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons // *Nature*. 2015. V. 526. № 7573. P. 435.
 86. Koyanagi I., Akers K.G., Vergara P. et al. Memory consolidation during sleep and adult hippocampal neurogenesis // *Neural Regen Res.* 2019. V. 14. № 1. P. 20.

87. Naylor E., Aillon D.V., Barrett B.S. et al. Lactate as a biomarker for sleep // *Sleep*. 2012. V. 35. № 9. P. 1209.
88. Dworak M., McCarley R.W., Kim T. et al. Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep // *J. Neurosci*. 2010. V. 30. № 26. P. 9007.
89. Zhang Y., Xue Y., Meng S. et al. Inhibition of lactate transport erases drug memory and prevents drug relapse // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 79. № 11. P. 928.
90. Harris J.J., Jolivet R., Attwell D. Synaptic energy use and supply // *Neuron*. 2012. V. 75. № 5. P. 762.
91. DiNuzzo M., Nedergaard M. Brain energetics during the sleep–wake cycle // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2017. V. 47. P. 65.
92. Vaishnavi S.N., Vlassenko A.G., Rundle M.M. et al. Regional aerobic glycolysis in the human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 41. P. 17757.
93. Wong-Riley M. What is the meaning of the ATP surge during sleep? // *Sleep*. 2011. V. 34. № 7. P. 833.
94. Fox P.T., Raichle M.E., Mintun M.A., Dence C. Glucose During Focal Physiologic Neural Activity Non-oxidative Consumption // *Science*. 1988. V. 241. P. 462.
95. Wisor J.P., Rempe M.J., Schmidt M.A. et al. Sleep slow-wave activity regulates cerebral glycolytic metabolism // *Cereb. Cortex*. 2013. V. 23. № 8. P. 1978.
96. Giese M., Unternaehrer E., Brand S. et al. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 10. P. e76050.
97. Sandyk R., Bamford C.R., Iacono R.P. Sleep disorders in Tourette's syndrome // *Int. J. Neurosci*. 1987. V. 37. № 1–2. P. 59.
98. Brandenberger G., Weibel L. The 24-h growth hormone rhythm in men: sleep and circadian influences questioned // *J. Sleep Res*. 2004. V. 13. № 3. P. 251.
99. Ashpole N.M., Sanders J.E., Hodges E.L. et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain // *Exp. Gerontol*. 2015. V. 68. P. 76.
100. Dyer A.H., Vahdatpour C., Sanfeliu A., Tropea D. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity // *Neuroscience*. 2016. V. 325. P. 89.
101. Åberg N.D., Brywe K.G., Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain // *ScientificWorldJournal*. 2006. V. 6. P. 53.
102. Arce V.M., Devesa P., Devesa J. Role of growth hormone (GH) in the treatment on neural diseases: from neuroprotection to neural repair // *Neurosci. Res*. 2013. V. 76. № 4. P. 179.
103. Tuffaha S.H., Budihardjo J.D., Sarhane K.A. et al. Growth Hormone Therapy Accelerates Axonal Regeneration, Promotes Motor Reinnervation, and Reduces Muscle Atrophy following Peripheral Nerve Injury // *Plast. Reconstr. Surg*. 2016. V. 137. № 6. P. 1771.
104. Scheepens A., Sirimanne E.S., Breier B.H. et al. Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury // *Neuroscience*. 2001. V. 104. № 3. P. 677.
105. Deuschle M., Schredl M., Wisch C. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in sleep-disordered patients: relation to sleep stage N3 and rapid eye movement (REM) sleep across diagnostic entities // *J. Sleep Res*. 2018. V. 27. № 1. P. 73.
106. Troynikov O., Watson C.G., Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review // *J. Therm. Biol*. 2018. V. 78. P. 192.
107. Wasinski F., Frazão R., Donato J. Effects of growth hormone in the central nervous system // *Arch. Endocrinol. Metab*. 2020. V. 63. № 6. P. 549.
108. Kushikata T., Kubota T., Fang J., Krueger J.M. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes sleep in rats and rabbits // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2001. V. 280. № 4. P. R1001.
109. Huang L., Zhang L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury // *Prog. Neurobiol*. 2019. V. 173. P. 1.
110. Rothaug M., Becker-Pauly C., Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. V. 1863. № 6. Pt A. P. 1218.
111. Faigle R., Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1830. № 2. P. 2435.

Mechanisms of Circadian Rhythms Regulation in Human

M. M. Kanarskii^a*, J. Yu. Nekrasova^a, N. A. Kurova^a, I. V. Redkin^a

^aFederal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

*E-mail: kanarrrmm@yandex.ru

Over the past ten years, significant progress has been made cycle. In the light of the new data, it can be said that the regulation of the sleep–wake cycle in understanding of the mechanisms of circadian rhythms regulation, concerning especially the sleep–wake is a complex multi-level process involving various systems and functional clusters of the body that provide mechanisms for triggering and maintaining wakefulness, slow-wave and REM sleep. This review summarizes information about the abovementioned mechanisms, as well as about bioenergetic processes in the brain, regulation of synaptic homeostasis, immune system, glymphatic clearance, etc. Being a target of therapeutics in many diseases, sleep remains one of the main mysteries that scientific community are facing.

Keywords: sleep, melatonin, growth hormone, circadian rhythms, synaptic homeostasis.

УДК 618.33-007.12:616.831

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА: РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И МЕЛАТОНИНА

© 2022 г. И. И. Евсюкова*

*ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия***E-mail: eevs@yandex.ru*

Поступила в редакцию 19.03.2021 г.

После доработки 10.10.2021 г.

Принята к публикации 21.10.2021 г.

В обзоре представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие о высокой частоте структурных и функциональных нарушений развития мозга и механизмах, определяющих долгосрочные неблагоприятные последствия у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Рассмотрена ключевая роль материнского мелатонина и его циркадного ритма в защите от повреждения, вызванного окислительным стрессом и воспалением при осложнениях беременности. Разработка специфических биомаркеров ранней диагностики повреждения мозга при ЗВУР ребенка и методов ранней нейропротекции позволит с новых позиций подойти к профилактике психоневрологических последствий.

Ключевые слова: новорожденные, ЗВУР, мозг, психоневрологические последствия, механизм, мелатонин.

DOI: 10.31857/S0131164622030055

Рост числа новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) вызывает серьезную обеспокоенность в мире, поскольку для них характерны не только высокая перинатальная заболеваемость и смертность, но и неблагоприятные психоневрологические последствия [1–3]. В последние годы многочисленные исследования посвящены изучению состояния здоровья детей, родившихся по разным причинам “маловесными для гестационного возраста” (SGA) [4, 5]. Однако среди них недостаточно внимания уделено категории доношенных детей, имеющих ЗВУР при осложнении беременности плацентарной недостаточностью [6–8]. Частота данной патологии составляет 3–9% в развитых странах [9, 10], но в 6 раз больше в развивающихся [11, 12]. В России согласно методическим материалам “Оценка физического развития детей и подростков” (приказ МЗ РФ от 21.11.2017 № 15-2/10/2-8090) диагностируют асимметричную форму ЗВУР при массе тела ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста и симметричную форму (гипопластический тип) — при отставании массы и роста ребенка. Число детей с ЗВУР среди доношенных новорожденных составляет от 3 до 24% [13].

Причины и последствия ЗВУР у доношенных детей

В качестве причины ЗВУР рассматривается широкий спектр плодных, материнских и плацентарных факторов [14]. Степень антенатального повреждения генетической программы морфофункционального развития мозговых структур у большинства (70–80%) доношенных новорожденных с асимметричной формой ЗВУР зависит от длительности и тяжести плацентарной недостаточности [11, 12, 15, 16]. Нарушение плацентации и маточно-плацентарного кровообращения, оксидативный стресс и воспаление при материнском ожирении, осложнении беременности преэклампсией, гестационным диабетом ведут к хронической гипоксии плода. В ответ запускаются компенсаторные сердечно-сосудистые механизмы и происходит перераспределение крови от периферии к мозгу, что обеспечивает доставку в мозг кислорода и нутриентов — сберегающий мозг эффект (“*brain sparing effect*”) [17–19]. Однако, способствуя выживанию, он не играет защитной роли для развития мозга, напротив, при наличии “*brain sparing effect*” у детей есть большая степень выраженности неврологических последствий [6, 20, 21]. В ответ на гипоксию наблюдается дилатация передней мозговой артерии, а при продолжительной и тяжелой гипоксии — средней

мозговой артерии. Избыточная перфузия крови распространяется в глубокие слои серого вещества мозга, что ведет к структурным и функциональным нарушениям [6, 22]. Отмечено, что новорожденные дети с ЗВУР имеют меньший общий объем головного мозга и извилин его коры, массы серого вещества, сниженное содержание клеток и миелина [23]. У них задерживается рост дендритов клеток гиппокампа, формирование межнейронных связей в моторной, зрительной областях коры головного мозга, нарушен процесс миелинизации аксонов [24, 25]. Результаты наших исследований показали, что у доношенных новорожденных с ЗВУР нарушено формирование циклической организации сна, особенно выражены качественные изменения парадоксальной фазы, что сочетается со значительным отставанием формирования пассивного, постурального, активного тонуса и врожденных рефлекторных реакций [26]. В раннем детстве у данного контингента детей исследователи отмечают задержку психомоторного и речевого развития, аутизм, дефицит внимания и нарушение эмоционально-поведенческой сферы [27–30], в школьные годы – проблемы с обучением [31–35], а в старшем возрасте – низкий IQ, когнитивные расстройства, тревожность, агрессивность [36–39].

Многочисленные экспериментальные исследования подтвердили наличие структурной и функциональной патологии мозга у плодов с ЗВУР. Так, у ягнят, внутриутробное развитие которых проходило в условиях хронической гипоксии и привело к ЗВУР, выявлено повреждение аксонов [6], значительное снижение числа кровеносных сосудов в субкортикальных зонах мозга. Редукция периваскулярных астроцитов и экстра сосудистый альбумин в паренхиме мозга свидетельствовали о нарушении нейро-васкулярных контактов, повышенной проницаемости гемато-энцефалического барьера и повреждении белого вещества мозга [40]. Отмечены: задержка созревания олигодендроцитов, роста и миелинизации аксонов, астроглиоз и воспаление [41, 42], а в зонах клеточной пролиферации снижение экспрессии анти-апоптотических протеинов (Bcl-2), но повышение иммунореактивности про-апоптотического p53 [43]. Уменьшены объем гиппокампа, мозжечка и число в них нейронов, изменена морфология дендритов и структура нейронных сетей, нарушена миграция нейронов в ткани мозга [44–46]. Все выявленные структурные изменения определяли долгосрочные неблагоприятные последствия: отставание развития моторных реакций, нарушение краткосрочной памяти, тревожность, агрессивность [47–49].

Механизмы программирования психоневрологических расстройств

В последнее десятилетие усилия исследователей направлены на выяснение молекулярных механизмов, запускающих развитие структурных и функциональных нарушений мозга у потомства при задержке внутриутробного развития. Установлено, что в условиях гипоксии-ишемии начальная фаза клеточного поражения и истощения энергетических резервов сопровождается второй фазой, характеризующейся выраженным оксидативным стрессом, высокой продукцией провоспалительных цитокинов и апоптозом, что лежит в основе подавления созревания астроцитов, активации микроглии, повреждения белого вещества и целостности гемато-энцефалического барьера [50, 51]. Формирование реактивных радикалов кислорода и оксида азота происходит во время процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и контролируется различными компонентами антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, витамин Е и др.) [52]. В условиях гипоксии, воспаления, ишемии при недостаточной продукции антиоксидантов избыточное образование свободных радикалов, особенно супероксидных анионов, гидроперекисей и гидроксильных радикалов, высоко токсично для самих митохондрий, ведет к их дисфункции, что, в свою очередь, способствует еще большему оксидативному стрессу и клеточной смерти [53]. Мозг ребенка в критический период интенсивного аксонального и дендритного роста, глиальной дифференциации, пролиферации, миелинизации, активного васкулогенеза особенно подвержен оксидативному стрессу в связи с высоким потреблением кислорода, повышенным уровнем внутриклеточного свободного железа и полиненасыщенных жирных кислот в нейрональных мембранах при низком содержании энзиматических антиоксидантов [54–57]. В результате происходят глубокие морфологические и метаболические изменения, проявляющиеся в уменьшении объема и веса мозга, в повышении апоптоза нейронов коры, снижении количества пролиферирующих клеток, числа зрелых олигодендроцитов, нейротрофинов, в нейровоспалении с реактивным астроглиозом [42, 58, 59]. Пренатальная гипоксия и оксидативный стресс нарушают функционирование холинергических систем в мозжечке, гиппокампе и коре головного мозга [60]. Отмечена корреляция между ранней реактивностью холинергических структур к гипоксическим воздействиям и отсроченной гибелью нейронов [61].

Ведущую роль в поражении мозга при задержке внутриутробного развития играет взаимосвязь оксидативного стресса и воспаления [62]. Воспалительный процесс является источником избы-

точного образования свободных радикалов с последующим повреждением клеточных компонентов и формированием эндотелиальной дисфункции. Провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию NO синтазы, образование пероксинитрита и апоптоз. Показано, что у новорожденных с перинатальной гипоксией/ишемией в цереброспинальной жидкости повышена концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 и снижена активность антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы [55]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, нейрональных протеинов (*“long pentraxins”*) и реактивных радикалов кислорода, вызывая активацию микроглиальных клеток, возбуждающих аминокислот, энергетическое истощение и апоптоз, ведет к поражению головного мозга и неблагоприятным последствиям [63]. В условиях повышенного уровня провоспалительных цитокинов в мозге плодов было отмечено снижение плотности серотониновых аксонов, что негативно отражалось на нейрональной миграции, кортикальном нейрогенезе, способствовало апоптозу нейронов и, в конечном итоге, приводило к гиперактивности, тревожному состоянию потомства экспериментальных животных [64].

Оксидативный стресс путем изменения метилирования цитозинового нуклеотида ДНК, активности малых регуляторных и интерферирующих РНК [57, 65, 66] влияет на экспрессию генов, что сопровождается дисрегуляцией процессов дифференцировки и развития клеток и, в конечном итоге, приводит к уменьшению их числа, необратимым морфо-функциональным изменениям, лежащим в основе нарушений когнитивного развития, повышенной возбудимости, судорожного синдрома, депрессии и аутистических расстройств [67–70].

Наряду с эпигенетическими существенную роль играют гормональные механизмы, которые сами могут запускать эпигенетическое программирование [71, 72]. Так, пренатальное увеличение глюкокортикоидов у плодов с ЗВУР изменяет экспрессию гена глюкокортикоидных рецепторов в структурах мозга (гипоталамус, гиппокамп, лимбическая система), что нарушает реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс и формирует патологический фенотип реагирования, способствующий развитию в старшем возрасте нервно-психических расстройств [73].

Полученные в последнее десятилетие данные о механизмах, определяющих неблагоприятные последствия, показали, что только благодаря материнскому мелатонину генетическая программа развития системы “мать-плацента-плод” защищена от эпигенетического повреждения [74]. Осуществляя контроль метилирования ДНК и модификации гистонов, мелатонин предупре-

ждает изменения экспрессии генов, имеющих непосредственное отношение к программированию патологий [75–77]. При наличии неблагоприятных факторов окружающей среды мелатонин препятствует развитию оксидативного и нитративного стресса в плаценте и у плода [78, 79], подавляет продукцию провоспалительных и стимулирует противовоспалительных цитокинов в материнской сыворотке, амниотической жидкости, а в мозге ребенка предотвращает развитие воспаления и гибель нейронов [80–82]. Нейропротекторное действие мелатонина проявляется и в снижении продукции в клетках глии оксида азота, его токсичных метаболитов, ингибирующих компоненты митохондриальной дыхательной цепи, а также в стимуляции функциональной активности астроцитов, участвующих в развитии нейронов и синапсов [83]. Гормон регулирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста и оксида азота, которые, как известно, участвуют в регуляции сосудистой проницаемости и метаболизма мозговой ткани [84, 85].

Однако у беременных с пре- и гестационным диабетом, гипертензионным синдромом [86], ожирением [87] при развитии преэклампсии отсутствует характерное для неосложненной беременности значительное повышение содержания эпифизарного мелатонина и его циркадный ритм [88–90]. При этом в плаценте снижена экспрессия рецепторов к мелатонину и нарушен его синтез [91], наблюдается выраженный оксидативный стресс [92] и увеличение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1b, TNF-a, IL-6) [93]. Лишение в пренатальном онтогенезе влияния материнского мелатонина – ключевой молекулы, направляющей и координирующей генетический процесс морфофункционального развития плода, определяет программирование перинатальной и отдаленной патологии [74, 94–97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты клинических и экспериментальных исследований причин и механизмов отсроченных нервно-психических заболеваний при задержке внутриутробного развития ребенка указывают на необходимость своевременной реализации первичных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение данной патологии. Разработка специфических биомаркеров ранней диагностики повреждения мозга плода и методов нейропротекции в раннем онтогенезе, в частности, с использованием мелатонина, позволит с новых позиций подойти к решению этой важнейшей проблемы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al.* Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact // *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019. V. 10. Article 55.
2. *Wang Y., Fu W., Liu J.* Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016. V. 29. № 4. P. 660.
3. *Armengaud J.B., Zyzdoreczyk C., Siddeek B. et al.* Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood // *Reprod. Toxicol.* 2021. V. 99. P. 168.
4. *Leitner Y., Fattal-Valevski A., Geva R. et al.* Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study // *J. Child. Neurol.* 2007. V. 22. № 5. P. 580.
5. *Saenger P., Czernichow P., Hughes I., Reiter E.O.* Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond // *Endocrin. Rev.* 2007. V. 28. № 2. P. 219.
6. *Miller S.L., Huppi P.S., Mallard C.* The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 4. P. 807.
7. *Figueras F., Gardosi J.* Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. V. 204. № 4. P. 288.
8. *Krishna R.G., Bhat B.* Molecular mechanisms of intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. V. 31. № 19. P. 2634.
9. *Romo A., Carceller R., Tobajas J.* Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009. V. 6. Suppl 3. P. 332.
10. *Nasiri K., Moodie E.E.M., Abenhaim H.A.* To What Extent Is the Association Between Race/Ethnicity and Fetal Growth Restriction Explained by Adequacy of Prenatal Care? A Mediation Analysis of a Retrospectively Selected Cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2020. V. 189. № 11. P. 1360.
11. *Nardozza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C. et al.* Fetal growth restriction: current knowledge // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. V. 295. № 5. P. 1061.
12. *Sharma D., Shastri S., Sharma P.* Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects // *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2016. V. 10. P. 67.
13. *Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохиной Е.В., Белоцерковцевой Л.Д.* Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2013. 120 с. *Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D.* [Intrauterine fetal growth restriction: pathogenesis, diagnostic, management, obstetric tactics.] М.: "GEOTAR-media", 2013. 120 p.
14. *Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F.* Early onset fetal growth restriction // *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* 2017. V. 3. P. 2.
15. *Figueras F., Gratacos E.* Update on the diagnosis and classification on fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. V. 36. № 2. P. 86.
16. *Игнатко И.В., Денисова Ю.В., Филиппова Ю.А., Дубинин А.О.* Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода // *Уральский мед. журн.* 2020. № 12(195). С. 91.
17. *Giussani D.A.* The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 5. P. 1215.
18. *Poudel R., McMillen I.C., Dunn S.L. et al.* Impact of chronic hypoxemia on blood flow to the brain, heart, and adrenal gland in the late-gestation IUGR sheep fetus // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. V. 308. № 3. P. 151.
19. *Cohen E., Baerts W., van Bel F.* Brain-sparing in intrauterine growth restriction: Considerations for the neonatologist // *Neonatology.* 2015. V. 108. № 4. P. 269.
20. *Murray E., Fernandes M., Fazal M. et al.* Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review // *BJOG.* 2015. V. 122. № 8. P. 1062.
21. *Zhu M.Y., Milligan N., Keating S. et al.* The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. V. 214. № 3. P. 367.
22. *Samuelsen G.B., Pakkenberg B., Bogdanovic N. et al.* Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. V. 197. № 1. P. 56.
23. *Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C. et al.* Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development // *Brain.* 2008. V. 131. № 8. P. 2028.
24. *Dieni S., Rees S.* Dendritic morphology is altered in hippocampal neurons following prenatal compromise // *J. Neurobiol.* 2003. V. 55. № 1. P. 41.
25. *Damodaram M.S., Story L., Eixarch E. et al.* Fetal volumetry using magnetic resonance imaging in intrauterine growth restriction // *Early Hum. Dev.* 2012. V. 88. Supl. 1. P. 35.
26. *Евсюкова И.И., Ковальчук (Ковалевская) О.В., Маслянюк Н.А., Додхоев Д.С.* Особенности циклической организации сна и продукции мелатонина у доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 6. С. 63. *Evsyukova I.I., Koval'chuk Kovalevskaya O.V., Maslyanyuk N.A., Dodkhoev D.S.* Features of Cyclic Sleep Organization and Melatonin Production in Full Term Newborns with Intrauterine Growth Retardation // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 6. P. 617.
27. *Eixarch E., Meler E., Iraola A. et al.* Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 32. № 7. P. 894.
28. *Rosa S.J., Steegers E.A., Verburg B.O. et al.* What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population // *Am. J. Epidemiol.* 2008. V. 168. № 10. P. 1145.
29. *Hartkopf J., Schleger F., Keune J. et al.* Impact of Intrauterine Growth Restriction on Cognitive and Motor

- Development at 2 Years of Age // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 1278.
30. *Sacchi C., Marino C., Nosarti C. et al.* Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2020. V. 174. № 8. P. 772.
 31. *Bellido-Gonzalez M., Diaz-Lopez M.A., Lopez-Criado S., Maldonado-Lozano J.* Cognitive Functioning and Academic Achievement in Children Aged 6–8 Years, Born at Term After Intrauterine Growth Restriction and Fetal Cerebral Redistribution // *J. Pediatr. Psychol.* 2017. V. 42. № 3. P. 345.
 32. *Korkalainen N., Partanen L., Rasanen L. et al.* Fetal hemodynamics and language skills in primary school-aged children with fetal growth restriction: A longitudinal study // *Early Hum. Dev.* 2019. V. 134. P. 34.
 33. *Partanen L., Korkalainen N., Mäkilallio K. et al.* Fetal growth restriction is associated with poor reading and spelling skills at eight years to 10 years of age // *Acta Paediatr.* 2018. V. 107. № 1. P. 79.
 34. *Ожегов А.М., Трубачев Е.А., Петрова И.Н.* Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития // *Детская больница.* 2012. Т. 48. № 2. С. 34. *Ozhegov A.M., Trubachev E.A., Petrova I.N.* [Cardio-cerebral hemodynamics in children of the first year of life born with intrauterine growth restriction] // *Detskaya bol'nitsa.* 2012. V. 48. № 2. P. 34.
 35. *Geva R., Eshel R., Leitner Y. et al.* Neuropsychological Outcome of Children With Intrauterine Growth Restriction: A 9-Year Prospective Study // *Pediatrics.* 2006. V. 118. № 1. P. 91.
 36. *Baschat A.A.* Neurodevelopment after fetal growth restriction // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. V. 36. № 2. P. 136.
 37. *Pels A., Knaven O.C., Wijnberg-Williams B.J. et al.* Neurodevelopmental outcomes at five years after early-onset fetal growth restriction: Analyses in a Dutch subgroup participating in a European management trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019. V. 234. P. 63.
 38. *Vollmer B., Edmonds C.J.* School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight // *Front. Endocrin.* 2019. V. 10. P. 186.
 39. *Arcangeli T., Thilaganathan B., Hooper R. et al.* Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012. V. 40. № 3. P. 267.
 40. *Castillo-Melendez M., Yawno T., Allison B. et al.* Cerebrovascular adaptations to chronic hypoxia in the growth restricted lamb // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2015. V. 45. P. 55.
 41. *Tolcos M., Petratos S., Hirst J.J. et al.* Blocked, delayed, or obstructed: What causes poor white matter development in intrauterine growth restricted infants? // *Prog. Neurobiol.* 2017. V. 154. P. 62.
 42. *Alves de Alencar Rocha A.K., Allison B.J., Yawno T. et al.* Early-versus Late-Onset Fetal Growth Restriction Differentially Affects the Development of the Fetal Sheep // *Dev. Neurosci.* 2017. V. 39. № 1–4. P. 141.
 43. *Uysal A., Oktem G., Yilmaz O. et al.* Quantitative immunohistochemical analysis of nitric oxide synthases and apoptosis regulator proteins in the fetal rat brain following maternal uterine artery ligation // *Int. J. Neurosci.* 2008. V. 118. № 6. P. 891.
 44. *Lister J.P., Blatt G.J., De Bassio W.A. et al.* Effect of prenatal protein malnutrition on numbers of neurons in the principal cell layers of the adult rat hippocampal formation // *Hippocampus.* 2005. V. 15. № 3. P. 393.
 45. *Mallard C., Loeliger M., Copolov D., Rees S.* Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth restriction // *Neuroscience.* 2000. V. 100. № 2. P. 327.
 46. *Sasaki J., Fukami E., Mimura S. et al.* Abnormal cerebral neuronal migration in a rat model of intrauterine growth retardation induced by synthetic thromboxane A(2) // *Early Hum. Dev.* 2000. V. 58. № 2. P. 91.
 47. *Basiliou A., Yager J., Fehlings M.G.* Neurological outcomes of animal models of uterine artery ligation and relevance to human intrauterine growth restriction: a systematic review // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2015. V. 57. № 5. P. 420.
 48. *Batalle D., Munoz-Moreno E., Arbat-Plana A.* Long-term reorganization of structural brain networks in a rabbit model of intrauterine growth restriction // *Neuroimage.* 2014. V. 100. P. 24.
 49. *Туманова Н.Л., Васильев Д.С., Дубровская Н.М., Журавин И.А.* Ультразвуковые изменения в сенсомоторной коре при отставании развития двигательного поведения в раннем онтогенезе крыс, перенесших пренатальную гипоксию // *Цитология.* 2018. Т. 60. № 5. С. 390. *Tumanova N.L., Vasiliev D.S., Dubrovskaya N.M., Zhuravin I.A.* Ultrastructural alterations in the sensorimotor cortex upon delayed development of motor behavior in early ontogenesis of rats exposed to prenatal hypoxia // *Cell and Tissue Biology.* 2018. V. 12. № 5. P. 419.
 50. *Hsiao E.Y., Patterson P.H.* Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development // *Dev. Neurobiol.* 2012. V. 72. № 10. P. 1317.
 51. *Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D.* Oxygen Radical Disease in the Newborn, Revisited: Oxidative Stress and Disease in the Newborn Period // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 142. P. 61.
 52. *D'Angelo G., Chimenz R., Reiter R.J., Gitto E.* Use of Melatonin in Oxidative Stress Related Neonatal Diseases // *Antioxidant (Basel).* 2020. V. 9. № 6. P. 477.
 53. *Lemasters J.J., Qian T., He L. et al.* Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autophagy // *Antioxid. Redox Signal.* 2002. V. 4. № 5. P. 769.
 54. *Solevag A.L., Schmolzer G.M., Cheung P.Y.* Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 142. P. 113.
 55. *Vasiljevic B., Maglajlic-Djukic S., Gojnic M. et al.* New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury // *Pediatr. Int.* 2011. V. 53. № 4. P. 454.
 56. *Back S.A.* Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into

- pathogenetic mechanisms // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2006. V. 12. № 2. P. 129.
57. Chiarello D.I., Abada C., Rojasa D. et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2020. V. 1866. № 2. P. 165354.
 58. Rodrigo J., Fernandez A.P., Serrano J. The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia // *Free Radic. Biol. Med.* 2005. V. 39. № 1. P. 26.
 59. Korkmaz A., Rosales-Corral S., Reiter R.J. Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena // *Gene.* 2012. V. 503. № 1. P. 1.
 60. Морозова А.Ю., Арутюнян А.В., Морозова П.Ю. и др. Влияние пренатальной гипоксии на активность растворимых форм холинэстераз в структурах головного мозга и сыворотке крови крыс в раннем онтогенезе // *Журн. эволюц. биохим. физиол.* 2020. Т. 56. № 6. С. 485.
 61. Захарова Е.И., Свинов М.М., Германова Э.Н. и др. Механизмы вовлечения холинэргических систем в процессах морфофункциональной реорганизации неокортекса и гиппокампа в условиях гипоксии мозга / Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты // Под ред. Лукьяновой Л.Д., Ушакова И.Б. М., 2004. 268 с.
 62. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina // *J. Neuroimmun. Pharmacol.* 2013. V. 8. № 1. P. 66.
 63. Hossain M.A. Hypoxic-Ischemic Injury in Neonatal Brain: Involvement of a Novel Neuronal Molecule in Neuronal Cell Death and Potential Target for Neuroprotection // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2008. V. 26. № 1. P. 93.
 64. Sullivan E.L., Grayson B., Takahashi D. et al. Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 10. P. 3826.
 65. Maltepe E., Bakardjiev A.I., Fisher S.J. The placenta: transcriptional? Epigenetic? And physiological integration during development // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. № 4. P. 1016.
 66. Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders // *Clin. Epigenetics.* 2015. V. 7. P. 122.
 67. Liu J., Casaccia P. Epigenetic regulation of oligodendrocyte identity // *Trends Neurosci.* 2010. V. 33. № 4. P. 193.
 68. van der Burg J.W., Sen S., Chomitz V.R. et al. The role of systemic inflammation linking maternal BMI to neurodevelopment in children // *Pediatr. Res.* 2016. V. 79. № 1-1. P. 3.
 69. Ogata J., Yamanishi H., Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011. V. 37. № 1. P. 40.
 70. Goines P.E., Croen L.A., Braunschweig D. et al. Increased midgestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study // *Mol. Autism.* 2011. V. 2. № 13. P. 1.
 71. McGowan P.O., Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes // *Neurobiol. Dis.* 2010. V. 39. № 10. P. 66.
 72. Lesch K.P. When the Serotonin Transporter Gene Meets Adversity: The Contribution of Animal Models to Understanding Epigenetic Mechanisms in Affective Disorders and Resilience // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011. V. 7. P. 251.
 73. Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S. et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders // *Biol. Psychiatry.* 2010. V. 68. № 4. P. 314.
 74. Евсюкова И.И. Роль мелатонина в пренатальном онтогенезе // *Журнал эволюц. биохим. физиол.* 2021. Т. 57. № 1. С. 33.
 75. Evsyukova I.I. The role of melatonin in prenatal ontogenesis // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2021. V. 57. № 1. P. 33.
 76. Korkmaz A., Reiter R.J. Epigenetic Regulation: A New Research Area for Melatonin // *J. Pineal Res.* 2008. V. 44. № 1. P. 41.
 77. Sharma R., Ottenhof T., Rzczkowska P.A., Niles L.P. Epigenetic Targets for Melatonin: Induction of Histone H3 Hyperacetylation and Gene Expression in C17.2 Neural Stem Cells // *J. Pineal Res.* 2008. V. 45. № 3. P. 277.
 78. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. et al. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage // *Molecules.* 2018. V. 23. № 3. P. 530.
 79. Ireland K.E., Maloyan A., Myatt L. Melatonin Improves Mitochondrial Respiration in Syncytiotrophoblasts From Placentas of Obese Women // *Reprod. Sci.* 2018. V. 25. № 1. P. 120.
 80. Chitimis D.M., Popescu M.R., Voiculescu S.E. et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 9. P. 1211.
 81. Carloni C., Favrais G., Saliba E. et al. Melatonin modulates neonatal brain inflammation through endoplasmic reticulum stress, autophagy, and miR-34a/silent information regulator 1 pathway // *J. Pineal Res.* 2016. V. 61. № 3. P. 370.
 82. Olivier P., Fontaine R.H., Loron G. et al. Melatonin Promotes Oligodendroglial Maturation of Injured White Matter in Neonatal Rats // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 9. P. 7128.
 83. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G. et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care // *Cell. Death. Dis.* 2019. V. 10. № 4. P. 317.
 84. Arutjunyan A.V., Evsyukova I.I., Polyakova V.O. The Role of Melatonin in Morphofunctional Development of the Brain in Early Ontogeny // *Neurochem. J.* 2019. V. 13. № 3. P. 240.
 85. Sivakumar J., Lu J., Ling E.A., Kaur C. Vascular endothelial growth factor and nitric oxide production in response to hypoxia in the choroid plexus in neonatal brain // *Brain Pathology.* 2008. V. 18. № 1. P. 71.
 86. Kaur C., Sivakumar Y., Lu J. et al. Melatonin attenuates hypoxia-induced ultrastructural changes and increased vascular permeability in the developing hippocampus // *Brain Pathology.* 2008. V. 18. № 4. P. 533.

86. Shimada M., Seki H., Samejima M. et al. Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis // Biosci Trends. 2016. V. 10. № 1. P. 34.
87. Евсюкова И.И. Молекулярные механизмы функционирования системы “мать—плацента—плод” при ожирении и гестационном сахарном диабете” // Мол. мед. 2020. Т. 18. № 1. С. 56.
88. Bouchlariotou S., Liakopoulos V., Giannopoulou M. et al. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and abnormal circadian blood pressure rhythm // Ren. Fail. 2014. V. 36. № 7. P. 1001.
89. Shalal M.M., Kadhim I.M., Abbas N.S., Abdulsattar G. Measuring of Plasma Melatonin Level in Patients with Preeclampsia // J. Fac. Med. Baghdad. 2017. V. 59. № 3. P. 234.
90. Zeng K., Gao Y., Wan J. et al. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia // J. Hum. Hypertens. 2016. V. 30. № 11. P. 666.
91. Lanoix D., Guerin P., Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy // J. Pineal Res. 2012. V. 53. № 4. P. 417.
92. Gupta S., Aziz N., Sekhon L. et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. A systematic review // Obstet. Gynecol. Survey. 2009. V. 64. № 11. P. 750.
93. Berbet A., Koval H., Barbe A. et al. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2021. V. 34. № 3. P. 373.
94. Ivanov D.O., Evsyukova I.I., Mazzocchi G. et al. The Role of Prenatal Melatonin in the Regulation of Childhood Obesity // Biology. 2020. V. 9. № 4. P. 72.
95. Tain Y.-L., Huang L.-T., Hsu C.-N. Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. № 2. P. 426.
96. Wilkinson D., Shepherd E., Wallace E.M. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. V. 3. № 3. CDO10527.
97. Sagrillo-Fagundes L., Assuncao Salustiano E.M., Ruano R. et al. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation // J. Pineal Res. 2018. V. 65. № 4. P. 12520.

Cerebral Disorders and Consequences of Delayed Intrauterine Development of a Full-Term Baby: the Role of Oxidative Stress and Melatonin

I. I. Evsyukova*

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

*E-mail: eevs@yandex.ru

The review presents the results of clinical and experimental studies that indicate a high frequency of structural and functional disorders of brain development and mechanisms that determine long-term adverse effects in children D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg, Russia) born with intrauterine development delay. The key role of maternal melatonin and its circadian rhythm in protecting against damage caused by oxidative stress and inflammation in pregnancy complications is considered. The development of specific biomarkers for the early diagnosis of brain damage in the case of a child's ASD and methods of early neuroprotection will allow us to approach the prevention of neuropsychiatric consequences from a new perspective.

Keywords: newborns, IUGR, brain, neuropsychiatric consequences, mechanism, melatonin.

Организм — это форма, длящаяся в потоке обмена
Л. Д. Беклемишев

ХОЛИЗМ И РЕДУКЦИОНИЗМ В ФИЗИОЛОГИИ

© 2022 г. И. М. Ларина¹, *, А. М. Носовский¹, В. Б. Русанов¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: irina.larina@gmail.com

Поступила в редакцию 19.08.2020 г.

После доработки 09.10.2020 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

В настоящее время теоретическая физиология нуждается в общефилософских выводах, основой которых могла бы стать количественная теория гомеостаза. С единых позиций эта теория позволила бы количественно сопоставлять реакции различных систем организма на те или иные воздействия и, таким образом, раскрывала бы представления о целостности организма, его пространственно-временную определенность и многофакторность взаимодействия с окружающей средой. Возможность количественно сопоставлять реакции различных систем организма на исследуемые воздействия в единой системе координат появляется посредством изучения фрактальных размерностей. В данной статье авторы представляют свой взгляд на системную физиологию, основанную на методологии холизма. Обосновывают возможность перехода к холизму как перспективной методологии для физиологии и предпринимают попытку объяснить, почему редукционизм остается слабой стороной физиологии экстремальных состояний.

Ключевые слова: холизм, редукционизм, системная биология.

DOI: 10.31857/S0131164622010088

Холизм¹ (греч. *holos* — целый) — понятие, связанное с разработкой в XX в. системной методологии и системной парадигмы в познании. Холизм рассматривается как методологический принцип, в соответствии с которым “целое больше суммы своих частей”. Холизм противоположен редукционизму, ищущему специфику целого в составляющих его частях и сводящему сложный объект к набору некоторых первичных элементов.

Редукционизм — методологическая установка, которая заключается в сведении сложного к простому, выведения свойств и специфики целого из свойств, специфики составляющих его частей. Исторически методология редукционизма получила наиболее полное распространение в цикле естественных дисциплин — биологии.

Учение о целостности, как методологии процесса познания, было впервые сформулировано южноафриканским философом Я.Х. Смутсом (*Jan Smuts*) в произведении “Холизм и эволюция” в 1926 г. Однако практически весь XX в. наука о жизни не ощущала большой потребности в дальнейшей разработке и использовании этой мето-

дологии. Мы полагаем, что настало время формировать эту потребность в среде исследователей, посвятивших себя гравитационной физиологии и медицине. Представленный обзор поможет:

- транслировать для физиологов основные положения холизма системной биологии и синергетики как понятийного поля, где он применяется;
- на отдельных примерах иллюстрировать, что редукционизм остается слабой стороной физиологии экстремальных состояний;
- обосновать возможность перехода к холизму как перспективной методологии для физиологии;
- на частных примерах показать, какие задачи поддаются решению с позиции холизма.

Холизм, синергетика в физиологии

Холистическая позиция в методологии познания заключается в приоритетном рассмотрении объекта с точки зрения возникающих при взаимодействии его элементов новых качеств или свойств, отсутствующих у составляющих систему частей. Выделение и рассмотрение таких свойств позволяет отнести организм человека (объект физиологии) к эмерджентной или целостной систе-

¹ Новейший философский словарь.

ме. С этих позиций целостной системой является живой организм, и, как целостная система, он не является простой суммой физиологических подсистем, особенно если учесть, что это мы сами его искусственно разбиваем (в процессе изучения) на “физиологические системы”.

Синергетика — термин, предложенный Германом Хакеном (1971 г.) для новой науки, имеющей принципиально междисциплинарный характер, развивает методы изучения сложных систем. Поскольку синергетика адресуется к явлениям в нелинейных, неравновесных, нестационарных, открытых системах — она может и должна служить методологией физиологии. Синергетика изучает процессы самоорганизации в сложных динамических нелинейных системах, к которым относятся подавляющее большинство реально существующих систем, в том числе организм человека. А “самоорганизация” в терминах физиологов — это адаптация с целью сохранения устойчивости системы в изменяющихся внешних условиях. Важно, что самоорганизация в синергетике представляется как эмерджентное (внезапно возникающее) свойство системы, не присущее изначально какому-либо ее элементу.

Здоровый человеческий организм, являющийся объектом изучения физиологии, принято считать наиболее сложным объектом, который исследовало человечество до настоящего времени. Поэтому принятие методологии редукционизма в физиологии и медицине выглядит исторически закономерным. В стремлении снизить сложность изучаемого объекта (человеческого организма), а также в организационно-практических целях, исследовательское поле было разделено на физиологические системы. В гравитационной физиологии это разделение также проведено и, по мере изучения все новых эффектов космических полетов (КП), производимых в живом организме, исследовательские области, с одной стороны, все более углублялись, а с другой — обособлялись друг от друга. Углубление или переход на новый уровень, также происходило по редукционистскому принципу. В соответствии с ним оно основывалось на выстраивании иерархии, в которой под более “высоким” уровнем располагались последовательно более “низкие” уровни организации живого организма. Кроме выстраивания иерархии, редукционистский принцип предполагает использование категории причинности, причинно-следственной зависимости изменений, наблюдаемых на высшем уровне организации, в зависимости от таковых на низшем уровне.

Критика наследия редукционизма в физиологии

В редукционистской биологической науке физиология человека исследуется путем выявления ее частей и сосредоточения внимания на одной из

них. Предполагается, что, если исследовать отдельную физиологическую систему или процесс и их возможные взаимодействия с другими системами и процессами, а затем соединить (в т.н. “комплексном анализе”) отдельные части в единое целое, то это дает возможность понимания физиологии человека. Такой подход, очевидно, может быть успешным лишь при анализе линейных систем и процессов. Однако накопленные знания позволяют констатировать нелинейность физиологических процессов в организме человека.

Так, физиологические системы организма человека демонстрируют сложные образцы изменчивости, и именно изменчивость нелинейных систем обеспечивает высокую адаптивность, позволяющую быстро справляться с вызовами неопределенной и изменяющейся среды [1, 2]. Биологические системы — открытые, непрерывно обменивающиеся веществом и энергией со средой, находящиеся в состоянии неравновесия.

Необходимо отметить, что динамический, или детерминированный хаос нелинейных динамических систем — это процесс, понимаемый как полная дезорганизация и случайность событий. Динамический (детерминированный) хаос — сложное непредсказуемое поведение детерминированной нелинейной системы. Биологические системы (к которым относится организм человека) проявляют случайное поведение, достаточно сложное и непредсказуемое, причем случайность носит принципиальный, неустраняемый характер. Такого рода случайность, непредсказуемость развития системы и понимается как хаос. Детерминированный хаос сочетает детерминированность и случайность, ограниченную предсказуемость и непредсказуемость и проявляется в физиологических реакциях организма.

Именно поэтому, понимание сложных явлений самоорганизации, перехода от хаоса к пространственно-временной упорядоченности, открывают физиологам широкую область междисциплинарных исследований, что улучшает качество понимания собственных результатов.

Важно отметить, что метод анализа физиологических экспериментальных данных может считаться эффективным, если он дает не только воспроизводимые результаты анализа, но предоставляет физиологу возможность сформулировать новое представление о характере изменений в нелинейных диссипативных динамических системах, которыми являются физиологические системы организма человека, другими словами — обладает объяснительной силой [3, 4].

К сожалению, принятие основополагающих принципов редукционизма в гравитационной физиологии способствовало практически полному обособлению исследовательских областей друг от друга. В каждой из них продолжают на-

капливаться экспериментальные данные, которые, однако, с трудом воссоздают целостную картину и не проясняют происходящее с живым организмом в космосе. Образно выражаясь, редукционистский “разлом” в гравитационной физиологии и космической медицине, в настоящее время, даже глубже, чем ранее. Действительно, дроблению и раздельному изучению подвергаются не только физиологические системы, но и отдельные факторы (разной природы), действующие на организм, а также их сочетания. Так, в нашей литературе давно полемизируются вопросы принадлежности тех или иных эффектов КП к отдельным воздействующим факторам. Как с практической, так и с теоретической точек зрения этот подход выглядит как непродуктивная стратегия. В самом деле, экспериментальное развитие такого направления — ресурсозатратно, поскольку число сочетаний факторов (один, два, или больше, последовательность их воздействия, их интенсивность и т.п. условия) — неисчерпаемо и требует для изучения огромных как времени, так и ресурсов разного рода. Особенно применительно к задачам космической медицины, непродуктивность накопления подобных данных совершенно ясна, т.к. комплекс факторов как первичных, так и вторичных, действующих в организм человека на борту межпланетного космического корабля, полностью не воспроизводим на Земле, и, возможно, нам еще не известен. Практическая же ценность сомнительна еще и потому, что мы не можем бороться против большинства самих факторов, по крайней мере, на современном этапе развития техники. В иностранной литературе исследователи (что прагматически оправданно) полностью отошли от риторики обсуждения физиологических эффектов, отнесенных к определенным факторам КП.

Находки, требующие осмысления

Сложность нерегулярных процессов. Анализ результатов различных медико-биологических экспериментов [5, 6] приводит к пониманию важности “принципа инвариантных отношений”, как одного из основных законов биологии, заключающегося в том, что отдельно взятые физиологические, биохимические, морфологические показатели организма, изменяясь под действием различных факторов, вступают в многомерные взаимодействия. Этот принцип основывается на представлениях о целостности организма, его пространственно-временной определенности и многофакторности его взаимодействия с окружающей средой.

Временные ритмы большинства физиологических процессов (ритм сердца, дыхания, артериального давления, электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и т.д.) не являются периодическими. Иссле-

дование этих процессов свидетельствует о том, что эта непериодичность (хаос) является свойством живого организма. Степень хаотичности, при этом, может изменяться, что может являться характеристикой функционального состояния [7].

ЭЭГ здорового человека, например, имеет высокую степень хаотичности, но при появлении эпилептической активности становится почти периодической.

Сложная нерегулярная динамика процессов сердечно-сосудистой системы, во многом, связана с хаотической динамикой в петлях вегетативного контроля кровообращения. Некоторые гипотезы предполагают решающую роль стохастической модуляции сердечно-сосудистых параметров, в то время как другие аргументируют важность хаотической детерминированной динамики [8, 9].

Функцию сердца можно описать линейным уравнением, в котором сердечный выброс умножается на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Вместе с тем множество факторов разнонаправленно модифицируют этот процесс, среди которых: актуальное состояние энергетического обмена, гуморальные и паракринные сигнальные каскады, функциональное состояние мозга (поскольку нейронные входы в мозг в режиме реального времени не бывают одинаковыми, т.к. их паттерны зависят от афферентных сигналов от сердца к различным нервным центрам). В силу этих обстоятельств каждое последующее сокращение сердца отличается от предыдущего и сердечный ритм обладает вариабельностью. Вариабельность сердечного ритма — это колебание временных интервалов между последовательными сердечными сокращениями. Она генерируется динамическими нелинейными процессами вегетативной нервной системы, центральными механизмами, нейрогуморальным и метаболическим контурами регуляции и, таким образом, отражает взаимодействие систем регулирования, обеспечивающих процессы адаптации. Эти взаимодействия в здоровом сердце являются сложными и постоянно меняющимися, что позволяет регуляторным механизмам сердечно-сосудистой системы быстро адаптироваться к внешним условиям и поддерживать гомеостаз.

Нестандартные переходные процессы. В области наук о жизни обнаруживаются реально существующие факты, нуждающиеся в интеллектуальном анализе, но необъяснимые с помощью используемых традиционных методов. В процессе анализа таких фактов происходит наработка подходов к малоисследованному, но реально существующему содержанию. В космической медицине и гравитационной физиологии накоплен багаж исследований, выполненных в экспериментах с участием здорового человека, подвергаемого, при его добровольном согласии, воздействию различ-

ных факторов внешней среды, в том числе, в экспериментах со значительными по продолжительности, но слабыми по интенсивности воздействиями. Это эксперименты с длительной изоляцией в гермообъекте или постельным режимом в антиортостатическом положении тела (с небольшим отрицательным, относительно горизонтали, наклоном головного конца кровати).

Анализ результатов экспериментов, в которых выполнялся мониторинг (т.е. исследование с высокой частотой) определенных параметров физиологических систем, в том числе — регуляторных, а также психических функций, показал, что в состоянии человека выявляется фазовый характер изменения ряда психологических, физиологических, биохимических и иммунологических показателей [10–13]. Оказалось, что длительность этих фаз составляет около 60 сут. При этом характерной особенностью служил выраженный рост variability исследованных показателей в начале каждой фазы со стабилизацией в конце фазы. Действие таких факторов, как изменение температуры и уровня CO_2 в воздухе гермообъекта, прием фармакологических препаратов, изменение режима труда и отдыха вплоть до инверсии ритма сон-бодрствование — оказывали определенное влияние на продолжительность фаз и степень их выраженности для отдельных показателей, но не приводили к нарушению фазового характера их динамики [14–18]. Наиболее выраженный фазовый характер был отмечен в динамике концентрации регуляторов: кортикостероидов и катехоламинов [11, 15]. Этот факт позволил предположить, что около-60-суточные ритмы адаптации связаны с наличием эндогенных низкочастотных ритмов в регуляторных системах организма человека.

Выявленные переходные процессы, оказалось, невозможно объяснить как реакцию на какие-либо внешние или внутренние возмущения. А поскольку во всех исследованиях была использована система медицинского контроля за состоянием обследуемых, а основные адаптивные реакции организма на экспериментальные воздействия достаточно хорошо известны, можно с уверенностью считать, что те эффекты, которые мы обсуждаем, не были связаны ни с нарушениями здоровья, ни с основными адаптивными реакциями организма на комплекс факторов модельных экспериментов.

Результатом наблюдавшихся “нестандартных” переходных процессов могли быть:

- 1) изменение среднего уровня показателя по сравнению с предыдущей фазой;
- 2) смена периода постоянства показателя периодом колебаний около среднего уровня;

3) изменение коэффициентов чувствительности регуляторных систем, в частности, за счет изменения констант сродства “лиганд-рецептор”.

В терминологии теории систем управления такие изменения соответствуют модификациям структуры системы, приводящим к отклонению точек равновесия или характера этих точек. Первый из перечисленных эффектов может быть также связан с изменением критерия качества функционирования динамической системы. В некоторых экспериментах с антиортостатической гипокинезией (АНОГ) наблюдались также явления, которые можно рассматривать как смену стратегий для достижения одного и того же результата. Это позволяет предположить, что “нестандартные” переходные процессы соответствуют периодам, когда организм осуществляет не столько оптимальную адаптацию к внешней среде, сколько “организационное поведение”, т.е. выбор целевых установок и стратегий, в соответствии с которыми осуществляется оптимизация состояния организма вне периодов организационного поведения. Можно полагать, что т.н. “организационное поведение” может проявляться на фоне только достаточно слабых воздействий, тогда как в случае грубых возмущений превалируют процессы адаптации к ним.

Таким образом, предыдущие исследования данного направления дают основание предполагать, что с периодичностью в 60–70 сут при отсутствии сильных воздействий, требующих включения механизмов срочной адаптации, на уровне целостного организма включаются процессы принятия решений относительно целей регуляции на следующий период. В промежутках между периодами принятия решений организм осуществляет регуляцию в соответствии с выбранными уставками. Конкретные механизмы этих процессов требуют целенаправленного изучения, но их сущность сводится к организационному поведению саморегулирующейся системы. Следовательно, циклы работы систем организма против равновесия формирует взаимодействие механизмов обратной связи и поиска оптимальной стратегии в процессе адаптации к длительным воздействиям.

Нетрудно заметить, что выявленные нами “нестандартные” переходные процессы по своему содержанию и последствиям для физиологических систем подобны “точкам бифуркации” в синергетике, в которых система может начать развитие в новом направлении, изменить свое поведение. “Нестандартные” переходные процессы, выявленные нами, также меняли поведение систем человеческого организма: после завершения они могли приводить к изменению среднего уровня показателя по сравнению с предыдущей фазой; или к росту variability показателей

активности системы с сохранением среднего уровня, около которого происходят флуктуации. Таким образом, на основании этих результатов, к свойствам биологических систем, кроме того, что они не сводимы к свойствам составляющих их компонентов (или подсистем), следует отнести проявление ими вновь возникающих, или “эмерджентных” черт.

Инструменты системной биологии

Протеомика. Растущий уровень методических платформ, обеспечивший детализацию биомедицинских исследований в конце XX начале XXI в., возобновил интерес к инструментам системной биологии, основой которой является теория хаоса, исследующая поведение детерминированных нелинейных систем [19] и в которой основное внимание уделяется сложным взаимодействиям на нескольких уровнях организации биологических систем — внутриклеточном, межклеточном, гормональном, макроскопическом — с использованием в качестве инструментов анализа данных, математических моделей и анализа временных рядов [20, 21]. В связи с этим, с позиций холизма, организм человека можно рассматривать как систему, представляющую собой набор взаимодействующих, но независимых компонентов, составляющих единое целое и имеющих внутренние и внешние границы. Таким образом, обосновывался тезис — “система больше, чем ее части” [22].

В настоящее время биология человека вошла в пост-геномную эру. Расшифровка генома человека, законченная в 2001 г., дала толчок развитию геномно-центричных приемов и методов изучения живого. ОМИКи — транскриптомика, протеомика, липидомика, секретомика и т.п., всего около 20 — впервые дали исследователю информацию обо всей совокупности переменных, характеризующих состояние организма в данный момент, как в целом, так и на всех уровнях организации его функций. Кроме огромной сложности переменных, получаемых экспериментально, были созданы и постоянно пополняются открытые базы данных. В области протеомики, изучающей белки тканей, жидкостей и клеток организма, базы данных содержат весь комплекс информации, касающейся тканевой принадлежности (т.е. места) преимущественного синтеза определенного белка, его изоформ, участия в различных функциях, образования комплексов и функциональных связей с другими протеинами. Несмотря на огромное разнообразие белков, синтезируемых в организме человека, не вызывает сомнений, что практически каждый протеин мультифункционален, т.е. принимает участие в обеспечении многих функций. Это происходит потому, что белок участвует в конкретной функции не один, а в виде белок-белковых взаимодей-

ствий с другими белками, образуя комплексы и сложные ассоциативные сети. С другой стороны, изучение механизмов адаптации организма к экстремальным факторам показывает, что единый, даже фактор-ориентированный, молекулярный механизм адаптации не обнаруживается. В терминах холизма: эмерджентное состояние (устойчивая адаптация) достигается, по-видимому, не единственным, но множеством разных способов. С принятием этих реалий холизм, как методология исследования, становится неизбежным. Новые знания, обладающие значительной объяснительной силой, часто являются не только неожиданными, но и не приятными. Так, анализ результатов, представленных в нашей статье, привел к возникновению гипотезы, что в физиологической адаптации, в отличие от развития болезни, организм обходится без статистически достоверных изменений, под действием адаптирующего фактора, параметров внутренней среды [23].

Методы протеомики на основе масс-спектрометрии предоставляют исследователю для анализа огромные массивы данных. Не только выбранные по принадлежности к определенной физиологической функции “белки-интересанты”, но и их посредники с другими важными изменяющимися в процессе адаптации протеинами возможно рассматривать с помощью различных биоинформационных ресурсов. При этом оказывается, что белки, с достоверно изменившимся после (в данном случае) КП уровнем в крови, образуют тесные и сложные схемы взаимодействий с выбранным протеином, но белки-посредники этих взаимодействий могут как количественно изменяться, так и присутствовать в крови в неизменной концентрации.

Таким образом, ход анализа результатов, представленных в обсуждаемой статье, приводит к заключению, что на достоверную динамику анализируемого показателя могут оказывать влияние биохимические параметры с сохраняющейся концентрацией. Эти белки-посредники, посредством сложной сети белок-белковых взаимодействий, участвуют в биохимических процессах, являющихся триггерами реакций, опосредованных факторами КП. Очевидно, подтверждение в дальнейшем этого наблюдения должно привести к снижению значимости опоры на достоверные отличия показателей в физиологии, а также заключений, которые делаются на их основе. Поскольку, оперируя только обнаруженными достоверными отличиями показателя, в динамике наблюдения, можно прийти как к ложно-положительным, так и ложно-отрицательным выводам.

Изучение молекулярных основ механизмов адаптации в физиологии опирается на анализ показателей, как правило, двух жидкостных секторов тела: внутриклеточной и внеклеточной жид-

кости. В гравитационной физиологии, объектом изучения которой здоровый человек, преимущественно используются показатели, определяемые во внеклеточной жидкости. Разработка и развитие баз данных, на основе результатов, получаемых технологиями ОМИК, биоинформационных программ их анализа, показывает, что белки внеклеточной жидкости функционируют как единая молекулярная сеть. Другими словами, молекулярные участники процессов, происходящих во внеклеточной жидкости, образуя множественные перекрестные связи, совместно обеспечивают различные функции — гемостаза, контроля и активации комплемента, иммунной защиты, метаболизма липопротеинов и внеклеточного матрикса. По-видимому, логично было бы считать этот белковый континуум единой системой.

Методы фрактальной геометрии. С точки зрения научного детерминизма, любая система состоит из материальных точек, образуя материальный объект, со своей качественной и пространственно-временной определенностью. Все физиологические системы состоят из контрольных циклов с использованием механизмов положительной или отрицательной обратной связи, комбинации которых часто непредсказуемы и имеют нелинейную динамику. Таким образом, во время проходящих процессов биологическая система (объект) может реагировать на отклонения двояко: сводить отклонения к минимуму с помощью отрицательной обратной связи или усиливать реакцию с помощью положительной обратной связи. Отрицательные обратные связи помогают “вернуть” состояние системы, утраченное под действием стимула. Положительные обратные связи усиливают отклонение процессов системы от прежнего состояния. Эта стратегия, являясь временной, описана нами как работа “против равновесия” в цикле статей [13–18]. При этом системы могут быть крайне устойчивыми к значительным возмущениям, но, вместе с тем, незначительное возмущение может привести к внезапному изменению. По-видимому, внезапные (эмерджентные) изменения системы из-за незначительных по интенсивности возмущений являются нелинейными. Это просто означает, что небольшое возмущение может привести к значительному изменению системы, а значительное возмущение — только к незначительной модификации. Преимущество принятия этого подхода к исследованиям человеческого тела состоит в том, что на его основе были выработаны как сложное понимание, так и сложные инструменты для исследования систем [19, 22].

Для более глубокого понимания биологических явлений необходим выход в обширную междисциплинарную область исследований детерминированного хаоса и самоорганизации, нелинейной динамики и фрактальной геометрии,

связанную с именами И. Пригожина [24], Г. Хакена [25, 26], В.В. Mandelbrot [27, 28].

Динамический (детерминированный) хаос — это сложное непредсказуемое поведение детерминированной нелинейной системы, сочетающее в себе черты детерминированности и случайности, ограниченной предсказуемости и непредсказуемости. Для описания структур и процессов, получения количественных характеристик биологических систем необходимо применение методов фрактальной геометрии, дающей, в частности, возможность корректного и сжатого описания процессов, не доступного для языка евклидовой геометрии.

Многими исследователями подтверждено, что биологические объекты и процессы обладают фрактальными свойствами, характеризуясь масштабной инвариантностью, или самоподобием, и такими количественными показателями, как фрактальная размерность, лакуарность и фрактальная энтропия [29–33]. Методический инструментарий фрактальной геометрии и использования принципов инвариантных отношений содержится, в том числе, в интернет-источниках (<https://www.matrix.com.ru/blog/ponyatie-fraktal-fraktaly-v-medicine>; [http://kutushov.ru/nelinejnaya-mediczina/diagnostika/fraktalnaya-geometriya-v-diagnostike-zdorovya-\(chast-2\)](http://kutushov.ru/nelinejnaya-mediczina/diagnostika/fraktalnaya-geometriya-v-diagnostike-zdorovya-(chast-2))).

Показатели гомеостаза исследуемой физиологической (биологической) системы постоянно меняются (варьируют), сохраняя при этом “свою пространственно-временную определенность”. Если мы говорим о пространстве, то его количественной мерой является размерность. Для линии она равна — 1, для поверхности — 2, объема — 3 и т.д. Такие пространства называются топологическими. Но живые системы характеризуются дробными размерностями (они еще называются фрактальными). Предположим, для конкретного случая, размерность равна 1.68. Это линия? Нет, для линии она должна равняться 1. Может быть, поверхность? Нет, для нее размерность должна быть равна 2. Фрактальная размерность физиологических систем характеризует переход системы из одного состояния в другое. Этот переход и является количественной мерой гомеостаза. Исследуя фрактальные размерности, можно получить информацию о способности исследуемой системы сохранять свое состояние или изменять его, посредством реакции на внешние воздействия. При этом оказывается, что изменение состояния системы под влиянием внешних стимулов может индуцироваться и “мягкими” стимулами, не вызывающими значимых отклонений параметров системы.

Предлагаемый подход изучения фрактальных размерностей предполагает вычисление и анализ фрактальных характеристик — показателя Хёр-

ста, фрактальной размерности, корреляционной размерности и корреляционной энтропии. Достоверность данного метода анализа сложной системы подтверждена в публикациях.

Опыт изучения, авторами настоящей статьи, фрактальных размерностей физиологических данных здорового человека сформировал понимание, что в основе гомеостаза живых систем лежат фрактальные отношения между их количественными показателями. Эти показатели формируют многомерное динамическое пространство. При этом было получено подтверждение, что критерием успешности адаптации является не факт статистического изменения того или иного показателя. А способна или нет исследуемая система, сохранять “геометрию” своего пространства [34–42]. Изменение фрактальной размерности является результатом влияния на человека факторов, модифицирующих его функциональное состояние. По характеру восстановления метрики пространства можно судить об адаптационных возможностях организма. По ее способности сохранять или изменять свою реакцию на воздействующие факторы — оценивать чувствительность физиологической системы. Если геометрия пространства изменяется драматически, “ломается” — наблюдается срыв гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время теоретическая физиология нуждается в общефилософских выводах, основой которых могла бы стать количественная теория гомеостаза. Теория, которая позволяла бы с единых позиций (в единой системе координат) количественно сопоставлять реакции различных систем организма на те или иные воздействия. Теория, которая бы раскрывала представления о целостности организма, его пространственно-временную определенность и многофакторность взаимодействия с окружающей средой.

Возможность количественно сопоставлять реакции различных систем организма на исследуемые воздействия с единых позиций (в единой системе координат) появляется посредством изучения фрактальных размерностей [35, 40–42]. В настоящий момент разработан способ определения степени влияния физических факторов на биологические объекты (А.А.Олешкевич, А.М. Носовский, Т.Н. Пашовкин и др. Патент № 2640 177 от 21.09.2015).

Связь между фрактальными отношениями и системной целостностью не случайна. Базисом для нее является самоподобие. Применительно к живым организмам можно отметить, что фрактальные отношения являются неотъемлемым свойством развития и функционирования организма. Они жизненно необходимый элемент для

нормальной деятельности различных функциональных систем организма, простираясь в морфологию [33], функцию, регуляцию [34] и, возможно, организацию генома. Исследователи отмечают неадекватность прежних представлений о соответствии эволюционно-обусловленного увеличения сложности организации организмов числу генов в их геноме [43].

Очевидно, что сеть генов функционирует как единое целое и должна изучаться с применением концепций современной междисциплинарной науки [44]. По состоянию на 2019 г. число известных ядерных белок-кодирующих генов составляет 19.116, а протеин-кодирующих транскриптов (mRNAs) — 49.632 [45]. Величина протеома человека (полный набор белков его организма) оценивается в несколько миллиардов [46]. Приrost зарегистрированных изоформ mRNA составляет приблизительно 36% за последние 5 лет [47]. Мы предполагаем, что, возможно, линейно-записанная информация о первичной структуре белка является только частью полной информации обо всей совокупности белковых продуктов организма. Развивая эту гипотезу, следует отметить, что возрастание сложности системы должно быть нелинейным за счет существования в ней механизмов самоорганизации и внутренних взаимодействий ее компонентов. Такая организация генетической информации у человека может быть связана с функционированием встроенных в геном саморазвертывающихся фрактальных субпрограмм. Отмечают, что саморазвертывание программ дает эволюционное преимущество биологического фрактального морфогенеза с многократным повторением какого-либо основного биологического механизма; итерация функционирования контролирующих фрактальный морфогенез генов обеспечивает наблюдаемую сжатость генетической информации [48]. Благодаря этому биологические системы способны функционировать в широком диапазоне изменений возмущающих факторов, адаптируясь к ним и поддерживая свой гомеостаз.

Нелинейная динамика (“теория хаоса”) и фрактальная геометрия предоставили новые мощные инструменты для анализа физиологических систем. В работе [49] рассматриваются три области, в которых влияние нелинейной динамики и фрактальной геометрии особенно заметно: это болезнь как потеря сложности, идея гомеостаза и фракталы в патологическом процессе. Принятие сдвига парадигмы от редукционизма к холизму, основанному на теории сложности, позволяет воспринимать здоровье как упругую адаптацию в противоположность развитию заболеваний, как жесткой дисфункции [50]. Так, например, патогенез фибромиалгии не может быть понят в рамках преобладающей в медицине линейно-редукционистской модели. Напротив, ее

патогенез можно объяснить, используя новые парадигмы теории сложности [49]. Считают, что комплексная научно-обоснованная коррекция состояния будет эффективна, только если она будет способна гармонизировать жесткость сложных систем [51].

Изменчивость нелинейных систем обеспечивает гибкость, позволяющую быстро реагировать на неопределенную и изменяющуюся среду. В то время как здоровые биологические системы проявляют пространственную и временную сложность возникновения заболеваний, в большинстве случаев, связано с потерей этой сложности [52].

Таким образом, фрактальный подход в физиологии и медицине позволяет обнаружить и исследовать новый круг явлений. В рамках этого подхода оказывается возможным создание новых оригинальных методов исследования и способов коррекции функционального состояния организма человека. Обзор применения теории хаоса в физиологии показывает, что эта теория позволяет получить количественную меру степени упорядочивания не только для таких процессов, как нейронная активность, ЧСС, ЭЭГ, но и для более широкого круга явлений [35, 42]. Показаны совершенно новые возможности для понимания организации физиологических процессов, если оценка производится с позиций синергетики/холизма.

Финансирование работы. Работа была выполнена в рамках базовой тематики РАН 65.3.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Goldberger A.L.* Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? // *News Physiol. Sci.* 1991. V. 6. P. 87.
2. *Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E.* Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V. 290. № 6. P. H2560.
3. *Дойч Д.* Структура реальности. М.: АНФ, 2015. С. 71.
4. *Поппер К.* Предположения и опровержения. Рост научного знания / Пер. с англ. Поппер К.Р. М.: ООО "Издательство АСТ", 2004. 638 с.
5. *Носовский А.М.* Сравнительная оценка адаптационных возможностей костной системы животных в условиях гипокинезии и микрогравитации / Автореферат дис. на соискание ученой степени доктора биологических наук. М.: Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина, 2005. 35 с.
6. *Носовский А.М., Ларина И.М., Григорьев А.И.* Применение принципа инвариантных отношений для разработки количественных методов оценки параметров гомеостаза организма человека // *Технологии живых систем.* 2009. Т. 6. № 5. С. 33.
7. *Гласс Л., Маки М.* От часов к хаосу. Ритмы жизни. М.: Мир, 1991. 248 с.
8. *Karavaev A.S., Ishbulatov Yu.M., Ponomarenko V.I. et al.* Autonomic control is a source of dynamical chaos in the cardiovascular system // *Chaos.* 2019. V. 29. № 12. P. 121101.
9. *Perkiömäki J.S., Mäkilä T.H., Huikuri H.V.* Fractal and Complexity Measures of Heart Rate Variability // *Clin. Exp. Hypertens.* 2005. V. 27. № 2–3. P. 149.
10. *Ларина И.М., Быстрицкая А.Ф., Смирнова Т.М.* Исследование фазового характера процесса адаптации в условиях космического полета и модельных экспериментов. Гипокинезия (Медицинские и психологические проблемы) / Тезисы докладов конференции, 26–28 ноября 1997 г. М.: Наука, 1997. С. 43.
11. *Ларина И.М., Быстрицкая А.Ф., Смирнова Т.М.* Психофизиологический мониторинг в условиях реальной и моделируемой микрогравитации // *Физиология человека.* 1999. Т. 25. № 5. С. 86.
Larina I.M., Bystritskaya A.F., Smirnova T.M. [Psychophysiological monitoring under conditions of real and simulated microgravity] // *Fiziologija Cheloveka.* 1999. V. 25. № 5. P. 86.
12. *Быстрицкая А.Ф., Ларина И.М., Лазиев С.П., Смирнова Т.М.* Изучение фазовой структуры процесса адаптации в условиях эксперимента SFINCSS-99 / Модельный эксперимент с длительной изоляцией: проблемы и достижения // Под ред. Баранова В.М. М.: Слово, 2001. С. 345.
13. *Лакота Н.Г., Васин Ю.А., Ларина И.М., Демин Е.П.* Термодинамическое состояние системы "организм человека — замкнутая среда" при 240-суточной изоляции в гермообъеме // *Физиология человека.* 2002. Т. 28. № 5. С. 65.
Lakota N.G., Vasin Yu.A., Larina I.M., Demin E.P. [Thermodynamic state of the system "human body-closed medium" during a 240-day isolation in a hermetic chamber] // *Fiziologija Cheloveka.* 2002. V. 28. № 5. P. 65.
14. *Ларина И.М., Быстрицкая А.Ф., Смирнова Т.М.* Взаимодействие механизмов обратной связи и поиска оптимальной стратегии в процессе адаптации к длительным воздействиям / III Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине", Санкт-Петербург, 01–04 июля 2003 г. Избранные труды. С. 60.
15. *Ларина И.М., Быстрицкая А.Ф., Давыдова Н.А., Смирнова Т.М.* Активность симпатно-адреналовой системы в процессе адаптации организма человека к жизнедеятельности в замкнутом объеме // *Физиология человека.* 2004. Т. 30. № 1. С. 105.
Larina I.M., Bystritskaya A.F., Davydova N.A., Smirnova T.M. [Activity of the Sympathoadrenal System during Adaptation of the Human Body to Living Inside an Isolated Object] // *Fiziologija Cheloveka.* 2004. V. 30. № 1. P. 105.
16. *Ларина И.М., Смирнова Т.И., Лакота Н.Г., Быстрицкая А.Ф.* Параметры термодомеостаза и психофизиологический мониторинг в оценке фазной структуры адаптации в условиях 240-суточной изоляции // *Физиология человека.* 2005. Т. 31. № 2. С. 69.

- Larina I.M., Smirnova T.M., Lakota N.G., Bystritskaya A.F.* [Parameters of thermal homeostasis and psychophysiological monitoring in the evaluation of the phasic structure of adaptation during 240-day isolation] // *Fiziologiya Cheloveka*. 2005. V. 31. № 2. P. 69.
17. *Смирнова Т.М., Крутько В.Н., Быстрицкая А.Ф. и др.* Использование компьютерной системы “СОПР-мониторинг” для анализа психической работоспособности в условиях привычной профессиональной деятельности и в сложных условиях // *Труды ИСА РАН*. 2006. Т. 19. С. 156.
 18. *Ларина И.М., Смирнова Т.М., Моруков Б.В.* Депонирование осмотически неактивного натрия в организме человека стимулируется во время продолжительной антиортостатической гипокинезии // *Физиология человека*. 2008. Т. 34. № 5. С. 80.
Larina I.M., Smirnova T.M., Morukov B.V. Long-term antiorthostatic hypokinesia stimulates storage of osmotically inactive sodium in the human body // *Human Physiology*. 2008. V. 34. № 5. P. 608.
 19. *Denton T.A., Diamond G.A., Helfant R.H. et al.* Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology // *Am. Heart J.* 1990. V. 120. № 6. Pt 1. P. 1419.
 20. *Powell K.* All systems go // *J. Cell. Biol.* 2004. V. 165. № 3. P. 299.
 21. *Bielekova B., Vodovotz Y., An G., Hallenbeck J.* How implementation of systems biology into clinical trials accelerates understanding of diseases // *Front. Neurol.* 2014. V. 5. P. 102.
 22. *Burggren W.W., Monticino M.G.* Assessing physiological complexity // *J. Exp. Biol.* 2005. V. 208. Pt 17. P. 3221.
 23. *Ларина И.М., Каширина Д.Н., Куреев К.С., Григорьев А.И.* Повторные длительные пилотируемые полеты: протеомные исследования крови космонавтов // *Авиакосмич. и экологич. мед.* 2020. Т. 54. № 5. С. 15.
 24. *Пригожин И., Стенгерс И.* Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. М.: Прогресс, 1986. 432 с.
 25. *Хакен Г.* Синергетика. М.: Мир, 1980. 406 с.
 26. *Хакен Г.* Тайны природы. Синергетика: учение о взаимодействии. Ижевск: ИКИ, 2003. 320 с.
 27. *Mandelbrot B.B., Boaz K., Amnon A.* Angular gaps in radial diffusion-limited aggregation: two fractal dimensions and nontransient deviations from linear self-similarity // *Phys. Rev. Lett.* 2002. V. 88. № 5. P. 055501.
 28. *Mandelbrot B.B.* The Fractal Geometry of Nature. Freeman: N.Y., 1982. 468 p.
 29. *Hastings H.M., Pekelney R., Monticciolo R. et al.* Time scales, persistence and patchiness // *Biosystems*. 1982. V. 15. № 4. P. 281.
 30. *Verbanck S., Weibel E.R., Paiva M.* Simulations of washout experiments in postmortem rat lungs // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1993. V. 75. № 1. P. 441.
 31. *Goldberger A.L.* Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease // *Perspect. Biol. Med.* 1997. V. 40. № 4. P. 543.
 32. *Binzegger T., Douglas R.J., Martin K.A.* Axons in cat visual cortex are topologically self-similar // *Cereb. Cortex*. 2005. V. 15. № 2. P. 152.
 33. *Исаева В.В.* Синергетика для биологов. Владивосток: изд-во Дальневосточного Государственного Университета, 2003. С. 122.
 34. *Григорьев А.И., Ларина И.М.* Принципы организации обмена кальция // *Успехи физиологических наук*. 1992. Т. 23. № 3. С. 24.
 35. *Носовский А.М., Ларина И.М.* Фрактальные отношения компонентов живого организма как основа его системной целостности (Ч. 1) // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2013. № 3. С. 26.
 36. *Носовский А.М.* Применение вероятностных моделей на окружности в медико-биологических исследованиях / *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. Под ред. Григорьева А.И. Тез. докл. IX Всесоюз. конф. Калуга, 19–21 июня 1990. С. 147.
 37. *Носовский А.М.* Развитие метода многомерного шкалирования применительно к практике медико-биологических исследований // *Авиакосмич. и экологич. мед.* 2002. Т. 36. № 3. С. 62.
 38. *Носовский А.М., Савина Н.В.* Фракталы в биологии и медицине / *Материалы международной научно-практической конференции преподавателей, молодых ученых и аспирантов вузов РФ*. М., 2006. С. 123.
 39. *Носовский А.М.* Применение принципа инвариантных отношений для разработки количественных методов оценки гомеостаза систем организма / XX съезд физиологического общества имени И.П. Павлова, Москва, 4–8 июня 2007 г. 358 с.
 40. *Носовский А.М., Ларина И.М., Григорьев А.И.* Применение принципа инвариантных отношений для разработки количественных методов оценки параметров гомеостаза организма человека // *Технологии живых систем*. 2009. Т. 6. № 5. С. 33.
 41. *Ларина И.М., Носовский А.М., Григорьев А.И.* Механизмы естественной вариабельности при адаптации физиологических систем человека к условиям космического полета // *Физиология человека*. 2012. Т. 38. № 2. С. 79.
Larina I.M., Nosovsky A.M., Grigoriev A.I. Mechanisms of Natural Variability during Adaptation of Human Physiological Systems to Space Flight Conditions // *Human Physiology*. 2012. V. 38. № 2. P. 187.
 42. *Носовский А.М., Ларина И.М.* Фрактальные отношения компонентов живого организма как основа его системной целостности (Часть 2). // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2013. № 12. С. 53.
 43. *Rogozin I.B., Babenko V.N., Fedorova N.D. et al.* Evolution of eukaryotic gene repertoire and gene structure: discovering the unexpected dynamics of genome evolution // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2003. V. 68. P. 293.
 44. *Claverie J.M., Abergel C., Audic S., Ogata H.* Recent advances in computational genomics // *Pharmacogenomics*. 2001. V. 2. № 4. P. 361.
 45. *Piovesan A., Antonaros F., Vitale L. et al.* Human protein-coding genes and gene feature statistics in 2019 // *BMC Res. Notes*. 2019. V. 12. № 1. P. 315.
 46. *Smith L.M., Kelleher N.L.* Consortium for Top Down Proteomics. Proteoform: a single term describing pro-

- tein complexity // *Nat. Methods*. 2013. V. 10. № 3. P. 186.
47. *Котолупов В.А., Исаева В.В.* Клетки в системе многоклеточного организма с позиций нелинейной динамики // *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*. 2012. Т. 48. № 5. С. 517.
Kotolupov V.A., Isaeva V.V. Cells in the system of multicellular organisms from positions of non-linear dynamics // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2013. V. 49. № 2. P. 262.
 48. *Varela M., Ruiz-Esteban R., Mestre de Juan M.J.* Chaos, fractals, and our concept of disease // *Perspect. Biol. Med.* 2010. V. 53. № 4. P. 584.
 49. *Martinez-Lavin M., Infante O., Lerma C.* Hypothesis: the chaos and complexity theory may help our understanding of fibromyalgia and similar maladies // *Semin. Arthritis Rheum.* 2008. V. 37. № 4. P. 260.
 50. *Martinez-Lavin M., Vargas A.* Complex adaptive systems allostasis in fibromyalgia // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2009. V. 35. № 2. P. 285.
 51. *Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E.* Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V. 290. № 6. P. H2560.
 52. *Vaillancourt D.E., Newell K.M.* Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease // *Neurobiol. Aging*. 2002. V. 23. № 1. P. 1.

Holism and Reductionism in Physiology

I. M. Larina^{a, *}, A. M. Nosovsky^a, V. B. Rusanov^a

^a*Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: irina.larina@gmail.com*

Nowadays, theoretical physiology needs general philosophical conclusions, the basis of which could be a quantitative theory of homeostasis. From a unified standpoint, this theory would make it possible to quantitatively compare the reactions of various systems of the body to certain influences and, thus, would reveal ideas about the integrity of the organism, its spatio-temporal certainty, and the multifactorial nature of interaction with the environment. It is possible to quantitatively compare the reactions of various body systems to the investigated influences in a single coordinate system through the study of fractal dimensions. In the article, the authors present their views on systems biology based on the methodology of holism. They substantiate the possibility of transition to holism as a promising methodology for physiology and make an attempt to explain why reductionism remains a weak side of the physiology of extreme states.

Keywords: holism, reductionism, systems biology.