СОДЕРЖАНИЕ

Том 47, номер 3, 2021 **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.

Памяти Инесы Бенедиктовны Козловской 5

Нервно-мышечный тонус: представления "московской школы двигательного контроля" от Николая Александровича Бернштейна до наших дней

В. Л. Талис 7

Влияние водной иммерсии обезьян на активность структур заднетеменной коры, участвующих в планировании и коррекции движений руки при выполнении моторной задачи

А. М. Бадаква, Н. В. Миллер, Л. Н. Зобова, В. Ю. Рощин 13

Асимметрия показателей окуломоторного контроля при выполнении антисаккад у носителей полиморфных *Val*158*Met* вариантов гена катехоламин-о-метилтрансферазы

А. В. Киренская, А. М. Рябова, М. Грудень, В. Ю. Новотоцкий-Власов, З. И. Сторожева 20

Влияние стретчинг-тренировки нижних конечностей на устойчивость вертикальной позы

А. А. Мельников, П. А. Смирнова, Р. Ю. Николаев, О. Б. Подоляка, А. М. Андреева 31

Особенности вызванных магнитной стимуляцией моторных потенциалов мышц голени в условиях 5-суточной "сухой" иммерсии у здоровых добровольцев

И. Н. Носикова, А. М. Рябова, Л. Е. Дмитриева, А. З. Закирова, В. В. Китов, Е. С. Томиловская, И. Б. Козловская 44

Постактивационный эффект дельтовидной мышцы здорового молодого человека после краткосрочной "сухой" иммерсии

А. Ю. Мейгал, Л. И. Герасимова-Мейгал, А. Е. Пескова 52

Динамика показателей состава тела и некоторых биохимических параметров у участников 21-суточной "сухой" иммерсии без применения средств профилактики

Г. Ю. Васильева, К. В. Гордиенко, Д. П. Сидоренко, С. П. Щелыкалина, Е. В. Баталова, Е. С. Томиловская, Р. Р. Гимадиев, А. М. Носовский, И. М. Ларина 60

Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции

В. П. Катунцев, М. В. Баранов, С. Ю. Захаров, Т. В. Сухоставцева, А. А. Пучкова, Д. М. Ставровская 72

Особенности координационной структуры бегового шага у спринтеров различного уровня спортивного мастерства в состоянии утомления

И. В. Пискунов, Р. М. Городничев, С. А. Моисеев 80

Роль стимуляции рецепторов опоры в локомоторных тренировках для профилактики гипогравитационных нарушений

Е. В. Фомина, Н. Ю. Лысова, А. О. Савинкина, Р. Ю. Жедяев, Н. А. Сенаторова, Т. Б. Кукоба 88

Разработка и модификация средств профилактики неблагоприятных эффектов невесомости в длительных космических полетах на международной космической станции

Е. Н. Ярманова 98

ОБЗОРЫ

Управление движениями на основе системы внутреннего представления на Земле и в космосе

Ю. С. Левик 105

Роль щелевых контактов во взаимодействии эндотелиальных и стромальных клеток

М. И. Ездакова, Д. К. Матвеева, С. В. Буравков, Е. Р. Андреева 124

CONTENTS

Vol. 47, No. 3, 2021 **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.

In memory of Kozlovskaya Inesa Benediktovna 5

Neuromuscular Tone: Conceptions of "Moscow School of Motor Control" from N.A. Bernstein until Nowadays

V. L. Talis 7

Influence of Water Immersion of Monkeys on the Activity of Posterior-Parietal Cortex Structures Involved in Planning and Correcting Hand Movements when Performing a Motor Task

A. M. Badakva, N. V. Miller, L. N. Zobova, V. Yu. Roschin 13

Oculomotor Control Asymmetry in Antisaccade Task in Carriers of Different Variants of Val158Met Polymorphism of Catechol-O-Methyltransferase Gene

A. V. Kirenskaya, A. M. Ryabova, M. A. Gruden, V. Yu. Novototsky-Vlasov, Z. I. Storozheva 20

Influence of Stretching Training of the Lower Limbs on the Postural Stability

A. A. Melnikov, P. A. Smirnova, R. Yu. Nikolaev, O. B. Podolyaka, A. M. Andreeva 31

Characteristics of Magnetic Stimulation Evoked Motor Potentials of Lower Leg Muscles During 5-Day Dry Immersion in Healthy Volunteers

I. N. Nosikova, A. M. Riabova, L. E. Dmitrieva, A. Z. Zakirova, V. V. Kitov, E. S. Tomilovskaya, I. B. Kozlovskaya 44

Postactivation Effect in the Deltoid Muscle of Healthy Young Humans after the Short-Term "Dry" Immersion

A. Yu. Meigal, L. I. Gerasimova-Meigal, A. E. Peskova 52

Dynamics of Body Composition Indices and of Some Biochemical Parameters in Participants of the Countermeasures-free 21-day "Dry" Immersion

G. Yu. Vassilieva, K. V. Gordienko, D. P. Sidorenko, S. P. Shchelykalina, E. V. Batalova, E. S. Tomilovskaya, R. R. Gimadiev, A. M. Nosovsky, I. M. Larina 60

Adaptation to Intermittent Hypoxia: Influence on the State of Endothelial Function

V. P. Katuntsev, M. V. Baranov, S. Yu. Zakharov, T. V. Suchostavtseva, A. A. Puchkova, D. M. Stavrovskaya 72

Features of the Running Step Coordination Structure for Sprinters of Different Sports Qualifications in a State of Fatigue

I. V. Piskunov, R. M. Gorodnichev, S. A. Moiseev 80

Role of Support Receptor Stimulation in Locomotor Training for the Prevention of Hypogravitational Disorders

E. V. Fomina, N. Yu. Lysova, A. O. Savinkina, R. Yu. Zhedyaev, N. A. Senatorova, T. B. Kukoba 88

Development and Improvement of Countermeasure Means Against Negative Effects of Weightlessness in Long-Term Space Flights on International Space Station

E. N. Yarmanova 98

REVIEWS

Motor Control Based on an Internal Representation System on the Earth and in Space
Yu. S. Levik 105

The Role of Gap Junctions in Endothelial-Stromal Cell Interactions
M. I. Ezdakova, D. K. Matveeva, S. V. Buravkov, E. R. Andreeva 124

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 5–6

ПАМЯТИ ИНЕСЫ БЕНЕДИКТОВНЫ КОЗЛОВСКОЙ

Прошел год с тех пор как от нас ушла Инеса Бенедиктовна Козловская. Этот год был во многих отношениях необычный и очень трудный. Он прошел под знаком коронавирусной инфекции, а нам всем еще приходилось привыкать к тому, что с нами нет Инесы. За глаза мы все – сотрудники, ученики, тесно соприкасавшиеся с ней коллеги – называли ее просто Инеса, без отчества, и очень редко по фамилии. В этом не было фамильярности, это было уважительной претензией на принадлежность к “ближнему кругу”. И каждый, действительно каждый, и подчиненный, и начальник, стремился заслужить ее одобрение и благосклонный взгляд и очень огорчался, когда она смотрела как бы мимо, не замечая и не улыбаясь краешками глаз. Мы досадовали, когда приходилось часами ждать приема у ее кабинета, но мы восхищались ее памятью и талантом рассказчика, когда она, иногда далеко не в первый раз, рассказывала удивительные истории из своей жизни – то про советские времена, то про жизнь и работу в Америке, то про юность и студенческие годы. Всегда ярко и образно, всегда увлекательно. Приходилось только удивляться, как при такой организации труда можно СТОЛЬКО успевать?! А она успевала, при том, что даже неполный перечень ее должностей и званий впечатляет: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом Государственного научного центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН, член Президиума и Председатель комиссии “Наук о жизни” Международной академии астронавтики, постоянный член комиссии Международного Союза Физиологических наук по гравитационной физиологии, постоянный член Программного комитета конгрессов Международной Федерации Астронавтики, Председатель подкомиссии по гравитационной физиологии и член номинационной комиссии Международного комитета по космическим исследованиям (*Cospar*), член Президиума международного общества по Гравитационной физиологии, вице-президент секции космической и подводной нев-

рологии Международной неврологической ассоциации, член редакционных коллегий журналов “Физиология человека”, “Сенсорные системы”, “Vestibular research”, “Journal of Gravitational Physiology”... А ведь за всем этим была главная забота и активность – научная деятельность, многогранная и непрерывная, составлявшая, наряду со счастливой семьей, смысл ее существования.

Научная карьера Инесы Бенедиктовны началась в стенах 1-го Московского медицинского института, где она, закончив аспирантуру кафедры физиологии в 1954 г., успешно защитила кандидатскую диссертацию и начала педагогическую деятельность под руководством профессоров М.А. Усиевича и П.К. Анохина. Увлеклась физиологией движений, которая в это время была на подъеме, и всю жизнь работала в этом направлении. С 1959 г. работала в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР, где изучала точностные инструментальные движения животных и роль соматической афферентации в их выработке. Это направление исследований И.Б. Козловская продолжила и во время длительной командировки в США (1966–1971 гг.), работая в рамках академического обмена в Рокфеллеровском Университете в лаборатории одного из ведущих нейрофизиологов мира – профессора Н. Миллера. Они занимались выработкой двигательных инструментальных рефлексов у курарезированных животных, благодаря чему была показана решающая роль обратной связи “по эффекту” в их подкреплении. Эти и последующие исследования, проведенные И.Б. Козловской в Нью-Йоркском медицинском колледже на приматах, позволили ей сформулировать новую концепцию афферентного контроля произвольных движений. Полученные результаты стали основой докторской диссертации, защищенной в 1976 г., и монографии “Афферентный контроль произвольных движений”, изданной в том же году.

Вернувшись из США в 1971 г., И.Б. Козловская поступила в Институт проблем передачи информации АН СССР. В этот период на базе Института неврологии АМН СССР были проведены клинические исследования, позволившие установить функциональные различия в деятельности двух основных систем мозжечка (латеральной и промежуточной) в управлении произвольными движениями у человека. Полученные совместно с профессором Э.И. Канделем результаты были использованы в клинической практике.

В 1977 г. И.Б. Козловская перешла в Институт медико-биологических проблем МЗ СССР, в котором проработала до конца своих дней – сначала в должности зав. лабораторией, а с 1986 г. – зав. отделом. Работы Инесы Бенедиктовны и руководимого ею более 40 лет научного коллектива внесли важный вклад в изучение гравитационных механизмов в двигательной системе, обоснование и внедрение в практику пилотируемых космических полетов новых методов управления функциональным состоянием человека, обогатили теорию гравитационной физиологии и космической медицины, способствовали осуществлению приоритетных по длительности космических полетов в России.

Здесь как нельзя лучше проявился организаторский талант Инесы Бенедиктовны, которая умела собрать в единый коллектив множество разнообразных и разноуровневых научных групп и коллективов. Космические исследования по своей сути интернациональны и кооперативны, и их эффективная реализация в многочисленных проектах во многом обязана участию Инесы Бенедиктовны. Среди этих проектов – полетные эксперименты на приматах, составившие ядро научных программ экспериментов на биоспутниках “Космос-1514, -1659, -1887, -2044, -2229”, полетные, пред- и послеполетные обследования космонавтов, комплексные эксперименты с использованием различных моделей невесомости (иммерсия, гипокинезия и т.д.). И.Б. Козловская возглавляла программу международных нейрофизиологических исследований, выполнявшуюся в полетах российских биоспутников и орбитальных станций “Салют-6, -7” и “Мир” совместно со специалистами Кубы, Индии, Болгарии, Австрии, Франции, Германии, Канады, Японии и США.

Не только научная, но и педагогическая деятельность И.Б. Козловской принесла ощутимые плоды. Она создала уникальную научную школу, к которой принадлежат известные специалисты в области вестибулярной физиологии (Л.Н. Корнилова, А.М. Бадаква, С.А. Якушин), моторного контроля (А.В. Овсянников, Н.И. Бурлачкова, И.Н. Белозерова, М.Г. Сирота), системной и клеточной физиологии скелетных мышц (Б.С. Шенкман и др.), управления локомоциями (Е.С. Томиловская). Работы этих ученых получили широкое международное признание. В течение ряда лет И.Б. Козловская руководила кафедрой наук о жизни Международного космического университета.

Идеи И.Б. Козловской продолжают жить и развиваться. Мы решили, что лучшей памятью об Инесе Бенедиктовне будет выпуск журнала, в котором собраны новые работы ее учеников и последователей, а также исследования в русле научных идей выдающегося ученого – Инесы Бенедиктовны Козловской. Этот выпуск перед Вами.

Редакционная коллегия
журнала “Физиология человека”.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 7–12

УДК 612.821

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ ТОНУС: ПРЕДСТАВЛЕНИЯ "МОСКОВСКОЙ ШКОЛЫ ДВИГАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ" ОТ НИКОЛАЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА БЕРНШТЕЙНА ДО НАШИХ ДНЕЙ

© 2021 г. В. Л. Талис*

ФГБУН Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

**E-mail: talis@iitp.ru*

Поступила в редакцию 16.12.2020 г.
После доработки 24.12.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

В данной статье рассмотрены некоторые аспекты определения нервно-мышечного тонуса, начиная с Н.А. Бернштейна, который относил его к "рубро-спинальному уровню палеокинетических регуляций", уровню А в своей книге "О построении движений" 1947 г. В 1963 г. в статье "Тонус", написанной для Большой Медицинской Энциклопедии совместно с Я.М. Коцем, Н.А. Бернштейн расширяет понятие нервно-мышечного тонуса с привлечением новых экспериментальных данных, полученных к тому времени *R. Granit* и *P.B.C. Matthews*. В статье приводятся выдержки беседы с А.Г. Фельдманом, автором "Теории равновесной точки", где обсуждаются особенности научного поиска и достижения представителей "московской школы двигательного контроля". В настоящей работе приведены некоторые методы экспериментального измерения и способы воздействия на нервно-мышечный тонус человека.

Ключевые слова: Н.А. Бернштейн, нервно-мышечный тонус, теория равновесной точки.

DOI: 10.31857/S0131164621030176

В 2010 г. совместно с первым биографом Н.А. Бернштейна, Иосифом Моисеевичем Фейгенбергом на конференции международного сообщества по нейронаукам нами был подготовлен доклад, в котором впервые был использован термин "московская школа двигательного контроля". В этом докладе мы писали, что началом развития этой школы стал сборник, выпущенный учениками Николая Александровича "Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем" [1], впоследствии неоднократно переведенный и переизданный. К представителям этой школы можно отнести и Инесу Бенедиктовну Козловскую, которая за время своего долгого научного пути неоднократно обращалась к такому фундаментальному понятию мышечной физиологии, как нервно-мышечный тонус. Этот интерес был связан с тем, что причиной ряда двигательных нарушений в условиях невесомости является патологическое изменение нервно-мышечного тонуса. Для Николая Александровича Бернштейна – одного из основателей "московской школы двигательного контроля" – нервно-мышечный тонус относился к уровню А, "рубро-спинальному уровню палеокинетических регуляций", и определение нервно-мышечного тонуса было дано им еще в 1947 г. в его главной книге "О построении движений" [2]. Там, в частности, Бернштейн ввел термин "физиологический тонус поперечнополосатой мышцы", прибавляя, что тот "до сих пор не имеет точного и общепринятого определения", и затем указал, что "мышечный тонус есть палеокинетический модус работы поперечнополосатой мышцы, иными словами – деятельность ее по образцу и подобию гладкой мышцы".

К определению мышечного тонуса Николай Александрович Бернштейн возвращается в 1963 г., публикуя совместно с Яковом Михайловичем Коцем[1] для 2-го издания Большой Медицинской

[1] Коц Яков Михайлович (1931–2019) – д. м. н., профессор, в 1955 г. окончил 1-й ММИ, затем аспирантуру в Институте физиологии детей и подростков под руководством В.С. Фарфеля. Кандидатскую диссертацию защитил в 1961 г. (официальный оппонент – Н.А. Бернштейн, с которым были написаны совместные статьи по физиологии в энциклопедии). Работал в Институте биофизики АН СССР под руководством И.М. Гельфанда в лаборатории биофизики в группе В.С. Гурфинкеля. С 1964 г. – в ГЦОЛИФК, где с 1973 г. руководил кафедрой физиологии. В 1972 г. защитил докторскую диссертацию на тему "Спинальные механизмы организации произвольного движения" в АМН СССР. Основные труды: "Регуляция позы человека" (в соавторстве с В.С. Гурфинкелем и М.Л. Шиком. М.: Наука, 1965 г.); "Организация произвольного движения – нейрофизиологические механизмы". М.: Наука, 1975 г. (впер. На англ.: Organization of voluntary movement / Ed. Evarts E.V. N.Y.: PlenumPress, 1977 г.); учебник "Общая физиология мышечной деятельности" для студентов институтов физической культуры. С 1986 г. в США. Мировую известность приобрел, как автор методики электростимуляции мышц.

Энциклопедии статью под названием “Тонус” [3]. Тонус в этой статье рассматривается авторами, в соответствии с новыми данными этого времени, как “подготовка сегментарного уровня к фазическому сокращению”. В этой статье для энциклопедии, основываясь на последних исследованиях этого времени, сделанных *R. Granit* [4] и *P.B.C. Matthews* [5], авторы говорят о том, как супрасегментарный уровень контролирует порог и наклон функциональной связи рефлекса на растяжение. Когда в 1999 г. эта статья была переведена на английский язык и выпущена с комментариями в журнале “*Motor Control*”, авторы публикации называли такое управление “низкопараметрическим”, т.е. таким, когда управление идет по одной или двум переменным [6].

Статья же Бернштейна и Коца, как это было свойственно Николаю Александровичу, начинается с определения нервно-мышечного тонуса. Тонусом (от лат. “*tonus*” – напряжение) авторы называют “регулируемую совокупность характеристик возбудимости нервно-мышечного аппарата и механических параметров мышцы (ее ненагруженной длины, модуля упругости, коэффициента вязкости)”. Представляя такое определение, авторы, по существу, открывали читателю глубокую природу этого феномена, так до конца и не понятого до настоящего времени. В 2010 г. автору посчастливилось обсуждать научное наследие и специфику школы двигательного контроля Николая Александровича Бернштейна с ее ярким представителем, признанным ныне классиком двигательной физиологии, Анатолием Григорьевичем Фельдманом, который заметил, что “для его поколения главным в наследии Бернштейна был тот уровень понимания, который он создавал, касающийся не столько глубины анализа Бернштейна, сколько его настроя заниматься правильной постановкой научных вопросов, его представления о том, что наука – это не просто собирание данных, а их интеграция”. Пытаясь соединить разрозненные факты в логическую систему, чтобы можно было продвинуться в понимании работы мозга, Николай Александрович, по мнению Анатолия Григорьевича, “формулировал большие вопросы, которыми стоило заниматься”. Работая с молодыми, начинающими учеными, к которым относился в то время Я.М. Коц, Бернштейн пытался задать своим ученикам направления, в которых надо двигаться, будучи сам “прогрессивным ученым в смысле анализа”. Отсюда логическим образом вытекало, что главным в наследии Бернштейна является стиль его мышления, его попытка понять не просто локальные факты, но и объяснить их и сделать некую логическую систему. Сравнивая биологию с другими областями науки, например, физикой, Фельдман подчеркивал, что “есть теории, которые дают возможность понимать некие явления, ставить вопросы, критические для этой теории, и двигаться дальше, а в науке двигательного управления и в нейронауке в целом такой теории ни до, ни после Бернштейна, не было”. Действительно, в 60-х гг. прошлого века представления Бернштейна нашли отражение в тех идеях, которые генерировали И.М. Гельфанд и М.Л. Цетлин, в том числе в идее неиндивидуализированного управления многими двигательными элементами [7]. В наших беседах А.Г. Фельдман подчеркивал, что видит связь этих идей с современным пониманием того, как неиндивидуализированно управляется огромное количество мышц и суставов, где есть такие глобальные факторы, которые превращают всю эту систему, казалось бы, разрозненных элементов, в ансамбль, который работает на достижение цели. По мнению Фельдмана, вся “московская школа физиологии движения”, созданная И.М. Гельфандом, несла заряд, полученный от Бернштейна, и стиль мышления людей этой школы уже был определенный, настроенный бернштейновскими подходами. Этот заряд определялся тем, что надо не просто заниматься локальными задачами, а пытаться понять, как мозг управляет движениями. Одним из таких примеров, приводимых в нашей беседе, была так называемая “кошачья локомоция” [8], исследования которой были инициированы, возможно, подсознательно, идеей о том, что можно сравнительно просто управлять большим количеством элементов. Поиск такой локомоторной области завершился тем, что ученые “московской школы” нашли область, которую можно тонически стимулировать, чтобы вызвать ходьбу у децеребрированной кошки, и, усиливая стимуляцию, можно менять скорость движения и заставить кошку перейти, например, с ходьбы на галоп [9–11].

Возвращаясь к работе самой мышцы и, соответственно, к вопросу о нервно-мышечном тонусе, следует сказать, что уже к 1947 г. Бернштейн хорошо понимал, что мышца – это не фиксированная пружина, а пружина с переменными свойствами, которые описываются семейством характеристик, основываясь на известном уже в то время факте, что, если электрически стимулировать мышцу с разной интенсивностью, то кривая зависимости силы от длины мышцы меняется. Из этого факта Бернштейн заключил, что из-за такой неоднозначности система должна как-то решать, как достичь желаемого результата, и придумал систему сенсорных коррекций, ввел понятие сенсорного кольца, принципиально отличающегося от рефлекторной дуги Павлова.

Такое представление о том, что мышца имеет много статических (зависимость силы от длины мышцы) и динамических характеристик (зависи-

мость силы от скорости сокращения мышцы) – остается актуальным и по сей день [12–14].

Однако, если подход Бернштейна был основан на идее, что система должна непрерывно получать информацию о длине мышцы и скорости ее изменения, чтобы правильно выбрать силу мышечной активации и таким образом мышечную характеристику, "теория равновесной точки" А.Г. Фельдмана отвергала идею непосредственного управления мышечной активацией. Согласно теории Фельдмана, система оперирует не характеристикой мышцы, а характеристикой мышцы вместе с рефлексами, что и называется инвариантной характеристикой между силой и длиной мышцы. Активность мышцы, таким образом, не постоянна, и важное свойство этой характеристики заключается в том, что она имеет порог - тот суставной угол, при котором начинается рекрутирование двигательных единиц. Задавая пороговый угол, центральная нервная система (ЦНС) может в существенной степени ограничить неоднозначность мышечных состояний, и ограничивает она ее не абсолютно, а резко сужает множество возможных состояний. В этих новых условиях система уже за счет взаимодействия всех элементов, включая внешние силы, достигает конкретного равновесного состояния. Система вынуждена двигаться к равновесному состоянию, и ЦНС, или управленческая структура, может либо признать это движение как соответствующее цели, либо принять решение опять изменить порог и таким образом вызвать новое движение. Сам Н.А. Бернштейн в дальнейшем, и особенно в последней своей книге "Очерки о построении движений" (1966 г.) также объяснял, что в нервной системе не идет постоянная коррекция по сенсорному сигналу. Он различал непрерывную и дискретную коррекцию, последняя из которых заключается в том, что есть какой-то план, и если он не выполняется, то необходима коррекция.

В статье же 1963 г., авторы, начиная, с самых первых упоминаний тонуса пишут, что "обозначение тонуса, впервые примененное Галеном к механизмам обеспечения позы, получало в дальнейшем много разноречивых определений у разных авторов, относивших его к различным механизмам и субстратам". Резюмируя исторический экскурс, авторы подчеркивают, что под тонусом "неизменно подразумевались лишь: а) механизмы позной активности и б) медленные и плавно протекающие на низком энергетическом уровне сократительные процессы в мышцах, получившие название тонических в противоположность кратким и сильным фазическим процессам" и "при этом предположение о существовании особого тонического типа мышечного сокращения, обеспечивающего сохранение позы животными и человеком, длительное время поддерживалось исследованиями на гладкой мускулатуре беспозвоночных животных... Весь круг явлений в этих филогенетически древних нервно-мышечных приборах ... характеризуется рядом твердо установленных признаков: как нервные, так и мышечные процессы в них дозируемы, т.е. не подчинены закону "все или ничего"; они двузначны, т.е. проявляются как в виде активного возбуждения с сокращением, так и в виде активного же торможения с удлинением мышцы, характеризуясь соответствующими смещениями биоэлектрического потенциала [15]. Это – состояния деятельной мышцы, непрерывные как по своему механическому, так и по электрическому выражению". Важно заметить, что и в статье 1963 г., переходя к основной теме своего изложения – тонусу скелетной мышцы – Бернштейн и Коц объясняют, что "значительно более сложна проблема тонуса по отношению к скелетной мускулатуре позвоночных животных, где тонические явления наблюдаются наряду с фазическими сократительными процессами". В продолжение этого вопроса авторы замечают, что "рефлекторно регулируемая природа тонуса сейчас не подлежит сомнению. О наличии так называемого рефлекторного тонуса свидетельствует, в частности, резкий спад тонического напряжения мышц после их деафферентации. Роль высших мозговых центров, регулирующих тонус, была установлена в опытах на животных. Так, перерезка мозгового ствола на уровне красных ядер вызывает картину децеребрационной ригидности с попутным усилением тонических вестибулярных и шейно-тонических туловищных рефлексов (рефлексы Магнуса–Клейна) [16]. На ригидных разгибательных мышцах децеребрированного животного впервые был обнаружен и изучен основной рефлекторный механизм тонуса – рефлекс на растяжение, или миотатический рефлекс [17]. Установлено, что рефлекс на растяжение включает несколько рефлекторных звеньев [4], обеспечивающих саморегулируемое приспособление рефлекторного напряжения к длине мышцы (система рефлекса на растяжение). Децеребрационная "модель" тонических рефлекторных механизмов длительное время использовалась для составления представлений о нормальной регуляции длительного напряжения покоящихся и сохраняющих позу мышц здорового человека. Однако прямые исследования на человеке с регистрацией биопотенциалов мышц показали, что ни в состоянии покоя, ни при позной активности мышцы здорового человека не ведут себя в соответствии с этой моделью. Центральная регуляция проявляется не в постоянном рефлекторном напряжении мышц, а в реакциях, возникающих в ответ на изменение их

длины, что обеспечивает, в частности, в условиях прямостояния постоянную коррекцию нарушения активной позы" [18]. Тонус в определении Бернштейна – "основная настроечная функция скелетно-двигательного аппарата, приспособляющая его текущее состояние и меру возбудимости его структурных частей к задачам активной позы или движения в соответствии с афферентными сигналами от всех видов рецепторов".

В статье авторы также обращаются к методам оценки и измерения мышечного тонуса у человека, подразделяя их на прямые и косвенные. К косвенным относятся методы измерения побочных явлений, которые могут сопутствовать изменениям тонуса: 1) измерение поперечной твердости мышц – склерометрия; 2) измерение внутримышечного давления по сопротивлению мышечной ткани впрыскиванию в нее физиологического раствора; 3) прямые методы оценки тонуса, основанные на определении пассивного сопротивления мышцы ее продольному растяжению. Среди них Бернштейн и Коц выделяют, как "наиболее точный" метод эквитонометрии. Этот метод, который тогда разрабатывался Яковом Михайловичем Коцем, позволял определять тонус не одной выделяемой мышцы, а "тонический баланс антагонистов данного сустава по отношению к производимому движению при исключении влияния силы тяжести перемещаемого звена".

В настоящее время исследован широкий круг особенностей "тонического вибрационного рефлекса", того невысокого "тонического" напряжения мышцы, которое отражает функциональные особенности и участие той или иной мышцы в том или ином двигательном регулировании. Существенным вкладом в экспериментальное исследование тонической мускулатуры всего тела стало создание эквитональной установки скручивания одних звеньев тела относительно других с медленной и сверхмедленной скоростью. К методам воздействия на уровень тонической регуляции относятся и так называемые мышечные постэффекты, в том числе эффект Конштамма, проявляющийся у человека с опущенными вниз руками в виде непроизвольного подъема руки вверх после 30–40 с отталкивания рукой вбок от стены. Этот эффект оказался более выраженным для проксимальных, чем для дистальных мышц [19, 20]. Было также показано, что мышечные постэффекты возникают в результате 30 с закручивания торса стоящего испытуемого [21] и произвольного изометрического напряжения мышц шеи сидящего человека [22]. В последней работе постэффект напряжения мышц шеи приводил также к выравниванию вертикальной стойки больного с ампутированной ногой. Принято считать, что существенное последействие тонического напряжения мышц связано с изменением состояния центральных структур в ответ на мышечное напряжение и демонстрирует роль тонических влияний на центральное управление позой и координацией движений. Следует подчеркнуть, что сложности измерения и воздействия на мышечный тонус связаны с тем, что у взрослого человека построение уровня тонической регуляции, как правило, завершено, однако исследования в группах больных с нарушениями сенсомоторной интеграции могут прояснить особенности формирования и восстановления мышечного тонуса. Исследования, проведенные нами у больных с нарушениями сенсомоторной интеграции, показали, что коррекционное воздействие в виде сдавливания головы испытуемого, сидящего на твердом стуле с ногами, плотно поставленными на пол, приводит через 1–2 мин к непроизвольному распрямлению позвоночника, сопровождающемуся растяжением мышц шеи. Исследование вертикальной стойки таких больных до и после коррекционного воздействия показали, что стойка больных с нарушениями сенсомоторной интеграции более чувствительна к изменениям проприоцептивной, чем зрительной афферентации, а 30-секундное непроизвольное напряжение мышц шеи позволяет приблизить показатели вертикальной устойчивости больных к уровню их возрастной нормы [23].

В связи с этим исследования изменения тонуса в микрогравитации имеют исключительное значение для выяснения организации этого уровня. В работах Инесы Бенедиктовны Козловской и ее сотрудников как на Земле, в условиях иммерсии и антиортостатической гипокинезии, так и в условиях космического полета, были не только проанализированы особенности изменения мышечного тонуса в этих патологических условиях, но и разработаны и проверены такие средства предотвращения тонических расстройств, как бегущие дорожки, велоэргометры, средства пассивной нагрузки мышц – костюм "Пингвин", электростимуляция мышц и многие другие [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нервно-мышечный тонус, определенный Н.А. Бернштейном еще в 1947 г., как "палеокинетический модус работы поперечнополосатой мышцы", по сей день остается не до конца изученным феноменом деятельности центральной нервной системы. С определением этого феномена неразрывно связана "Теория равновесной точки" А.Г. Фельдмана, согласно которой система

управления текущим состоянием мышцы оперирует не характеристикой мышцы, а характеристикой мышцы вместе с рефлексами, устанавливая, таким образом, инвариантную характеристику между ее силой и длиной. Развитие методов экспериментального исследования нервно-мышечного тонуса, таких как тонический вибрационный рефлекс, эквитональное скручивание одних звеньев тела относительно других с медленной и сверхмедленной скоростью, исследование мышечных постэффектов, в том числе эффекта Коштамма, диктуется как ростом заболеваний, вызванных сенсо-моторной дезинтеграцией, так и проблемами существенного изменения нервно-мышечного тонуса в условиях микрогравитации.

Финансирование работы. Исследование поддержано грантом РФФИ № 18-015-00222.

Благодарности. Автор выражает благодарность М.Л. Латашу и О.В. Казенникову за ценные замечания, сделанные ими при подготовке статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем (Сб. статей). М.: Наука, 1966. 323 с.
2. *Бернштейн Н.А.* О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 255 с.
3. *Бернштейн Н.А., Коц Я.М.* Тонус. Большая Медицинская Энциклопедия, 2 изд. Под ред. Бакулева А.Н. М.: Медгиз, 1963. Т. 32. С. 418.
4. *Granit R.* Neuromuscular interaction in postural tone of the cat's isometric soleus muscle // J. Physiol. (London). 1958. V. 143. № 3. P. 387.
5. *Matthews P.B.C.* Effect of activity of γ-motoneurones on relation between tension and extension in stretch reflex // J. Physiol. (London). 1958. V. 140. № 2. P. 54.
6. *Meijer O.G., Kots Y.M., Edgerton V.R.* Low-Dimensional Control: Tonus (1963) // Motor Control. 2001. V. 5. № 1. P. 1.
7. *Гельфанд И.М., Цетлин М.Л.* О математическом моделировании механизмов центральной нервной системы / Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем. М.: Наука, 1966. С. 9.
8. *Shik M.L., Orlovsky G.N.* Neurophysiology of locomotor automatism // Physiol. Rev. 1976. V. 56. № 3. P. 465.
9. *Шик М.Л., Орловский Г.Н., Северин Ф.В.* Организация локомоторной синергии // Биофизика. 1966. Вып. 11. С. 879.
10. *Шик М.Л., Северин Ф.В., Орловский Г.Н.* Контроль ходьбы и бега с помощью электростимуляции среднего мозга // Биофизика. 1966. Вып. 11. С. 659.
11. *Шик М.Л., Орловский Г.Н., Северин Ф.В.* Локомоция мезенцефалической кошки, вызываемая стимуляцией пирамид // Биофизика. 1968. Вып. 13. С. 127.
12. *Фельдман А.Г.* Центральные и рефлекторные механизмы управления движениями. М.: Наука, 1979. 184 с.
13. *Feldman A.G., Levin M.F.* The origin and use of positional frames of reference in motor control // Behav. Brain Sci. 1995. V. 18. № 4. P. 723.
14. *Feldman A.G.* Referent control of action and perception. N.Y.: Springer, 2015. 258 p.
15. *Pflüger E.F.W.* Die sensorischen Funstionen des Rückenmarks der wirbelthiere, nebst einer neuen Lehre der die Leitungsdezetze der Reflexionen. Berlin: August Hirschwald, 1853.
16. *Магнус Р.* Установка тела. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 624 с.
17. *Liddell E.G.T., Sherrington C.S.* Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes). Proceedings of the Royal Society of London, Series B, 1924. V. 96. P. 212.
18. *Гурфинкель В.С.* Задержка в афферентной обратной связи и координация движений / Доклады 6 научной сессии научных исследований Института протезирования и протезостроения, 1958. С. 171.
19. *Гурфинкель В.С., Левик Ю.С., Лебедев М.А.* Позные автоматизмы, выявляемые усилением тонического фона // Докл. АН СССР. 1989. Т. 305. № 5. С. 1266.
20. *Craske B., Craske J.D.* Oscillator mechanisms in the human motor system: investigating their properties using the after contraction effect // J. Mot. Behav. 1986. V. 18. № 2. P. 117.
21. *Ivanenko Y.P., Wright W.G., Gurfinkel V.S. et al.* Interaction of involuntary post contraction activity with locomotor movements // Exp. Brain Res. 2006. V. 169. № 2. P. 255.
22. *Duclos C., Roll R., Kavounoudias A. et al.* Postural changes after sustained neck muscle contraction in persons with a lower leg amputation // J. Electromyogr. Kinesiol. 2009. V. 19. № 4. P. 214.
23. *Талис В.Л., Капитонов М.А., Максимова Е.В.* Мышечные постэффекты и поддержание равновесия у здоровых и больных с нарушениями сенсомоторной интеграции // Журн. высш. нерв. деят. 2011. Т. 1. № 4. С. 413.
24. *Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N., Yegorov A.D. et al.* Russian Countermeasure Systems for Adverse Effects of Microgravity on Long-Duration ISS Flights // Aerospace Medicine and Human Performance. 2015. V. 86. № 12. P. 24.

Neuromuscular Tone: Conceptions of "Moscow School of Motor Control" from N.A. Bernstein until Nowadays

V. L. Talis*

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems RAS, Moscow, Russia
**E-mail: talis@iitp.ru*

The notions of neuromuscular tone are discussed up from the time of N.A. Bernstein, who concern muscle tone as a part of level A, rubro-spinal level of Paleokinetical regulation in his book "On the Construction of Movements". In 1963, an article on "Tonus" (tone) written by N.A. Bernstein and Y.M. Kots, appeared in the second edition of the Grand Medical Encyclopedia, extended the notion of neuromuscular tone, influenced by Granit and Metthews last experimental achievements. Parts of the interview of the author with A.G. Feldman, author of "Equilibrium-Point Hypotheses" are also presented, where the speciality and achievements of "Moscow school of motor control" are discussed. Different methods of tone assessments and tone change are presented at the end of paper.

Keywords: N.A. Bernstein, neuromusclular tone, equilibrium-point hypothesis.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 13–19

УДК 612.825.1

ВЛИЯНИЕ ВОДНОЙ ИММЕРСИИ ОБЕЗЬЯН НА АКТИВНОСТЬ СТРУКТУР ЗАДНЕТЕМЕННОЙ КОРЫ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПЛАНИРОВАНИИ И КОРРЕКЦИИ ДВИЖЕНИЙ РУКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МОТОРНОЙ ЗАДАЧИ

© 2021 г. А. М. Бадаква[1, *], Н. В. Миллер[1, **], Л. Н. Зобова[1], В. Ю. Рощин[1, 2]

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

[2]ФГБУН ГНЦ РФ – Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

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

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

Поступила в редакцию 02.12.2020 г.
После доработки 12.12.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

Для оценки влияния опорной разгрузки на интенсивность нейрональной активности (НА) в областях заднетеменной коры (*PPC*), связанных с планированием и коррекцией целенаправленных движений руки (*5d*, *PRR*, *7a* и *LIP*), у двух обезьян с фиксированной головой зарегистрирована НА исследуемых областей коры при выполнении задачи перемещения курсора на периферическую мишень с помощью джойстика до и после 3-часовой водной иммерсии. Фиксация головы у животных исключала влияние изменений вестибулярного входа на получаемые результаты. Полученные данные подтвердили предположение о влиянии опорной разгрузки на планирование и коррекцию движений руки при выполнении использованной моторной задачи, проявившиеся в снижении точности движения курсора и изменении интенсивности НА в трех областях *PPC*. Однако в связи с новыми данными о доминировании чувствительности области *7a* (традиционно рассматриваемой как зрительной) к вестибулярному входу, вплоть до торможения зрительного входа, более важным является вывод о необходимости предварительного изучения различных вариантов взаимодействия вестибулярного, зрительного и проприоцептивного входов в областях коры, связанных с целенаправленными движениями руки – от их содействия до торможения одного сигнала другим.

Ключевые слова: обезьяна *Macaca mulatta*, водная иммерсия, микростимуляция, зрительно-моторная задача, целенаправленные движения руки, нейрональная активность, области заднетеменной коры головного мозга.

DOI: 10.31857/S0131164621030036

Выраженное влияние гравитационной разгрузки на механизмы управления движениями, связанное с изменением состояния сенсорных систем и их участия в обеспечении активности центральных нервных механизмов, показано в многочисленных исследованиях, проведенных на человеке и животных как в космических полетах (КП), так и в модельных наземных исследованиях [1–4]. Ранее нами было обнаружено [4], что опорная разгрузка в условиях трехчасовой водной иммерсии не оказывает влияния на функциональное состояние нейронов представительства руки в первичной моторной коре (М1) у обезьян, оцениваемое с помощью измерения пороговых значений тока микростимуляции [5] (устраняющего и замещающего естественную активность и вызывающего движение руки с пространственно устойчивой конечной точкой [6]). Вместе с тем, опорная разгрузка изменяла паттерны движений курсора во время выполнения моторной задачи его перемещения с помощью джойстика, что свидетельствовало об изменении активности структур заднетеменной коры (*PPC*), участвующих в планировании и коррекции движений руки при выполнении моторной задачи [7]. Для более прямого подтверждения воздействия опорной разгрузки на функциональные субобласти *PPC* с различной ролью в сенсомоторной трансформации [7] необходимо провести регистрацию нейрональной активности (НА) в этих областях (*5d*, *PRR*, *7a* и *LIP*) во время выполнения моторной задачи обезьянами до и после иммерсионного воздействия и оценить изменения в их взаимодействии.

МЕТОДИКА

Исследования проводили на двух обезьянах *Macaca mulatta* (*А* и *Б*) массой 4 и 6 кг. Предварительно обезьян готовили к иммерсионному исследованию, включая операцию установки технологического кольца на черепе животного и обучение их выполнению зрительно-двигательной задачи управления движением курсора на экране компьютерного дисплея к периферической мишени с помощью джойстика.

Зрительно-двигательная задача заключалась в попадании курсором, управляемым с помощью компьютерного двухкоординатного джойстика, в цель, предъявляемую в одном из 8 фиксированных мест на периферии экрана по случайному выбору, за ограниченное время (10 с). Обезьяна с жестко закрепенной за технологическое кольцо головой сидела в приматологическом кресле перед экраном компьютера. Каждое движение начиналось из центра экрана: цель предъявляли после того, как обезьяна приводила курсор к центру или отпускала его. При удачном попадании в цель обезьяна получала подкрепление в виде капли сока. Продолжительность экспериментальной сессии составляла 60 мин. Процедуры подготовки и тренировки обезьян описаны в работе [4]. Отражение положения курсора на экране производили каждые 40 мс (25 кадров в секунду) с латентностью не более 30 мс, что должно было обеспечивать ощущение адекватной управляемости и непрерывности движения курсора.

Опорную разгрузку в условиях невесомости моделировали оригинальным методом водной иммерсии обезьян, описанным в работе [4].

Для регистрации активности нейронов коры изготовляли и использовали вольфрамовые микроэлектроды в стеклянной изоляции с сопротивлением кончика в диапазоне от 0.5 до 2.0 МОм на частоте 1 кГц, помещенные в металлическую направляющую канюлю с внешним диаметром 0.6 мм. Для введения электрода в мозг в костях черепа сверлили вручную канал, направляя сверло диаметром 0.6 мм с помощью отверстий в съемной стереотаксической пластине. Электрод в направляющей канюле вводили через образовавшийся канал до твердой мозговой оболочки. Перемещение микроэлектрода в коре с помощью микроподачи и выбор позиции регистрации осуществляли при визуальном и аудио-контроле НА, а также наблюдении за движениями обезьяны.

Область *5d*, которая расположена каудально по отношению к первичной соматосенсорной коре (*S1*) и медиально по отношению к интрапариетальной борозде (*IPS*), вовлечена в обработку пространственной информации о положении конечностей и в управление достигающими движениями руки [8]. Многие нейроны области *5d* показывают выраженные паттерны разрядов, которые непрерывно изменяются согласованно с траекторией движения управляемого рукой курсора [9]. Существенно, что области *5d* левого и правого полушарий имеют выраженные каллозальные связи, проявляющиеся в ответе нейронов *5d* одного полушария на стимуляцию рецептивного поля другого полушария и облегчающие картирование области *5d* [10].

Область *PRR* лежит медиально и дорсально по отношению к *LIP* и включает в себя структуры, клетки которых более активны при достигающих движениях руки, чем при саккадических движениях глаз [7]. При планировании достигающих движений руки в *PRR* учитываются не только взаимное расположение текущей позиции руки и цели, но и кинематические характеристики высокого уровня, такие как параметры траектории движения [4].

У обезьян область *7a* расположена в выпуклости нижней париетальной извилины. Многочисленными исследованиями было установлено прямое участие этой области в обработке сигналов зрительного входа, в частности, представленных в них пространственных характеристик [10]. Оценка НА в области *7a* может быть использована для определения позиций зрительных ориентиров и расположения, относительно них, наблюдателя. Такая обработка важна в навигации и пространственной ориентации [11].

Область *LIP* расположена непосредственно медиальнее области *7a* в латеральном склоне *IPS* [12]. Обычно *LIP* рассматривают как единую область, но на самом деле она состоит из двух анатомически различных подразделений: дорсальной *LIP* (*LIPd*) и вентральной *LIP* (*LIPv*) [13]. *LIPd* в большей мере вовлечена в обработку зрительных сигналов, тогда как *LIPv* больше связана со зрительно вызванными саккадами [14].

Определение локализации областей *5d*, *PRR*, *7a* и LIP в соматосенсорной коре обезьяны предполагало предварительное нахождение представительства руки в М1 и центральной борозды. Картирование представительства руки в М1 осуществляли в области с соответствующими стереотаксическими координатами по атласу мозга обезьяны с помощью бифазной микростимуляции (с амплитудой до 110 мкА, длительностью импульса 0.2 мс, частотой повторения бифазной комбинации 200 Гц и общей длительностью 500 мс) и наблюдения за выраженными длительными движениями предплечья, запястья и пальцев обезьяны, возникающими при таких параметрах стимуляции [6]. Делая треки более каудально, находили точки, в которых моторные ответы руки на микростимуляцию наблюдали на глубине вплоть до 5–6 мм, что означало нахождение кончика электрода в переднем склоне центральной борозды (*CS*). Отсутствие моторных ре-

акций на микростимуляцию при наличии НА на большой глубине в еще более каудальных точках означало нахождение трека в заднем склоне *CS* и переход в область первичной соматосенсорной коры (*S1*). Картирование представительства руки в *S1* осуществляли, регистрируя ответы НА на стимуляцию кожи и шерсти плеча, предплечья, запястья, ладони и пальцев контрлатеральной руки обезьяны с помощью волосяной кисточки. Регистрируя НА по глубине трека прохождения электрода и смещаясь в каудальном направлении, выявляли поверхность зацентральной извилины, где активность прекращалась на глубине порядка 2–3 мм (достижение белого вещества) вплоть до начала переднего склона IPS (глубина регистрации 4–6 мм). При этом регистрировали НА во время стимуляции кожи и шерсти плеча, предплечья, запястья, ладони и пальцев обезьяны не только контрлатеральной руки, но и ипсилатеральной. Модуляция НА при стимуляции как левой, так и правой рук, означала нахождение электрода в области *5d*. При более каудальном и глубоком погружении электрода вдоль переднего склона *IPS* находили область PRR, популяционная активность нейронов которой увеличивалась в связи с движением руки при перемещении курсора к мишени во время выполнения двигательной задачи.

После достижения переднего склона *IPS* делали также треки на 1–2 мм каудальнее, определяли трек, где активность нейронов реагировала на зрительный вход и прекращалась на глубине порядка 2–3 мм (достижение белого вещества), принимая этот трек как принадлежащий области *7a*. Отступив на 1 мм медиальнее и пошагово возвращаясь в ростральном направлении, находили трек с выраженной реакцией нейронов на саккаду глаз при глубине погружения электрода 6–8 мм. Этот трек принимали как принадлежащий вентральному подразделению области *LIP* (*LIPv*).

Рис. 1 иллюстрирует динамику НА в исследуемых областях *PPC* у обеих обезьян во время выполнения моторной задачи. Для оценки текущего значения частоты высокоамплитудных спайков, их выделяли из сигнала НА с помощью пороговой детекции в программе *Spike*2, а затем подсчитывали их количество в скользящем окне длительностью 400 мс и делили на длительность окна. Последовательность полученных значений частоты спайков отражала участие нейронов исследуемой области в планировании и коррекции движений руки, управляющей курсором с помощью джойстика во время выполнения моторной задачи.

При обработке данных, полученных при выполнении обезьянами моторной задачи до и после иммерсии, для каждой удачной попытки попадания в цель производили визуализацию записей НА, привязанной к фазам движения курсора к цели, что позволяло исключить из анализа попытки, содержащие помехи в записях НА или сложные траектории движения к цели, свидетельствующие об отвлечении обезьяны от выполнения задачи.

В качестве индекса интенсивности НА при движении к цели для каждой анализируемой попытки вычислялось среднеквадратичное значение сигнала НА ($НА_{СК}$) в полосе частот 250–600 Гц, усредненное по временному окну длительностью 500 мс, расположенному симметрично относительно точки траектории, в которой достигалась максимальная для данной попытки линейная скорость курсора.

Для оценки кривизны траектории движения курсора к цели для каждой анализируемой попытки вычисляли среднее по тому же временному окну значение косинуса угла между текущим направлением движения курсора и текущим направлением на мишень ($\cos\alpha$), рассчитываемого с временным шагом в 40 мс [4]. Эта косинусная мера наглядно иллюстрирует интегральное “качество” траекторий движения к цели: значение 1 соответствует прямолинейному движению на цель, значения, близкие к 0, свидетельствуют о хаотичности движений, в среднем не обеспечивающих приближение к цели. В процессе многомесячного обучения обезьян выполнению данной зрительно-двигательной задачи значение этого показателя для траекторий успешных попыток попадания в цель изменялось от 0.3–0.4, стабилизируясь на уровне 0.7–0.9. Последние значения соответствуют преимущественно устойчивым криволинейным траекториям, приводящим к цели, что являлось критерием достаточной тренированности обезьян. Криволинейность траекторий, специфическая как по отношению к цели, так и к конкретной обезьяне, не отражала поискового характера движений, о чем свидетельствовала одномодальность формы профиля скорости вдоль траектории. Более детальное изучение этой проблемы не входило в задачи данного исследования.

Далее вычислялись средние значения этих показателей (средних по окну $\cos\alpha$ и $НА_{СК}$) для отобранных движений к каждой цели и средние для всех целей. Достоверность анализируемых различий оценивали с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента, принимая критический уровень достоверности равным 0.01.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За одну экспериментальную сессию продолжительностью 60 мин тренированные обезьяны выполняли от 300 до 600 удачных попыток попа-

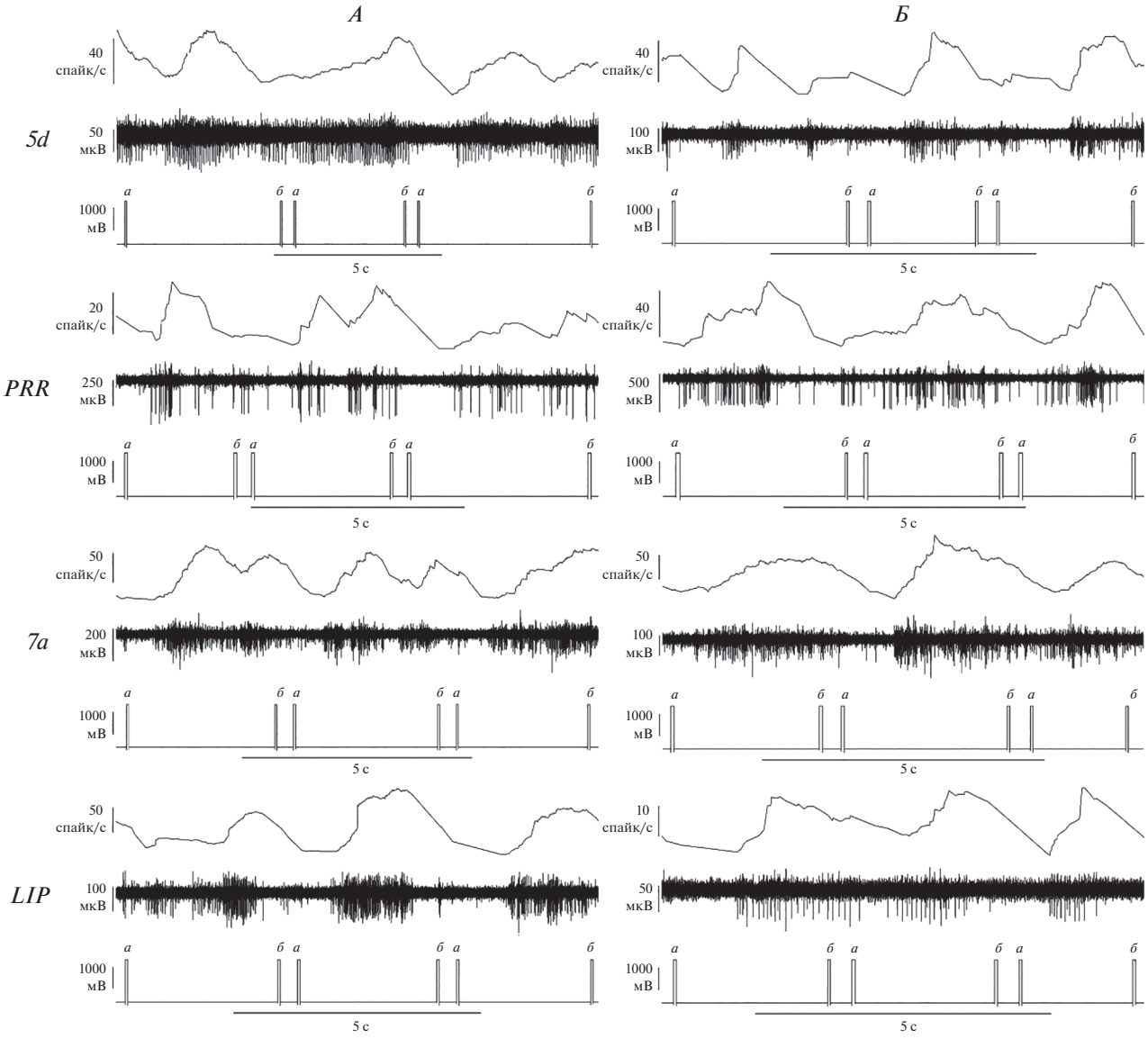

Рис. 1. Фрагменты данных, полученных у обезьян (*А*) и (*Б*) в четырех областях *PPC* – *5d*, *PRR*, *7a* и *LIP*.
На каждом из рисунков сверху вниз: текущая частота спайков; сигнал НА; метка событий (*а* – момент предъявления периферической мишени в различных случайных положениях; *б* – момент попадания курсора на мишень). Масштаб сигналов по осям показан масштабирующими отрезками.

дания в цель, из которых для дальнейшего анализа исключали около 30% попыток, содержащих помехи в записях НА или сложные траектории движения к цели, свидетельствующие об отвлечении обезьяны от выполнения задачи. На рис. 2 показаны изменения усредненных значений $\cos\alpha$ ($M \pm sd$) при движении к каждой из 8 мишеней за время сеанса выполнения моторной задачи после иммерсии у обезьяны *А*. Несмотря на то, что при движении к двум из восьми мишеней достоверных изменений не наблюдалось, для остальных мишеней изменения были однонаправлены и достоверны – значение показателя уменьшалось после воздействия иммерсии, что говорит об ухудшении точности движения руки к мишени. Об этом же свидетельствует (рис. 3) уменьшение усредненного для всех мишеней значения косинуса α после иммерсии как у обезьяны *А* с 0.851 ± 0.007 до 0.810 ± 0.008, так и у обезьяны *Б* с 0.890 ± 0.007 до 0.800 ± 0.010.

Подобным образом было оценено влияние иммерсии на изменение $НА_{СК}$ в четырех областях *PPC*: *5d*, *PRR*, *7a* и *LIP*. На рис. 4 показано изменение $НА_{СК}$ в области *5d* у обезьяны *А* при движении к 8 мишеням. При движении в некоторых направлениях изменения были незначительны и не достоверны, однако при движении в других

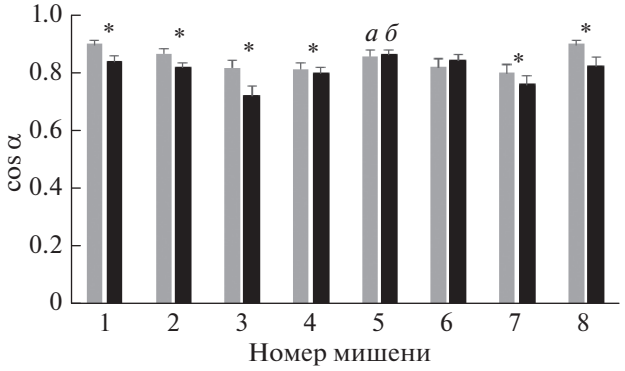

Рис. 2. Изменения усредненных значений cos α ($M \pm sd$) при движении курсора к каждой из 8 мишеней за время сеанса предъявления моторной задачи после иммерсии у обезьяны *А*.
а – до иммерсии, *б* – после иммерсии. * – достоверное отличие ($p < 0.01$; количество степеней свободы $n = 110, 104, 60, 109, 47, 85$ для мишеней 1, 2, 3, 4, 7, 8 соответственно).

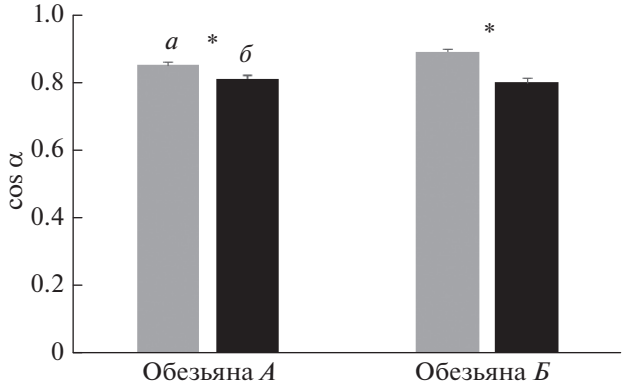

Рис. 3. Изменения усредненных по 8 мишеням за время сеанса выполнения моторной задачи значений cos α ($M \pm sd$), после иммерсии у обезьян *А* и *Б*.
а – до иммерсии, *б* – после иммерсии. Звездочка обозначает достоверное отличие ($p < 0.01$; $n = 687$ и 752 для обезьян *А* и *Б* соответственно).

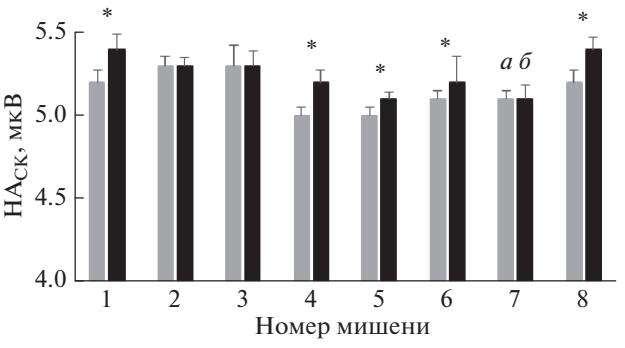

Рис. 4. Изменение усредненного значения $НА_{СК}$ ($M \pm sd$) в области *5d* при движении курсора к каждой из 8 мишеней за время сеанса предъявления моторной задачи после иммерсии у обезьяны *А*.
а – до иммерсии, *б* – после иммерсии. * – достоверное отличие ($p < 0.01$; $n = 110, 104, 60, 109, 47, 85$ для мишеней 1, 2, 3, 4, 7, 8 соответственно).

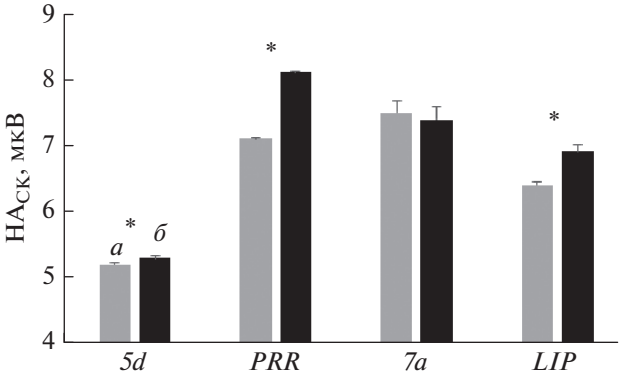

Рис. 5. Изменения усредненного по 8 мишеням значения $НА_{СК}$ ($M \pm sd$) за сеанс выполнения моторной задачи в четырех областях *PPC* до и после иммерсии у обезьяны *А*.
а – до иммерсии, *б* – после иммерсии. * – достоверное отличие ($p < 0.01$; $n = 687$ и 752 для обезьян *А* и *Б* соответственно).

направлениях $НА_{СК}$ достоверно увеличилась. Усреднение показателя по всем мишеням за сеанс выполнения моторной задачи показал также достоверное его увеличение в области *5d* после иммерсии; в областях *PRR* и *LIP* также наблюдали достоверное увеличение $НА_{СК}$, в то время как в области *7a* изменение $НА_{СК}$ не было достоверным (рис. 5). Аналогичные данные были получены на обезьяне *Б*.

Таким образом, изменение точности траекторий движения курсора к мишеням под влиянием водной иммерсии свидетельствует о воздействии опорной разгрузки на планирование и коррекцию движений руки при выполнении моторной задачи, что предполагает изменение активности структур *PPC*. Вместе с тем, при запланированном анализе влияния иммерсии на взаимодействие исследованных структур *PPC* обезьян (*5d*, *PRR*, *7a* и *LIP*) во время выполнения двигательной задачи возникли неожиданные трудности.

В исследовании, проведенном *M. Gallaher et al.* [3] на людях с участием 26-и молодых испытуемых, было показано, что смена ориентации тела испытуемых по отношению к вектору земной гравитации приводит к быстрым изменениям в стратегии двигательного поведения, что авторы исследования связывают с важной ролью гравитационной информации в планировании и выполнении движений. Поэтому использование фиксации головы обезьян во время наших исследований, ис-

ключающей влияние изменений вестибулярного входа на получаемые результаты, является, казалось бы, оправданным. Однако при углубленном (с использованием обзора литературных данных последних лет) анализе влияния иммерсии на НА исследованных нами структур *PPC* обезьян (*5d*, *PRR*, *7a* и *LIP*) во время выполнения двигательной задачи мы столкнулись с совершенно неожиданным фактом, изменившим наше отношение к полученным данным. В недавно опубликованных результатах исследования *E. Avila et al.* на обезьянах *Macaca mulatta* [15] была обнаружена чувствительность нейронов области *7a* к вестибулярным входам, которая никогда ранее не тестировалась. Отчасти исследование *E. Avila et al.* было вызвано устным сообщением *K. Kawano*, единственным, описавшим вестибулярные ответы в области *7a*, об ошибочности его работы. Традиционно область *7a* рассматривалась как зрительная и вообще считалась выходом дорсальной зрительной иерархии [15].

В исследовании *E. Avila et al.* была использована движущаяся платформа с линейной и вращательной степенями свободы. Кроме того, была применена одновременная стимуляция зрительного входа (используя оптический поток) и реальное движение (используя платформу), чтобы изучить мультисенсорную конвергенцию в области *7a* во время линейного движения.

По признанию авторов работы [15], результаты исследования были совершенно неожиданными. Основное, что они обнаружили – существование в области *7a* популяций нейронов, независимо кодирующих зрительный и связанные с движением вестибулярные стимулы. Ответы на комбинированный зрительно-вестибулярный стимул имели тенденцию к доминированию вестибулярного входа. В некоторых случаях нейроны, отвечающие на селективный зрительный стимул, даже подавлялись, когда визуальное предъявление движения сочеталось с движением платформы. Тот факт, что вестибулярные входы в большей мере определяют нейрональные ответы в области *7a*, означает, что локальные механизмы могут угнетать зрительные входы, связанные с движением, если доступны вестибулярные сигналы. Из этого следует, что полученные нами результаты о влиянии иммерсии на НА исследованных, тесно связанных между собой структур *PPC* обезьян при жесткой фиксации головы могут, быть неполными из-за исключения учета влияния вестибулярного входа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтвердили влияние опорной разгрузки на планирование и коррекцию движений руки обезьяны при выполнении использованной моторной задачи. Однако, планируя и проводя исследование, мы не могли учитывать данные, опубликованные *M. Gallaher et al.* [3] и *E. Avila et al.* [15] о том, что как отсутствие вестибулярного входа, так и его наличие существенно влияет на совместную активность исследуемых структур *PPC* обезьян во время выполнения двигательной задачи. Хотя в настоящее время существуют общепринятые представления о распределении вестибулярных входов в коре головного мозга, основанные на многолетних исследованиях различных авторских коллективов [16], после публикации *E. Avila et al.* [15] наша оценка влияния иммерсии на НА структур *PPC* обезьян во время выполнения двигательной задачи требует, во-первых, более тщательного изучения имеющихся литературных данных об областях вестибулярного представительства в коре головного мозга и присутствии в них проекций других модальностей; во-вторых, учета различных вариантов взаимодействия вестибулярного и сенсорных входов других модальностей – от их конвергенции до угнетения одного сигнала другим.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией Института медико-биологических проблем РАН по биомедицинской этике (Москва), протокол № 476 от 28.06.2018 г.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 63.1.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Van Omberger A., Demertzi A., Tomilovskaya E. et al.* The effect of spaceflight and microgravity on the human brain // J. Neurology. 2017. V. 264. Suppl 1. P. 18.
2. *Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al.* Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // Front. Physiol. 2019. V. 10. Article 284.
3. *Gallagher M., Arshad I., Ferrè E.R.* Gravity modulates behaviour control strategy // Exp. Brain Res. 2019. V. 237. № 4. P. 989.
4. *Бадаква А.М., Миллер Н.В., Зобова Л.Н., Рощин В.Ю.* Исследование влияния опорной разгрузки на корковые механизмы управления движениями руки в иммерсионных экспериментах на обезьянах // Авиакосмич. и экологич. мед. 2019. Т. 53. № 3. С. 33.
5. *Бадаква А.М., Зобова Л.Н., Миллер Н.В., Рощин В.Ю.* Воздействие длительной внутрикортикальной микростимуляции на моторную кору // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 129.
Badakva A.M., Zobova L.N., Miller N.V., Roschin V.Yu. Influence of long-term intracortical microstimulation on the motor cortex // Human Physiology. 2017. V. 43. № 5. P. 601.

6. *Graziano M.S.A.* Ethological action maps: a paradigm shift for the motor cortex // Trends Cogn. Sci. 2016. V. 20. № 2. P. 121.
7. *Cui H., Andersen R.A.* Posterior parietal cortex encodes autonomously selected motor plans // Neuron. 2007. V. 56. № 3. P. 552.
8. *Lacquaniti F., Guigon E., Bianchi L. et al.* Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey // Cereb. Cortex.1995. V. 5. № 5. P. 391.
9. *Mulliken G.H., Musallam S., Andersen R.A.* Forward estimation of movement state in posterior parietal cortex // PNAS. 2008. V. 105. № 24. P. 8170.
10. *Krubitzer L., Disbrow E.* The evolution of parietal areas involved in hand use in primates / The Senses. V. 6: Somatosensation. Eds. Gardner E., Kaas J. London: Elsevier, 2008. P. 183.
11. *Torres E.B., Quian Quiroga R., Cui H., Buneo C.* Neural correlates of learning and trajectory planning in the posterior parietal cortex // Front. Integr. Neurosci. 2013. V. 7. P. 39.
12. *Chafee M.V., Crowe D.A.* Thinking in spatial terms: decoupling spatial representation from sensorimotor control in monkey posterior parietal areas 7a and LIP // Front. Integr. Neurosci. 2013. V. 6. Article 112.
13. *Patel G.H., Shulman G.L., Baker J.T. et al.* Topographic organization of macaque area LIP // PNAS. 2010. V. 107. № 10. P. 4728.
14. *Chen M., Li B., Guang J. et al.* Two subdivisions of macaque LIP process visual-oculomotor information differently // PNAS. 2016. V. 113. № 41. P. E6263.
15. *Avila E., Lakshminarasimhan K.J., DeAngelis G.C., Angelaki D.E.* Visual and vestibular selectivity for self-motion in macaque posterior parietal area 7a // Cerebral Cortex. 2019. V. 29. № 9. P. 3932.
16. *Cullen K.E.* Vestibular processing during natural self-motion: implications for perception and action // Nat. Rev. Neurosci. 2019. V. 20. № 6. P. 346.

Influence of Water Immersion of Monkeys on the Activity of Posterior-Parietal Cortex Structures Involved in Planning and Correcting Hand Movements when Performing a Motor Task

A. M. Badakva[a], *, N. V. Miller[a], **, L. N. Zobova[a], V. Yu. Roschin[a, b]

[a] *Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

[b] *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the RAS, Moscow, Russia*

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

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

To assess the effect of support unloading on an intensity of neuronal activity (NA) in the areas of the posterior parietal cortex associated with planning and correction of reaching arm movements (5d, PRR, 7a, and LIP), NA of the studied areas of the cortex was recorded in two monkeys with a fixed head when performing the task of moving the cursor to a peripheral target using the joystick before and after 3-hour water immersion. Fixation of the head in animals excluded the influence of changes in the vestibular entrance on the results obtained. The data obtained confirmed our assumption about the effect of support unloading on planning and correction of hand movements during the performance of the used motor task, which manifested itself in a decrease in the cursor movement accuracy and changes in the NA intensity in three PPC areas. However, in connection with the newest data on the dominance of the sensitivity of the region 7a (traditionally considered as visual) to the vestibular entrance, up to the inhibition of the visual entrance, it is much more important to conclude that it is necessary to first study various options for the interaction of the vestibular, visual and proprioceptive inputs in the areas of the cortex associated with reaching hand movements – from their convergence to the inhibition of one signal by another.

Keywords: Macaca mulatta monkey, water immersion, microstimulation, visual-motor task, reaching hand movements, neuronal activity, areas of the posterior parietal cortex.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 20–30

УДК 612.821+616.89+575

АСИММЕТРИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКУЛОМОТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АНТИСАККАД У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ *Val*158*Met* ВАРИАНТОВ ГЕНА КАТЕХОЛАМИН-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ

© 2021 г. А. В. Киренская[1, *], А. М. Рябова[2], М. Грудень[3], В. Ю. Новотоцкий-Власов[1], З. И. Сторожева[1]

[1]ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия

[2]ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

[3]ФГБУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина ФАНО, Москва, Россия

**E-mail: neuro11@yandex.ru*

Поступила в редакцию 09.01.2021 г.
После доработки 21.01.2021 г.
Принята к публикации 09.02.2021 г.

В работе проведена комплексная оценка влияния полиморфизма *Val*158*Met* гена катехоламин-О-метилтрансферазы (КОМТ) на качество выполнения антисаккад (АС) и характеристики медленных потенциалов. Анализ характеристик саккад включал сторону предъявления стимула и направление саккады. В исследовании приняли участие 43 добровольца мужского пола. У носителей аллеля *val* показатель вариативности латентности саккад (коэффициент вариации – $K_{вар}$) был выше по сравнению с носителями генотипа *met*/*met*, при значимых различиях для саккад на стимул слева (направленных вправо). Наряду с этим, у носителей генотипа *val*/*val* была увеличена амплитуда негативного отклонения, которое отражает активацию коры, в лобных отделах коры относительно носителей генотипа *met*/*met*. Эти результаты свидетельствуют об определенном преимуществе носителей генотипа *met*/*met* в выполнении АС. Для разных генотипов обнаружены специфичные асимметрии: у носителей гомозиготы *met*/*met* процент ошибок был почти вдвое выше в ответ на стимул слева, чем на стимул справа; у носителей аллеля *val* латентный период саккад и $K_{вар}$ на стимул слева были значимо выше, чем на стимул справа. Проведенный анализ показал относительное снижение эффективности правого полушария у носителей генотипа *met*/*met*, и левого полушария – у носителей генотипа *val*/*val*.

Ключевые слова: антисаккады, полиморфизм *Val*158*Met* гена КОМТ, связанные с событиями медленные потенциалы.

DOI: 10.31857/S0131164621030073

Ведущая роль в произвольном контроле поведения принадлежит префронтальной коре (ПФК). Активность нейронных сетей ПФК ассоциируется с такими когнитивными процессами как планирование, программирование и мониторинг поведения, селективное внимание, рабочая память, торможение реакций на внешние нерелевантные раздражители, оценка полученных результатов и др. [1, 2]. В англоязычной литературе эти функции объединяются термином “исполнительные функции” (*executive functions*).

Влияние восходящей мезокортикальной дофаминэргической (ДА) системы на ПФК рассматривается как важный фактор в обеспечении ее функций. ДА денервация дорзолатеральной ПФК сопровождается когнитивными нарушениями, выраженность которых сравнима с поражением или инактивацией ПФК [3]. Дофамин (ДА) осуществляет непрямое модулирующее влияние на нейроны ПФК через усиление или ослабление активности ДА рецепторов, синаптической трансмиссии и обеспечение оптимального уровня соотношения сигнал/шум [4, 5].

Фермент катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), метаболизирующий катехоламины, является одним из ключевых звеньев регуляции уровня ДА в префронтальной коре. Полиморфизм *rs*4680 (*Val*158*Met*) гена КОМТ оказывает влияние на активность фермента таким образом, что у “валинового” варианта активность КОМТ в 3–4 раза выше, чем у “метионинового” [6], и это обуславливает более низкое содержание ДА у носителей

аллеля *Val*. Как полагают, низкий уровень ДА в ПФК снижает эффективность ДА нейротрансмиссии и оказывает влияние на когнитивные функции, опосредуемые ПФК.

В тесте с антисаккадами (АС) задача испытуемого состоит в том, чтобы в ответ на предъявление периферического целевого стимула перевести взгляд в противоположную сторону, симметрично относительно центра зрительного поля [7]. Парадигма АС широко используется для изучения когнитивных процессов, в обеспечении которых ПФК принадлежит ведущая роль, таких как программирование произвольных движений глаз, торможение рефлекторных саккад, зрительно-пространственная рабочая память и др. [8, 9]. Выполнение АС ассоциируется с активацией фронтальных кортикальных полей – дорзолатеральной ПФК, передней поясной извилины, орбитофронтальной коры, фронтального и дополнительного полей глаз [10].

АС относятся к потенциальным эндофенотипам шизофрении [11], т.е. на параметры выполнения теста существенное влияние оказывают генетические факторы, и с этим связан интерес к АС в генетических исследованиях.

Данные литературы об ассоциации полиморфизма *rs*4680 гена КОМТ с особенностями выполнения АС противоречивы. В ряде работ не выявлено влияния фактора генотипа на выполнение АС [12–15]. В нашем предыдущем исследовании [16] также не было обнаружено значимых различий по показателям выполнения АС у психически здоровых носителей разных вариантов *rs*4680. В двух исследованиях у носителей валиновой гомозиготы обнаружено преимущество в качестве выполнения АС: в группе *val*/*val* латентный период и его индивидуальная вариативность были ниже [17], а количество правильных ответов – выше [18] по сравнению с другими вариантами генотипа КОМТ. Во всех этих работах оценивали только поведенческие характеристики выполнения АС, вычисленные без учета стороны предъявления стимула и направления саккады. Однако, исходя из сведений об асимметрии ДА системы, более тесно связанной с левым полушарием и моторной функцией [19, 20], включение фактора направления в анализ представляется целесообразным.

Регистрация корковых потенциалов, связанных с событиями, при выполнении АС позволяет изучать характеристики активности мозга в период планирования и подготовки поведенческого ответа, моделью которого является АС. При обратном усреднении электроэнцефалограммы (ЭЭГ) от момента предъявления стимула-мишени получают вызванный потенциал, аналогичный условно-негативной волне (или *CNV – Contingent Negative Variation*) [21, 22]. Показано, что медленное негативное отклонение на поверхности коры отражает активацию больших клеточных групп неокортекса, направленную на фасилитацию процессов обработки стимулов и подготовки моторного выхода [23, 24]. Исследования характеристик медленных потенциалов, связанных с выполнением АС, также как и результаты функциональных магнитно-резонансных томографических (фМРТ) исследований, свидетельствуют об усилении активации фронтальных отделов коры у здоровых лиц [21, 22, 25, 26]. В связи с полиморфизмом *rs*4680 гена КОМТ исследования условно-негативной волны (УНВ) до настоящего времени не проводили.

Таким образом, актуальным представляется проведение комплексной оценки влияния *rs*4680 на качество выполнения АС, с включением в анализ стороны предъявления стимула и направления саккады, и на функциональную активность коры мозга по показателям амплитуды и топографии условно-негативной волны. Принимая во внимание сведения о влиянии пола на эффекты *rs*4680 [27–29], в исследование были включены испытуемые мужского пола.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 43 психически и неврологически здоровых добровольцев в возрасте от 19.7 до 40.5 лет (средний возраст 24.66 ± 3.72 лет). Все испытуемые были праворукими мужчинами. Испытуемые были разделены на три группы по генотипу КОМТ. В группу носителей генотипа *met*/*met* вошли 15 чел., в группу *val*/*met* – 15 чел., в группу *val*/*val* – 13 чел.

Выделение ДНК из образцов слюны и определение полиморфизма КОМТ проводили с использованием соответствующих наборов фирмы “Литех” (Россия).

Испытуемые выполняли тест с АС, в котором давалась инструкция совершить саккаду в точку, расположенную в противоположном зрительном поле симметрично периферическому стимулу (ПС). Для зрительной стимуляции использовали три красных светодиода, расположенных на табло по горизонтальной линии на уровне глаз испытуемого на расстоянии 120 см. Светодиод в центре зрительного поля служил в качестве центрального фиксационного стимула (ЦФС), а светодиоды, расположенные в 10° справа и слева от ЦФС – ПС. Длительность предъявления ЦФС составляла от 1200 до 1400 мс, ПС включался на 100 мс одновременно с выключением ЦФС; затем через 2200 мс появлялся “коррекционный” стимул (КС) в точке, симметричной ПС (рис. 1). Инициация каждой реализации стимулов совершалась самим испытуемым нажатием клавиши. В ходе эксперимента испытуемым предъявляли 3 блока зрительных стимулов по 45 реализаций в каждом.

Исследования проводили в затемненной экранированной кабине. ЭЭГ регистрировали от 19 стандартных отведений, монополярно на нейрокартографе фирмы “МБН” (Россия) с постоянной времени 0.3 с. Регистрацию движений глаз осуществляли с помощью электроокулограммы (ЭОГ, 2 канала). Управление экспериментом, сбор и хранение данных проводили с использованием компьютера *IBM PC*.

В ходе анализа ЭЭГ предварительно производили полуавтоматическое подавление окулографических артефактов с использованием специально разработанной программы, основанной на факторном анализе ЭЭГ [30], с последующей визуальной отбраковкой реализаций, в которых артефакты остались. Начало саккад определяли автоматически по сигналу ЭОГ.

В анализ включали только регулярные саккады с латентностью от 120 мс. Качество выполнения теста оценивали как количество (в %) правильных саккад и ошибочных саккад (направленных к ПС). Для правильных саккад вычисляли средние значения латентного периода (ЛП) и его вариативности (как коэффициент вариации – $K_{вар}$). Все вычисления проводили отдельно для саккад, направленных вправо и влево.

Для получения медленных потенциалов ЭЭГ производили трансформацию записи ЭЭГ к постоянной времени 5 с [31]. Для каждого испытуемого проводили обратное усреднение ЭЭГ, триггером для которого служил момент включения периферического целевого стимула. Усредняли отрезки записи ЭЭГ на интервале 1400 мс до и 500 мс после ПС. Медленные потенциалы получали только для правильных саккад. Среднюю амплитуду потенциалов оценивали в интервале 1000 мс до ПС. В качестве базовой линии использовали среднее значение потенциалов за 100 мс перед началом эпохи анализа. Для проведения количественной обработки данных с учетом динамики изменений потенциалов было выбрано 2 интервала: интервал I от 1000 до 800 мс до ПС, интервал II – последние 200 мс до ПС.

Для комплексной оценки характеристик выполнения АС и медленных потенциалов применяли дисперсионный анализ *ANOVA* с повторными измерениями и сравнение средних (*T*-тест). Анализ характеристик саккад проводили по факторам “Генотип” и “Стимул” (в правом и левом полуполях). При анализе амплитуды потенциалов использовали ее средние значения в интервалах I и II в 13 отведениях (Fp_1, Fp_2, F_z, F_3, F_4, C_z, C_3, C_4, P_z, P_3, P_4, O_1, O_2). *ANOVA* проводили по факторам “Генотип”, “Область”, “Полушарие”. Наряду с этим, анализировали статистически значимые корреляции (по Спирмену) между характеристиками саккад и амплитудой медленных потенциалов отдельно для разных вариантов генотипа KOMT. Для статистического анализа использовали пакеты программ *SPSS* 11.0 и *STATISTICA* 6.

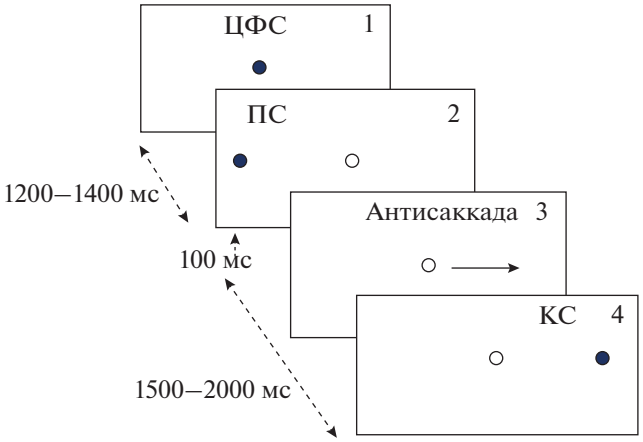

Рис. 1. Схема стимуляции в задаче с антисаккадами. ЦФС – центральный фиксационный стимул, ПС – периферический стимул, КС – коррекционный стимул.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения ассоциаций показателей АС с полиморфными вариантами гена KOMT применяли различные модели – аллельные, аддитивные (сравнение носителей гомозигот) и неаддитивные (носители гомо- и гетерозиготные), с объединением носителей одного аллеля в единую когорту.

Характеристики выполнения антисаккад. Анализ характеристик саккад для объединенных показателей на стимулы справа и слева не показал значимых различий у испытуемых с разными вариантами генотипа KOMT.

Однако при раздельном анализе ошибочных саккад на стимулы слева и справа обнаружено взаимодействие факторов “Генотип” и “Сторона стимула” ($F(2, 41) = 3.47$, $p = 0.041$). Апостериорный анализ показал, что в подгруппе носителей генотипа *met*/*met* количество ошибок на стимул слева было значимо ($p = 0.0017$) выше, чем на стимул справа (рис. 2, *А*).

Анализ латентного периода АС выявил значимый эффект фактора “Сторона стимула” ($F(1, 42) = 10.29$, $p = 0.003$) независимо от генотипа, при этом, согласно результатам апостериорного сравнения, только в группе *val*/*val* ЛП на стимул слева был значимо выше, чем на стимул справа ($p = 0.037$) (рис. 2, *Б*).

Наиболее низкие значения вариативности ЛП ($K_{вар}$) наблюдались в группе *met*/*met*, наиболее высокие – в группе *val*/*val* (рис. 2, *В*). Достоверные различия получены при сравнении носите-

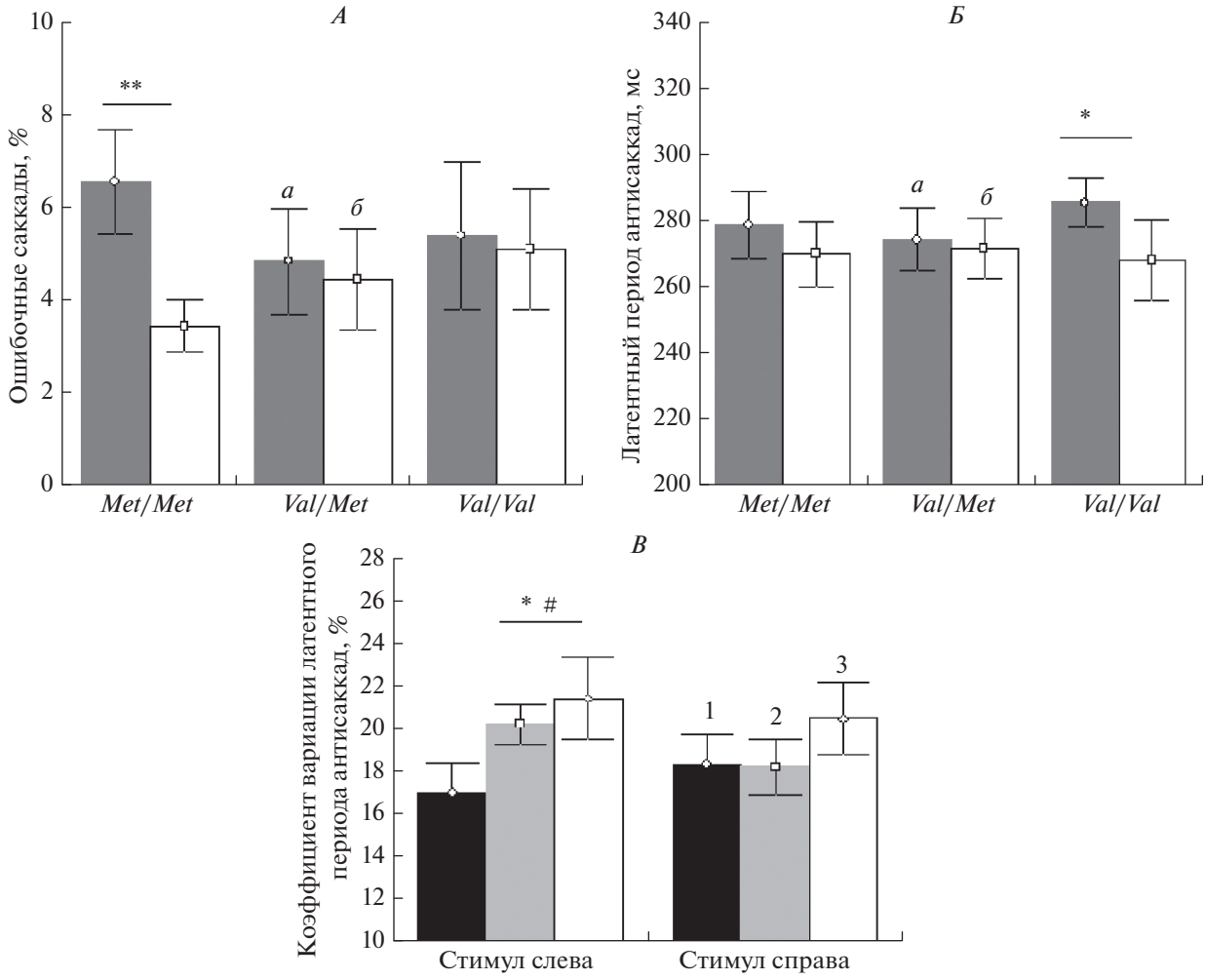

Рис. 2. Характеристики выполнения теста с антисаккадами в подгруппах испытуемых с разными вариантами генотипа COMT.
А – процент ошибок в ответ на стимулы слева (*а*) и справа (*б*). ** – $p < 0.01$ при парном сравнении в группе *Met/Met*. *Б* – латентный период саккад в ответ на стимулы слева (*а*) и справа (*б*). * – $p < 0.05$ при парном сравнении в группе *Val/Val*. *В* – вариативность латентного периода ($K_{вар}$) у носителей генотипов *Met/Met* (1), *Val/Met* (2) и *Val/Val* (3). * – $p < 0.05$ при парном сравнении $K_{вар}$ на стимулы справа и слева в группе *Val/Val* + *Val/Met*; # – $p < 0.05$ при сравнении с соответствующим показателем в группе *Met/Met*.

лей метиониновой гомозиготы *met/met* с объединенной группой носителей валинового аллеля (*val/val* + *val/met*) – обнаружена значимость взаимодействия "Генотип × Сторона стимула" ($F(1, 41) = 5.84$, $p = 0.020$). Анализ средних показал значимо ($p = 0.034$) более высокие значения вариативности латентности ($K_{вар}$) у носителей валинового аллеля, по сравнению с группой *met/met* в ответ на стимул слева. Кроме того, парное сравнение значений $K_{вар}$ в группе носителей валинового аллеля на стимулы справа и слева также показало достоверно более высокие значения этого показателя в ответ на стимул слева ($p = 0.037$).

Характеристики саккадических потенциалов. Характеристики зарегистрированного комплекса медленных потенциалов, развивающихся в период ожидания ПС, в целом, соотносятся, с полученными ранее, в аналогичных условиях предъявления стимулов [26]. Интервалы анализа I и II УНВ соответствуют раннему и позднему этапам саккадической преднастройки. Во всех группах ранний этап УНВ характеризовался зоной негативности в лобно-центральной области. На позднем этапе зона негативности смещалась в левое полушарие, и наблюдалось два фокуса негативности: лобный и теменно-затылочный (рис. 3). Раннюю фазу негативности рассматривают как аналог ориентировочного компонента условно-негативной волны, который связан с когнитивными процессами мотивации, ожидания, внимания и принятия решения. Ведущая роль в осуществлении этих функций принадлежит лобным

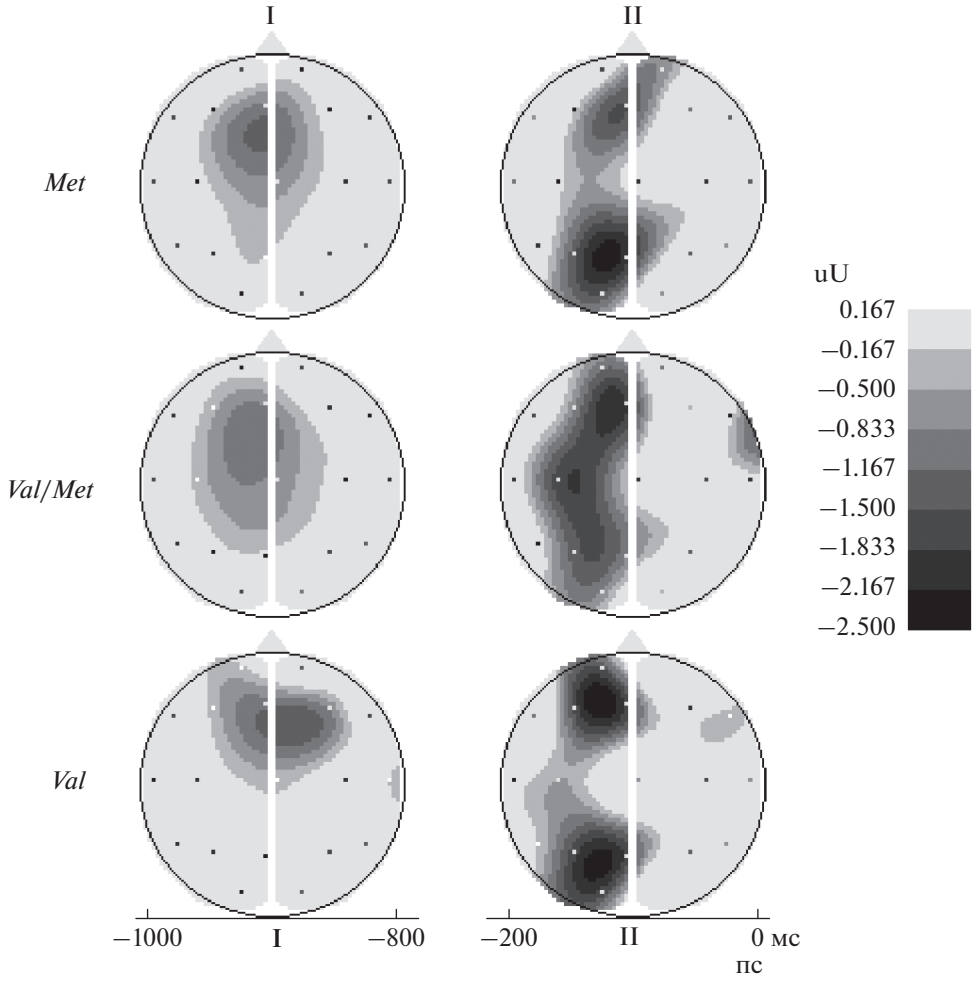

Рис. 3. Карты распределения медленных негативных потенциалов по амплитуде в интервалах I (слева) и II (справа) в группах с разным генотипом КОМТ.

отделам коры мозга. Поздняя фаза негативной волны отражает предварительную активацию премоторных цепей различного уровня, непосредственно участвующих в осуществлении моторного ответа [21, 26, 32].

Анализ *ANOVA*, проведенный по схеме: 3 Генотипа × 2 Интервала × 5 Областей ($Fp_{1,2}$; $F_{3,4}$; $C_{3,4}$; $P_{3,4}$; $O_{1,2}$) × 2 Полушария – показал значимость взаимодействий "Интервал × Генотип × Область × × Полушарие" ($F(1, 144) = 2.48$, $p = 0.015$) и "Генотип × Область × Полушарие" ($F(2, 144) = 2.00$, $p = 0.05$). Таким образом, топография и динамика изменений негативной волны различались в группах испытуемых с разными вариантами генотипа КОМТ. Дальнейший анализ показал, что отличия между группами с разными генотипами относятся, главным образом, к лобным электродам Fp_1, Fp_2, F_z, F_3, F_4, что соответствует представлениям о роли КОМТ в префронтальной коре. Исходя из этого, анализировали данные только для лобных отведений, уделяя особое внимание гомозиготным вариантам генотипа *Val*158*Met*.

Сравнение генотипов *met*/*met* и *val*/*val* показало, что во всех отведениях, кроме правого передне-височного (Fp_2) амплитуда негативного отклонения была выше в группе носителей валиновой гомозиготы (рис. 4).

При сравнении по 4 отведениям (Fp_1, Fp_2, F_3, F_4) по схеме: 2 интервала, 2 области × 2 полушария, был значимым фактор "Генотип × Полушарие" ($F(1, 24) = 4.47$, $p = 0.045$). В интервале I достоверным было взаимодействие "Генотип × × Область" ($F(1, 26) = 4.41$, $p = 0.046$). Фактор "Генотип" был значимым на уровне тенденции ($F(1, 26) = 3.79$, $p = 0.062$), в связи с более высокими значениями негативности в группе с генотипом *val*/*val*. Увеличение амплитуды негативности в группе носителей гомозиготы *val*/*val* статистически подтверждается также сравнением амплитуды потенциалов в отведениях левого полуша-

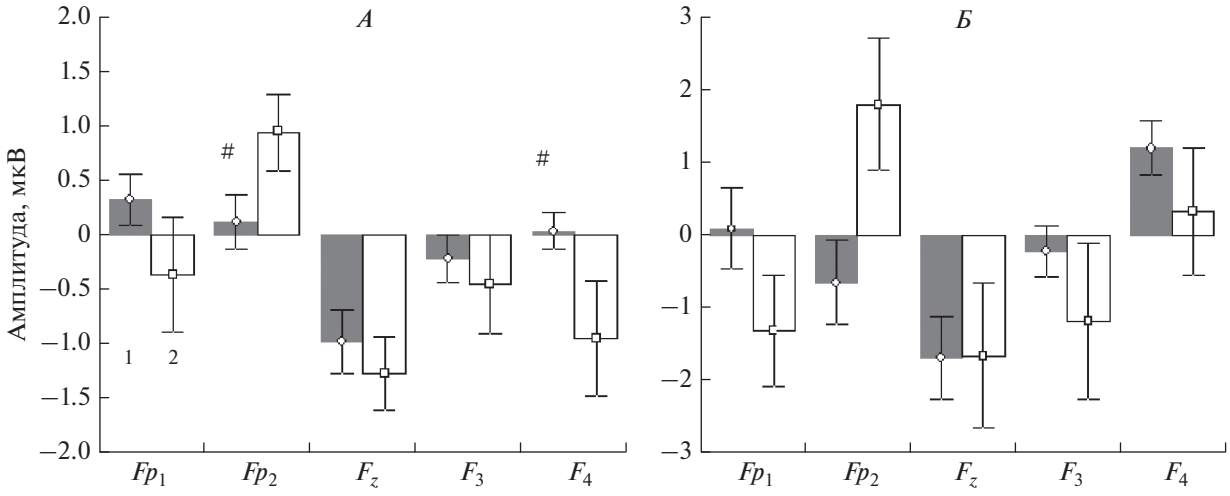

Рис. 4. Амплитуда медленных потенциалов в лобных отведениях в группах с генотипом *Met/Met* (1) и *Val/Val* (2) в интервалах анализа I (*А*) и II (*Б*).
Уровень значимости: * – $p < .05$; # – $p < .06$.

рия и средней линии в группах *met/met* и *val/val* (Fp_1, F_z, F_3): $F(1, 26) = 5.15$, $p = 0.032$. Сравнение средних выявило тенденцию к значимости при сравнении амплитуд медленных потенциалов в отведениях Fp_2 ($p = 0.054$) и F_4 ($p = 0.071$), обусловленную более высокой амплитудой негативности в F_4 и позитивности – в Fp_2 в группе *val/val*. В интервале II, достоверным на уровне тенденции, было взаимодействие "Генотип × Полушарие" ($F(1, 24) = 4.00$, $p = 0.057$). Значимость различий обусловлена высокими значениями негативности в левом полушарии и позитивности – в правом в группе *val/val*, и отсутствием такой закономерности в группе *met/met*.

При сравнении объединенной группы носителей аллеля *met* (*met/met* + *val/met*) и гомозиготы *val/val* межгрупповые отличия найдены только в интервале I – для основного фактора "Генотип" ($F(1, 41) = 4.85$, $p = 0.033$) и взаимодействия "Генотип × Область" ($F(1, 41) = 3.90$, $p = 0.055$). Сравнение средних показало достоверные ($p = 0.013$) различия для правого лобного отведения F_4, в котором в группе *val/val* регистрировалось негативное отклонение (-0.95 ± 0.53 мкВ), а в группе носителей аллеля *met* – слабая позитивность ($+0.09 \pm 0.13$ мкВ).

Корреляции характеристик выполнения АС и амплитуды УНВ. С тем, чтобы изучить взаимосвязь между характеристиками выполнения АС и корковой активностью вычисляли корреляции между характеристиками саккад и амплитудой медленных потенциалов. В анализ были включены статистически значимые ($p < 0.05$) корреляции.

В группах носителей генотипов *met/met* и *val/val* были получены различные корреляционные паттерны (табл. 1).

Показатель процента ошибок в обеих группах ассоциировался с амплитудой медленных потенциалов в лобных отведениях. В группе *met/met* 4 из 11 корреляций (36.4%) относились к проценту ошибок, который коррелировал с амплитудой потенциалов в медиальном лобном (F_z) и левом передне-лобном (Fp_1) отведениях, 3 корреляции из 4 найдены для интервала I (табл. 1). При этом корреляции с F_z носили парадоксальный характер – увеличение амплитуды негативности ассоциировалось с увеличением количества ошибок.

В группе *val/val* к показателю процента ошибок относилось большинство корреляций – 10 из 14 (71.4%), из них 9 – к интервалу I, при этом 6 корреляций найдено для лобных отведений правого полушария (Fp_2 и F_4), 4 – для левого затылочного отведения – O_1. Увеличение амплитуды негативных потенциалов в зоне негативности в правой лобной области (F_4) коррелировало со снижением количества ошибок. Кроме того, в этой группе со снижением количества ошибочных саккад ассоциировалось увеличение амплитуды негативности в зоне O_1 и увеличение амплитуды позитивности в зоне Fp_2. То есть успешное выполнение теста ассоциировалось с определенным паттерном распределения зон негативности и позитивности по коре.

Для ЛП саккад в обеих группах найдены единичные корреляции с отведениями Fp_1 и Fp_2.

С вариативностью латентности саккад ($K_{вар}$) в группе *met/met* выявлено 54.5% корреляций (6/11), которые относились к теменным отведениям левого и правого полушария и двум интервалам анализа (табл. 1). Парадоксальный характер ассоциации наблюдался только для отведения

Таблица 1. Достоверные ($p < 0.05$) корреляции (по Спирмену) между характеристиками саккад и амплитудой медленных потенциалов в группах с генотипами *met/met* и *val/val*

Показатели		Группа	
		met/met	*val/val*
Ошибки, %	На стимул слева	[1]1-F_z (r = -.58*); 2-F_z (r = -.66*)	1-Fp_2 (r = -.81***); 1-F_4 (r = .64*); 1-O_1 (r = .57*)
	На стимул справа	–	1-Fp_2 (r = -.89***); 1-F_4 (r = .67*); 1-O_1 (r = .68*); 2-O_1 (r = .64*)
	Все	1-Fp_1 (r = .51*); 1-F_z (r = -.71**)	1-Fp_2 (r = -.87***); 1-F_4 (r = .64*); 1-O_1 (r = .65*)
Латентность, мс	На стимул слева	–	–
	На стимул справа	1-Fp_2 (r = -.59*)	2-Fp_1 (r = -.66*)
	Все		2-Fp_1 (r = -.59*)
$K_{вар}$, %	На стимул слева	1-P_4 (r = .61*); 2-P_3 (r = .61*)	1-C_z (r = -.59*)
	На стимул справа	1-P_3 (r = -.62*); 2-P_4 (r = .58*)	1-C_3 (r = -.64*)
	Все	1-P_4 (r = .60*); 2-P_4 (r = .78**)	–

Примечание: [1] – цифры 1 и 2 обозначают интервал анализа. Уровень значимости: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

P_3 в интервале I. В группе *val/val* лишь 2 корреляции из 10 относились к $K_{вар}$ (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный анализ характеристик саккад без учета стороны предъявления стимула не обнаружил значимых эффектов полиморфизма *rs*4680 гена КОМТ, что согласуется с результатами исследований, проведенных ранее [12–16]. Однако анализ, проведенный с учетом стороны предъявления стимула, позволил обнаружить следующие различия. Носители разных вариантов генотипа КОМТ отличались по показателю вариативности латентного периода правильных саккад ($K_{вар}$) – у носителей аллеля *val* $K_{вар}$ был выше по сравнению с носителями гомозиготы *met/met*, при значимых различиях для саккад на стимул слева (направленных вправо). Этот результат свидетельствует об определенном преимуществе в выполнении теста носителей генотипа *met/met*. Кроме того, выявлены специфичные для каждой из групп асимметрии показателей. Для носителей гомозиготы *met/met* обнаружена асимметрия по показателю процента ошибок, который был почти вдвое выше в ответ на стимул слева. Для носителей гомозиготы *val/val* латентный период саккад на стимул слева был значимо выше, чем на стимул справа; а у носителей аллеля *val* показатель $K_{вар}$ был выше для саккад на стимул слева.

Для понимания выявленных различий необходимо учитывать физиологические процессы, которые включают показатели выполнения АС. Стимул, предъявленный в левом полуполе, попадает в правое полушарие, в котором осуществляется торможение рефлекторных саккад к ПС. Для успешной реализации этой задачи необходимо удержание внимания с опорой на внутренние репрезентации программы поведения. Соответственно, повышенный процент ошибок на стимул слева у носителей генотипа *met/met*, очевидно, отражает сниженный уровень функциональной активности правого полушария относительно левого.

Латентный период саккад (ЛП) и его вариативность связаны с подготовкой и реализацией моторной программы саккады, которые осуществляются в контрлатеральном направлению саккады полушарии. ЛП был удлинен, а $K_{вар}$ – увеличен у носителей аллеля *val* для правосторонних саккад (на стимул слева). Показатель вариа-

тивности ЛП саккад отражает функциональное состояние нейронных сетей ПФК, отвечающих за окуломоторный контроль и, по некоторым данным, также рассматривается как вероятный кандидат в эндофенотипы шизофрении [33]. Согласно результатам нейрональных исследований, проводившихся на приматах, время реакции в саккадических задачах определяется временем нарастания нейрональной активности во фронтальном поле глаз до порогового уровня, необходимого для генерации саккады [34]. Экспериментальное снижение уровня ДА в ПФК, выполненное на животных моделях шизофрении, сопровождалось дезорганизованной хаотичной импульсацией нейронов [35], следствием которой может быть увеличение вариативности времени реакции моторных ответов. Генотип *Val*158*Met* связывают с уровнем физиологического "шума" в ПФК, и носителям гомозиготы по валину свойственны наибольшие его значения [36], что, по-видимому, проявляется в повышении вариативности латентности саккад. Ранее было показано существенное увеличение этого показателя у больных шизофренией – носителей аллеля *val* [16, 37]. Таким образом, характер асимметрии показателей ЛП и $K_{вар}$ у носителей аллеля *val* свидетельствует об относительном снижении эффективности функций левого полушария.

Асимметрия влияния полиморфизма *rs*4680 гена КОМТ на межполушарный баланс может иметь, с одной стороны, отношение к латеральным особенностям ДА системы, которая связана преимущественно с левым полушарием и моторной функцией [20], а с другой – доминантностью левого полушария в процессах, связанных с моторным вниманием и подготовкой моторного ответа [19, 32]. Принимая во внимание реципрокный характер регуляции межполушарного баланса, можно ожидать его смещение в сторону левого полушария при генотипе *met*/*met*, который соотносится с низкой активностью КОМТ и повышенным уровнем нейротрансмиссии ДА в ПФК [6], а при генотипе *val*/*val* – в сторону правого полушария. Полученные результаты согласуются с данными об ассоциации между полиморфизмом *rs*4680 гена КОМТ и мануальной асимметрией [38].

Расхождения полученных результатов с исследованиями [17, 18], в которых у здоровых носителей генотипа *val*/*val* найдено более высокое качество выполнения АС, в том числе сниженная вариативность ЛП [17], может быть обусловлено методическими причинами, а именно существенными отличиями в экспериментальных схемах и включением в исследования смешанных по признаку пола выборок испытуемых.

Анализ медленных потенциалов обнаружил существенные различия между генотипами *met*/*met* и *val*/*val* в лобных отделах коры, и это согласуется с данными литературы о роли полиморфизма *Val*158*Met* гена КОМТ в модуляции уровня дофамина в ПФК [39] и влиянии на активацию и функции префронтальной коры [40]. В подгруппе с генотипом *val*/*val* амплитуда УНВ была увеличена в лобных отведениях, соответствующих ПФК, при значимых различиях с носителями гомозиготы *met*/*met* и с объединенной группой носителей аллеля *met*. При отсутствии преимуществ в качестве выполнения теста с антисаккадами, это свидетельствует о снижении функциональной эффективности префронтальной активации у здоровых испытуемых с валиновым полиморфизмом КОМТ. Полученные результаты согласуются с данными исследований тестов на рабочую память (*N-back*) [41] и на тормозный когнитивный контроль [42] с регистрацией активности мозга с помощью фМРТ, в которых найден более высокий уровень активации дорзолатеральной ПФК у носителей *val* аллеля по сравнению с носителями гомозиготы *met*/*met* при близком уровне выполнения тестов.

Кроме того, для группы *val*/*val* было характерно смещение межполушарного баланса активации в сторону правого полушария, что проявилось в увеличении амплитуды негативности в F_4, по сравнению с подгруппой носителей аллеля *met*. Выявленные изменения согласуются с результатами анализа характеристик саккад.

На особенности в стратегии выполнения АС и различной функциональной организации нейронных сетей мозга, обеспечивающих выполнение АС у носителей *met*/*met* и *val*/*val* вариантов *rs*4680, указывают различия в профиле корреляционных связей между показателями выполнения теста и амплитудой медленных потенциалов.

Показатель количества ошибок в обеих группах ассоциировался, преимущественно, с амплитудой потенциалов в лобных отведениях в интервале I. Однако в группе с генотипом *met*/*met* корреляции найдены для отведений левого полушария и средней линии, а в группе с генотипом *val*/*val* – для лобных отведений правого полушария, что, по-видимому, обусловлено особенностями межполушарного баланса в исследуемых группах.

В группе *met*/*met* большинство корреляций относилось к $K_{вар}$ и теменным отведениям. Эта ассоциация представляется закономерной, т.к. задняя теменная кора связана со зрительно-пространственной рабочей памятью, а также является главным выходом зрительной системы в подкорковые окуломоторные центры [26, 32]. В группе *val*/*val* найдены лишь единичные корреляции с показателем $K_{вар}$.

При рассмотрении корреляций между уровнем активации коры и характеристиками саккад в группе *met*/*met* обращает внимание их парадоксальный характер, т.е. повышение амплитуды не-

гативности ассоциировалось с ухудшением выполнения теста. Одним из механизмов подобной ассоциации может быть нелинейная инвертированная *U*-образная зависимость между уровнем ДА и функциональной активностью ПФК [43].

Вместе с тем, для показателя $K_{вар}$ парадоксальные корреляции с амплитудой потенциалов обнаружены для обоих генотипов. Можно предположить, что регуляция этого показателя не коррелирует непосредственно с уровнем активации коры, и обеспечивается другими механизмами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют об ассоциации между полиморфизмом *Val*158*Met* гена КОМТ и межполушарной асимметрией. Результаты анализа характеристик саккад показали относительное снижение эффективности правого полушария в группе *met/met*, и левого – в группе *val/val*. Правостороннее смещение межполушарного баланса в группе *val/val* в лобной области подтверждается увеличенной амплитудой негативного отклонения в зоне F_4. Преимущество в выполнении АС найдено для носителей генотипа *met/met*, у которых, по сравнению с носителями аллеля *val*, вариативность латентности саккад на стимул слева была достоверно меньше, а амплитуда негативного отклонения в лобных отделах коры – ниже.

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 Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России (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. *Goldman-Rakic P.S.* Cellular basis of working memory // Neuron. 1995. V. 14. № 3. P. 477.
2. *Miller E.K., Cohen J.D.* An integrative theory of prefrontal cortex function // Annu. Rev. Neurosci. 2001. V. 24. P. 167.
3. *Funahashi S., Bruce C.J., Goldman-Rakic P.S.* Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas" // J. Neurosci. 1993. V. 13. № 4. P. 1479.
4. *Ott T., Nieder A.* Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex // Trends Cogn. Sci. 2019. V. 23. № 3. P. 213.
5. *Vijayraghavan S., Major A.J., Everling S.* Neuromodulation of prefrontal cortex in non-human primates by dopaminergic receptors during rule-guided flexible behavior and cognitive control // Front. Neural Circuits. 2017. V. 11. P. 91.
6. *Chen J., Lipska B.K., Halim N. et al.* Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): efects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 75. № 5. P. 807.
7. *Hallett P.E.* Primary and secondary saccades to goals defined by instructions // Vision Res. 1978. V. 18. № 10. P. 1279.
8. *Levy D.L., Mendell N.R., Holzman P.S.* The antisaccade task and neuropsychological tests of prefrontal cortical integrity in schizophrenia: empirical findings and interpretative considerations // World Psychiatry. 2004. V. 3. № 1. P. 32.
9. *Hutton S.B., Ettinger U.* The antisaccade task as a research tool in psychopathology: A critical review // Psychophysiology. 2006. V. 43. № 3. P. 302.
10. *McDowell J.E., Dyckman K.A., Austin B.P., Clementz B.A.* Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: Evidence from studies of humans // Brain Cogn. 2008. V. 68. № 3. P. 255.
11. *Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A. et al.* Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: The viability of selected candidate measures // Schizophr. Bull. 2007. V. 33. № 1. P. 69.
12. *Ettinger U., Kumari V., Collier D.A. et al.* Catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met genotype is associated with BOLD response as a function of task characteristic // Neuropsychopharmacol. 2008. V. 33. № 13. P. 3046.
13. *Kattoulas E., Evdokimidis I., Stefanis N.C. et al.* Monitoring antisaccades: inter-individual differences in cognitive control and the influence of COMT and DRD4 genotype variations // Exp. Brain Res. 2010. V. 203. № 2. P. 453.
14. *Kasparbauer A.-M., Merten N., Aichert D.S. et al.* Association of COMT and SLC6A3 polymorphisms with impulsivity, response inhibition and brain function // Cortex. 2015. V. 71. P. 219.
15. *Demily C., Louchart-de-la-Chapelle S., Nkam I. et al.* Does COMT val158met polymorphism influence P50 sensory gating, eye tracking or saccadic inhibition dysfunctions in schizophrenia? // Psychiatry Res. 2016. V. 246. P. 738.
16. *Kirenskaya A.V., Storozheva Z.I., Gruden M.A., Sewell R.D.E.* COMT and GAD1 gene polymorphisms are associated with impaired antisaccade task performance in schizophrenic patients // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018. V. 268. № 6. P. 571.
17. *Haraldsson H.M., Ettinger U., Magnusdottir B.B. et al.* Catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism and antisaccade eye movements in schizophrenia // Schizophr. Bull. 2010. V. 36. № 1. P. 157.
18. *Cameron I.G.M., Wallace D.L., Al-Zughoul A. et al.* Effects of tolcapone and bromocriptine on cognitive sta-

bility and flexibility // Psychopharmacology (Berl). 2018. V. 235. № 4. P. 1295.

19. *Tucker D.M., Williamson P.A.* Asymmetric neural control systems in human self-regulation // Psychol. Rev. 1984. V. 91. № 2. P. 185.
20. *Хомская Е.Д.* Об асимметрии блоков мозга. Нейропсихология сегодня. М.: МГУ, 1995. С. 14.
21. *Славуцкая М.В., Шульговский В.В.* Потенциалы головного мозга человека перед антисаккадами // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2004. Т. 54. № 3. С. 320.
Slavutskaia M.V., Shul'govski V.V. [Potential of the human cerebral cortex prior to antisaccades] // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova. 2004 V. 54. № 3. P. 320.
22. *Klein C., Heinks T., Andresen B. et al.* Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceeding antisaccades in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2000. V. 47. № 11. P. 978.
23. *Birbaumer N., Elbert T., Canavan A.G.M., Rockstroh B.* Slow potentials of cerebral cortex and behavior // Physiol. Rev. 1990. V. 70. № 1. P. 1.
24. *Brunia C.H., van Boxtel G.J., Böcker K.B. et al.* Negative slow waves as indices of anticipation: the Bereitschaftspotential, the contingent negative variation, and the stimulus-preceding negativity / The Oxford Handbook of Event-related Potential Components // Eds. Luck S., Kappenman E. New York, NY: Oxford University Press, Inc., 2012. P. 196.
25. *Everling S., Krappmann P., Flohr H.* Cortical potentials preceding pro- and antisaccades in man // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1997. V. 102. № 4. P. 356.
26. *Kirenskaya A.V., Myamlin V.V., Novototsky-Vlasov V.Y. et al.* The contingent negative variation laterality and dynamics in antisaccade task in normal and unmedicated schizophrenic subjects // Span. J. Psychol. 2011. V. 14. № 2. P. 869.
27. *Papaleo F., Sannino S., Piras F., Spalletta G.* Sex-dichotomous effects of functional COMT genetic variations on cognitive functions disappear after menopause in both health and schizophrenia // Eur. Neuropsychopharmacol. 2015. V. 25. № 12. P. 2349.
28. *Sannino S., Gozzi A., Cerasa A. et al.* Genetic Reduction Produces Sexually Divergent Effects on Cortical Anatomy and Working Memory in Mice and Humans // Cereb. Cortex. 2015. V. 25. № 9. P. 2529.
29. *Wu S., Upadhyay N., Lu J. et al.* Interaction of Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and sex influences association of parietal intrinsic functional connectivity and immediate verbal memory // Brain Behav. 2020. V. 10. № 10. P. e01784.
30. *Новотоцкий-Власов В.Ю., Гарах Ж.В., Ковалев В.П.* Метод подавления повторяющихся артефактов в многоканальной записи ЭЭГ // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 2. С. 115.
Novototsky-Vlasov V.Yu., Garah J.V., Kovalev V.P. A Method for Repetitive Artifact Suppression in Multichannel EEG Recordings // Human Physiology. 2007. V. 33. № 2. P. 231.
31. *Ruchkin D.S., Sutton S., Mahaffey D., Glaser J.* Terminal CNV in theabsence of motor response // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1986. V. 63. № 5. P. 445.
32. *Khonsari R.H., Lobel E., Milea D. et al.* Lateralized parietal activity during decision and preparation of saccades // Neuroreport. 2007. V. 18. № 17. P. 1797.
33. *Smyrnis N., Karantinos T., Malogiannis I. et al.* Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients // Psychiatry Res. 2009. V. 168. № 2. P. 129.
34. *Schall J.D.* The neural selection and control of saccades by the frontal eye field // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 2002. V. 357. № 1424. P. 1073.
35. *O'Donnell P., Lewis B.L., Lerman D. et al.* Effects of neonatal hippocampal lesions on prefrontal cortical pyramidal cell responses to VTA stimulation // Soc. Neurosci. Abstract. 1999. V. 25. P. 1659.
36. *Winterer G., Coppola R., Goldberg T.E. et al.* Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2004. V. 161. № 3. P. 490.
37. *Ira E., Zanoni M., Ruggeri M. et al.* COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: a systematic review and neurobiological interpretation // J. Psychiatry Neurosci. 2013. V. 38. № 6. P. 366.
38. *Nogueira N.G.H.M., Fernandes L., Ferreira B.P. et al.* Association Between the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism and Manual Performance Asymmetries // Percept. Mot. Skills. 2019. V. 126. № 3. P. 349.
39. *Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R.* Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond // Biol. Psychiatry. 2006. V. 60. № 2. P. 141.
40. *Mier D., Kirsch P., Meyer-Lindenberg A.* Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis // Mol. Psychiatry. 2010. V. 15. № 9. P. 918.
41. *Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S. et al.* Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001. V. 98. № 12. P. 6917.
42. *Shehzad Z., DeYoung C.G., Kang Y. et al.* Interaction of COMT val158met and externalizing behavior: relation to prefrontal brain activity and behavioral performance // Neuroimage. 2012. V. 60. № 4. P. 2158.
43. *Seamans J.K., Gorelova N., Durstewitz D., Yang C.R.* Bidirectional Dopamine Modulation of GABAergic Inhibition in Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons // J. Neurosci. 2001. V. 21. № 10. P. 3628.

Oculomotor Control Asymmetry in Antisaccade Task in Carriers of Different Variants of Val158Met Polymorphism of Catechol-O-Methyltransferase Gene

A. V. Kirenskaya[a, *], A. M. Ryabova[b], M. A. Gruden[c], V. Yu. Novototsky-Vlasov[a], Z. I. Storozheva[a]

[a] *Federal State Budgetary Institution V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia*

[b] *Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia*

[c] *Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia*

**E-mail: neuro11@yandex.ru*

The complex investigation of the effect of the Val158Met polymorphism of catecholamine-O-methyltransferase (COMT) gene on the antisaccades (AS) performance and slow event-related potentials was carried out. The analysis of saccade characteristics was carried out taking into account the side of stimulus presentation and the direction of the saccade. 43 male volunteers participated in the study. In val allele carriers the higher latency variability (coefficient of variation – K_{var}) for right-side saccades (performed in response to the left stimuli) was found compared to met/met genotype carriers. Besides, in val/val genotype carriers the increased amplitude of frontal negative shift associated with cortical activation were revealed compared to met/met genotype carriers. These results indicate some preponderance of met/met genotype in AS performance. Specific asymmetries were found for different genotypes: the errors' percent was almost twice as high to the stimulus on the left versus the stimulus on the right in met/met homozygote carriers; the prolonged saccadic latency and increased K_{var} to the stimulus on the left versus the stimulus on the right were found in val allele carriers. The analysis shows that relative decrease in the efficacy of the right hemisphere in met/met genotype carriers, and the left hemisphere – in val/val ones.

Keywords: antisaccades, Val158Met polymorphism of catechol-o-methyltransferase gene, event-related slow potentials.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 31–43

УДК 612.886

ВЛИЯНИЕ СТРЕТЧИНГ-ТРЕНИРОВКИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ

© 2021 г. А. А. Мельников[1, *], П. А. Смирнова[2], Р. Ю. Николаев[3], О. Б. Подоляка[4], А. М. Андреева[5]

[1]ФГБОУ ВО Российский государственный университет физической культуры спорта молодежи и туризма (ГЦОЛИФК), Москва, Россия

[2]ФГБОУ ВО Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

[3]ФГБОУ ВО Рыбинский государственный авиационный технический университет имени П.А. Соловьева, Рыбинск, Россия

[4]ФГБОУ ВО Череповецкий государственный университет, Череповец, Россия

[5]ФГБУ ФЦПСР "Федеральный центр подготовки спортивного резерва" Минспорта России, Москва, Россия

**E-mail: meln1974@yandex.ru*

Поступила в редакцию 28.09.2020 г.
После доработки 19.10.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

В работе исследованы эффекты стретчинг-тренировки на стабилографические и кинематические показатели устойчивости моноопорной стойки у здоровых девушек ($n = 14$). Стретчинг-тренировка (10 нед., 3 раза в нед. по 80 мин) была направлена на развитие суставной подвижности нижних конечностей. До и после стретчинг-тренировки определяли: амплитуду и скорость колебаний общего центра давления (ОЦД) (стабилоплатформа "*Neurocor Trast-M*"); амплитуду и скорость колебаний углов в голеностопном (ГСС), коленном (КС) и тазобедренном (ТБС) суставах (гироскопы "*Neurocor Trast-M*") во время моноопорной стойки с открытыми (ОГ) и закрытыми глазами (ЗГ); а также специфическую проприоцептивную чувствительность, как точность воспроизведения угла наклона в ГСС вертикальной позой. По сравнению с контрольной группой ($n = 14$) установлено: увеличение максимальной амплитуды активного сгибания (+6.5 град, $p < 0.1$) и отведения (+6.4 град, $p < 0.05$) ноги в ТБС; уменьшение амплитуды (–24.8%, $p < 0.01$ по сравнению с исходным уровнем и $p = 0.021$ по сравнению с контролем) и увеличение частоты колебаний ОЦД в сагиттальной плоскости; снижение площади статокинезиограммы (–26.3%, $p < 0.05$ по сравнению с исходным уровнем и с изменением в контроле); снижение амплитуды колебаний в ТБС по фронтали (–24.8 град, $p < 0.01$ по сравнению с исходным уровнем), а также снижение амплитуды (–33.7%, $p < 0.01$ по сравнению с исходным уровнем) и увеличение частоты колебаний в ГСС по сагиттали в моноопорной стойке с ОГ. Однако существенных отличий в динамике проприоцептивной чувствительности и устойчивости в стойке с ЗГ не выявлено. Стретчинг-тренировка нижних конечностей вызывает повышение устойчивости моноопорной позы. Предположительным механизмом улучшения регуляции моноопорной позы было повышение стабильности тазобедренного сустава во фронтальной плоскости.

Ключевые слова: тренировка гибкости, постуральная регуляция, моноопорная поза, суставная подвижность, стабилография, кинематика позы.

DOI: 10.31857/S0131164621030127

В середине февраля 2020 г. оборвалась линия жизни выдающегося отечественного ученого, внесшего огромный вклад в развитие сенсомоторной физиологии и физиологии движений, Инесы Бенедиктовны Козловской. Ее взгляды и идеи об афферентном контроле движений легли в основу многих научных исследований. Более того, ее мысли, высказанные на различных конференциях и вовремя общения в узких кругах, и сейчас незримо вдохновляют на проведение научных экспериментов. Не является исключением и данная работа, посвященная механизмам совершенствования регуляции вертикальной позы человека под влиянием физической тренировки, тесным образом связанная с экспериментами и идеями [1] этой яркой личности.

Достижение высоких спортивных результатов тесно связано с двигательными способностями спортсменов, многие из которых определяются эффективностью регуляции вертикальной позы

[2]. Следовательно, изучение механизмов постуральной регуляции и методов их развития является важной задачей спортивной физиологии.

Особое влияние на регуляцию вертикальной позы оказывают упражнения, направленные на растяжение сухожильно-мышечного аппарата и повышение суставной подвижности, или стретчинг. Под влиянием острого кратковременного статического стретчинга увеличивается амплитуда движений, уменьшается мышечная и общая суставная жесткость [3, 4], что способствует снижению травматизма во время высокоамплитудных [5] или ультрадлинных и однообразных упражнений [6]. Позитивные изменения отмечаются также в регуляции динамического постурального баланса [7, 8]. Однако длительный статический стретчинг снижает мощность мышечных сокращений [9], проприоцептивную чувствительность [10] и статическую устойчивость вертикальной позы [11, 12], что может ухудшать спортивные результаты, связанные с этими физическими способностями.

Сравнительно малоизученными являются эффекты хронического применения стретчинг-упражнений (стретчинг-тренировок) на особенности регуляции статического и динамического равновесия позы. В работе [13] установлены позитивные эффекты четырехмесячного использования стретчинг-упражнений на стабилографические показатели регуляции позы у пожилых испытуемых, авторы предположили, что увеличение статической устойчивости позы было связано с ростом суставной подвижности. Положительное значение высокой растяжимости сухожильно-мышечного аппарата нижних конечностей для статического равновесия позы отмечали в различных условиях стояния у наиболее "растянутых" спортсменов – танцоров балета [14, 15]. Однако в других исследованиях отмечена парадоксально низкая способность к статическому равновесию у мастеров балета, по сравнению с дзюдоистами [16] или не спортсменами, особенно в стойке с закрытыми глазами [17]. Учитывая противоречивость данных об особенностях регуляции позы у лиц с высокой суставной подвижностью и малое число работ, посвященных выявлению эффектов длительного использования стретчинга на регуляцию позы, мы провели собственное лонгитудинальное исследование эффекта стретчинг-тренировки на устойчивость моноопорной вертикальной позы.

МЕТОДИКА

В исследовании на добровольной основе принимали участие практически здоровые и физически активные 28 девушек-студенток (18–21 год), без заболеваний центральной и периферической нервно-мышечной системы и органов зрения. 14 девушек вошли в группу "Контроль" (масса тела: 58.5 ± 6.2 кг; длина тела: 164.4 ± 4.7 см) и 14 – в экспериментальную группу "Стретчинг" (масса тела: 58.3 ± 9.3 кг; длина тела: 164.1 ± 6.6 см).

Регистрацию всех показателей выполняли до и после 10-недельного эксперимента. Контрольная группа вела привычный образ жизни и занималась физическими упражнениями в рамках дисциплины "Физическая культура" университета (дважды в неделю). Экспериментальная группа тренировалась по программе стретчинг-тренировки (трижды в неделю по 80 мин). Стретчинг-тренировка состояла из статических и динамических растягивающих упражнений с целью увеличения подвижности в голеностопном суставе (ГСС) и тазобедренном суставе (ТБС) нижних конечностей. В каждое занятие были включены: 15 мин общей разминки (беговые и прыжковые упражнения); 20 мин динамического стретчинга в движении (выпады вперед и в стороны, наклоны туловищем, махи ногами во время ходьбы и другие); 20 мин динамического стретчинга на месте (выпады, наклоны туловищем, махи ногами и другие в статических положениях); 20 мин статического стретчинга (удержание максимальных амплитуд в течение 15–45 с в суставах конечностей в статических положениях); 5 мин восстановительных динамических упражнений. Тренировки проводил тренер, имеющий опыт развития гибкости у спортсменок художественной гимнастики.

Постуральную устойчивость оценивали по величине колебаний общего центра давления (ОЦД) в моноопорной стойке на неведущей ноге с открытыми (ОГ, 40 с) и закрытыми (ЗГ, 40 с) глазами на стабилоплатформе "*Neurocor Trast-M*" (Россия, частота дискретизации сигнала 500 Гц). Вторая нога была согнута в коленном суставе (около 100 град), руки были скрещены и прижаты к груди. В положении ОГ испытуемые смотрели на круг на расстоянии 2 м от платформы. Для анализа устойчивости позы использовали: 1) среднеквадратическое отклонение (или амплитуду) колебаний ОЦД в сагиттальной и фронтальной плоскости (*SD*-ОЦД-с и *SD*-ОЦД-ф в мм соответственно); 2) среднюю линейную скорость ОЦД в сагиттальной и фронтальной плоскости (*V*-ОЦД-с и *V*-ОЦД-ф в мм/с соответственно); 3) 95% площадь колебаний ОЦД (*S*-ОЦД, мм^2); 4) частоту спектра, составляющую 60% от общей мощности спектра в сагиттальной (60% *Pw*-ОЦД-с, Гц) и фронтальной (60% *Pw*-ОЦД-ф, Гц) плоскости, которая отражает смещение колебаний ОЦД в область низких или высоких частот.

Кинематический анализ моноопорной позы. Во время постуральных тестов синхронно с ОЦД определяли колебания углов в тазобедренном (ТБС), коленном (КС) и голеностопном (ГСС)

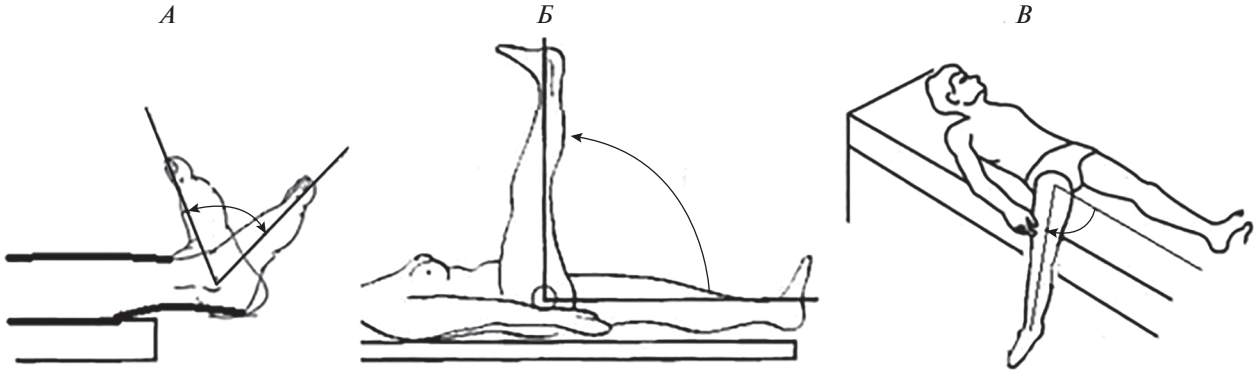

Рис. 1. Схема, представляющая движения, в которых определялась максимальная активная суставная подвижность опорной ноги.
А – амплитуда сгибания стопы в ГСС. *Б* – амплитуда сгибания в ТБС. *В* – амплитуда отведения в ТБС.

суставах опорной конечности с помощью четырех датчиков-гироскопов ("*Neurocor Trast-M*"), закрепленных эластичной лентой на тыльной стороне стопы, латеральных сторонах голени и бедра, а также на спине (*L4–L5*). Для анализа (программное обеспечение "*Neurocor Trast-M*") использовали показатели колебаний углов в ТБС, КС и ГСС опорной конечности в сагиттальной и фронтальной плоскости: 1) среднеквадратическое отклонение (или амплитуда) (*SD*-ТБС-с/ф, *SD*-ГСС-с/ф и *SD*-КС-с в град); 2) средняя угловая скорость колебаний суставных углов (*V*-ТБС-с/ф, *V*-ГСС-с/ф и *V*-КС-с в град/с); 3) частота спектра, составляющая 60% от общей мощности спектра в сагиттальной и фронтальной плоскости (60% *Pw*-ТБС-с/ф, 60% *Pw*-ГСС-с/ф, 60% *Pw*-КС-с в Гц), характеризующая смещение колебаний суставных углов в область низких или высоких частот.

Специфическую проприоцептивную чувствительность определяли как способность к активному воспроизведению угла наклона прямым вертикальным телом в голеностопном суставе. Тест состоял из 5 этапов: 1) 10 с вертикальная биопорная стойка с ЗГ на стабилоплатформе; 2) наклон прямым телом (руки прижаты по бокам к туловищу) путем сгибания в ГСС вперед до касания грудью ограничителя, расположенного на расстоянии 5 см от груди (2–3 с); 3) запоминание в течение 5 с согнутого в ГСС статической вертикальной позы с ЗГ – рабочая поза; 4) возврат в исходное вертикальное положение с ЗГ; 5) самостоятельное воспроизведение рабочей позы (5 с) по команде экспериментатора с возвращением в исходное вертикальное положение. Воспроизведение наклона телом выполняли трижды. Для оценки специфической проприоцептивной чувствительности определяли: абсолютную среднюю (за три попытки) ошибку воспроизведения отклонения ОЦД (в мм), абсолютную среднюю ошибку воспроизведения угла в ГСС и ТБС (в град).

Активную суставную подвижность в ТБС и ГСС одной опорной конечности регистрировали с помощью гониометрических датчиков-гироскопов в положении лежа испытуемого на кушетке. Определяли общую максимальную амплитуду (в градусах) суставной подвижности: 1) тыльного и подошвенного сгибания стопы в ГСС (рис. 1, *А*); 2) сгибания выпрямленной ноги в ТБС (рис. 1, *Б*); 3) отведения выпрямленной ноги в сторону в ТБС (рис. 1, *В*). Испытуемый выполнял трижды необходимое движение, для расчета отбирали максимальный результат. Перед тестом испытуемый выполнял 5 пробных целевых движений.

Статистика. Результаты представлены как средняя арифметическая (*M*) ± стандартное отклонение (Ст. откл.). Для всех показателей определяли степень изменения за экспериментальный период относительно исходного уровня (Δ, %). По данным критерия *Shapiro-Wilk* значительная часть показателей имела ненормальное распределение. Сравнительный анализ между группами выполняли с помощью критерия *Mann-Whitney*. Различия в показателях до и после экспериментального периода выполняли с помощью парного теста *Wilcoxon*. Корреляционный анализ проводили с изменениями показателей за экспериментальный период (Δ) с помощью ранговой корреляции *Spearman* (*r*). Расчеты выполняли в программе *Statistica v* 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффект стретчинг-тренировки на максимальную активную подвижность в суставах опорной конечности. До тренировки в группе "Стретчинг" была повышена подвижность в ТБС в тесте сгибания ноги (116 ± 15 и 94 ± 15 град в группах "Стрет-

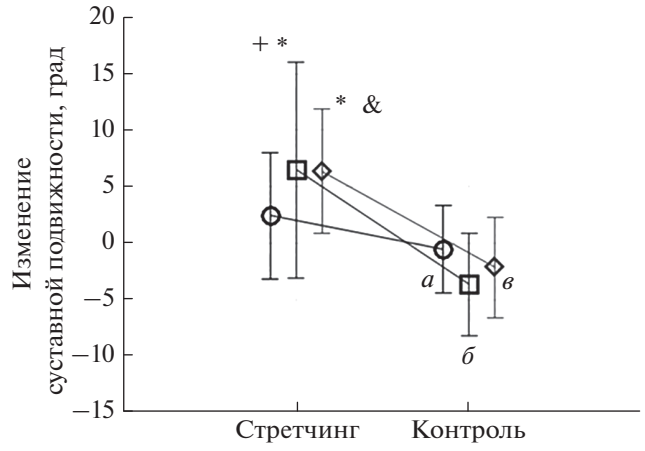

Рис. 2. Изменение активной суставной подвижности (в град) за период тренировки в группах “Стретчинг” и “Контроль” ($M \pm 95\%$ Дов. инт).
а – сгибание в ГСС, *б* – сгибание в ТБС, *в* – отведение в ТБС. * – $p < 0.05$ между группами “Стретчинг” и “Контроль”. + – $p = 0.069$ и & – $p = 0.012$ по сравнению с исходным уровнем в группе “Стретчинг”.

чинг” и “Контроль” соответственно, $p < 0.01$), в других тестах группы не различались.

В результате тренировки в группе “Стретчинг” увеличилась активная подвижность в ТБС: на 6.5 град ($p = 0.069$) в сгибании и на 6.4 град ($p = 0.012$) в отведении ноги, что отличалось от изменений в контроле ($p = 0.039$ и $p = 0.014$ соответственно, рис. 2), однако изменения подвижности в ГСС были не существенны ($p = 0.35$ между Δ в группах).

Эффект тренировки на стабилографические показатели устойчивости одноопорной позы. До и после тренировки группы существенно не отличались по *V*-ОЦД (все $p > 0.1$) во всех тестах. Однако в стойке с ОГ выявлена тенденция к меньшей постуральной устойчивости по *S*-ОЦД и *SD*-ОЦД-с/ф в группе “Стретчинг” ($p < 0.09$ между группами, табл. 1).

Под влиянием тренировки в стойке с ОГ произошло существенное снижение *S*-ОЦД ($p = 0.024$), *SD*-ОЦД-с ($p < 0.01$) и повышение 60% *Pw*-ОЦД-с ($p < 0.09$), по сравнению с исходным уровнем. Также, изменения показателей: Δ*S*-ОЦД ($p = 0.041$), Δ*SD*-ОЦД-с ($p = 0.021$) и Δ60% *Pw*-ОЦД-с ($p = 0.041$) были отличны от изменений в контроле (табл. 1). В стойке с ЗГ улучшились показатели *SD*-ОЦД-с ($p < 0.01$) и *S*-ОЦД ($p < 0.05$), однако динамика этих показателей в группах была схожей. Таким образом, повышение устойчивости моноопорной позы произошло только в стойке с ОГ.

Повышение активной подвижности в ТБС (и в отведении, и в сгибании) не коррелировало с улучшением, т.е. с Δ*S*-ОЦД и Δ*SD*-ОЦД-с в тестах с ОГ и ЗГ. Однако повышение амплитуды сгибания ноги в ТБС коррелировало с Δ60% *Pw*-ОЦД-с ($r = 0.477$, $p < 0.05$) и Δ60% *Pw*-ОЦД-ф ($r = 0.325$, $p < 0.1$) в стойке с ОГ, но не в стойке с ЗГ. То есть повышение частоты колебаний ОЦД в результате тренировки коррелировало с увеличением суставной подвижности в ТБС.

Эффект тренировки на кинематические показатели (колебания суставных углов) устойчивости одноопорной позы. До тренировки группа “Стретчинг” отличалась немного повышенной *V*-ТБС-ф ($p = 0.076$) в стойке с ОГ (табл. 2).

Эффект тренировки проявился в снижении амплитуды колебаний углов в ТБС по фронтали (*SD*-ТБС-ф) в стойке с ОГ (–24.8%, $p = 0.008$ по сравнению с исходным уровнем) и это изменение отличалось от контрольных величин ($p = 0.043$, табл. 2). В тесте с ЗГ наблюдалось снижение *SD*-ТБС-с ($p = 0.054$) и *SD*-ТБС-ф ($p = 0.064$) и *V*-ТБС-ф ($p = 0.055$), однако схожая динамика была в контроле, и межгрупповых различий в динамике не выявлено.

Корреляция изменений суставной подвижности, стабилографических и кинематических показателей в результате тренировки. Δ*SD*-ТБС-ф коррелировало с Δ*SD*-ОЦД-с ($r = 0.44$, $p < 0.05$), *S*-ОЦД ($r = 0.48$, $p < 0.01$) и Δ*V*-ОЦД-с ($r = 0.44$, $p < 0.01$) в стойке с ОГ. Кроме того, только увеличение суставной подвижности ТБС (сгибание ТБС) коррелировало с уменьшением амплитуды колебаний в ТБС ($r = –0.43$; $p = 0.022$), а также с увеличением частоты колебаний в ТБС по фронтали (Δ60% *Pw*-ТБС-ф, $r = 0.34$, $p = 0.08$) в стойке с ОГ. Изменение активной максимальной суставной подвижности в ГСС коррелировало с Δ*SD*-ТБС-ф ($r = –0.37$, $p = 0.050$).

Колебания углов в КС. До тренировки отмечалась тенденция к повышенной *SD*-КС-с ($p = 0.056$) и *V*-КС ($p = 0.022$) в группе “Стретчинг” по сравнению с группой “Контроль”, указывая на сниженную постуральную устойчивость группы “Стретчинг” за счет повышенной амплитуды и особенно скорости движений в коленном суставе.

Тренировка не вызвала существенных изменений амплитуды или скорости колебаний углов в КС в тесте ОГ и ЗГ. Однако были отмечены межгрупповые различия в динамике: Δ*SD*-КС-с ($p = 0.023$) и Δ*V*-КС-с ($p = 0.020$) в стойке с ОГ (табл. 2).

Корреляция изменений колебаний углов в КС с изменением колебаний ОЦД. Хотя Δ*SD*-КС-с в стойке с ОГ коррелировало с колебаниями ОЦД в тесте с ОГ: Δ*SD*-ОЦД-с ($r = 0.59$; $p < 0.001$), Δ*SD*-ОЦД-ф ($r = 0.55$; $p < 0.01$), Δ*V*-ОЦД-с ($r = 0.44$; $p = 0.018$) и Δ*S*-ОЦД ($r = 0.59$; $p < 0.01$), но, поскольку достоверного снижения *SD* и *V* в КС не было, то снижение амплитуды колебаний КС после стретчинг-тренировки не объясняло позитив-

Таблица 1. Эффект стретчинг-тренировки на стабилографические показатели в группах ($M \pm$ Ст. откл.)

Показатели	Стретчинг ($n = 14$)	Контроль ($n = 14$)	p
Открытые глаза			
SD-ОЦД-с (до), мм	7.5 ± 2.4	6.2 ± 1.8	0.077
SD-ОЦД-с (после), мм	5.3 ± 0.8**	6.2 ± 1.6	0.183
Δ*SD*-ОЦД-с, %	−24.8 ± 21.1	8.7 ± 46.6	**0.021**
SD-ОЦД-ф (до), мм	4.6 ± 1.3	3.9 ± 0.7	0.064
SD-ОЦД-ф (после), мм	4.4 ± 0.7	4.3 ± 1.0	0.597
Δ*SD*-ОЦД-ф, %	−0.6 ± 20.8	12.1 ± 28.0	0.323
S-ОЦД (до), мм^2	412.9 ± 295.9	269.0 ± 88.2	0.093
S-ОЦД (после), мм^2	258.3 ± 70.6*	317.6 ± 156.0	0.476
Δ*S*-ОЦД, %	−26.3 ± 27.6	31.0 ± 80.6	**0.041**
V-ОЦД-ф (до), мм/с	20.0 ± 5.8	18.9 ± 5.7	0.836
V-ОЦД-ф (после), мм/с	21.7 ± 5.0	19.9 ± 4.3	0.260
Δ*V*-ОЦД-ф, %	12.0 ± 22.3	9.3 ± 24.3	0.476
V-ОЦД-с (до), мм/с	19.7 ± 7.0	18.3 ± 6.2	0.765
V-ОЦД-с (после), мм/с	18.7 ± 5.8	18.6 ± 4.5	0.730
Δ*V*-ОЦД-с, %	−2.1 ± 18.8	5.4 ± 22.4	0.395
60%*Pw*-ОЦД-с (до), Гц	0.16 ± 0.12	0.25 ± 0.21	0.124
60%*Pw*-ОЦД-с (после), Гц	0.24 ± 0.13^	0.20 ± 0.14	0.232
Δ60%*Pw*-ОЦД-с, %	106.3 ± 176.1	−0.1 ± 55.5	**0.041**
60%*Pw*-ОЦД-ф (до), Гц	0.41 ± 0.16	0.52 ± 0.21	0.183
60%*Pw*-ОЦД-ф (после), Гц	0.53 ± 0.14	0.55 ± 0.24	0.927
Δ60%*Pw*-ОЦД-ф, %	63.1 ± 110.7	19.7 ± 64.1	0.358
Закрытые глаза			
SD-ОЦД-с (до), мм	10.8 ± 2.8	9.7 ± 2.5	0.190
SD-ОЦД-с (после), мм	8.9 ± 1.9**	8.6 ± 2.7^	0.613
Δ*SD*-ОЦД-с, %	−12.5 ± 29.7	−11.9 ± 18.2	0.597
SD-ОЦД-ф (до), мм	8.9 ± 1.9	9.9 ± 4.3	0.945
SD-ОЦД-ф (после), мм	8.0 ± 1.0	7.8 ± 1.9**	0.346
Δ*SD*-ОЦД-ф, %	−6.3 ± 19.9	−15.8 ± 19.6	0.206
S-ОЦД (до), мм^2	1110.4 ± 448.0	1115.1 ± 881.2	0.421
S-ОЦД (после), мм^2	822.4 ± 249.1*	782.5 ± 432.1*	0.421
Δ*S*-ОЦД, %	−12.8 ± 47.4	−20.0 ± 29.6	0.662
V-ОЦД-ф (до), мм/с	41.7 ± 9.0	40.7 ± 10.9	0.836
V-ОЦД-ф (после), мм/с	41.8 ± 9.0	40.3 ± 9.6	0.597
Δ*V*-ОЦД-ф, %	1.6 ± 16.1	0.8 ± 14.0	0.982
V-ОЦД-с (до), мм/с	42.5 ± 12.3	44.8 ± 15.0	0.836
V-ОЦД-с (после), мм/с	39.6 ± 11.2	40.8 ± 17.1	0.597
Δ*V*-ОЦД-с, %	−5.6 ± 18.0	−8.3 ± 23.8	0.662
60%*Pw*-ОЦД-с (до), Гц	0.38 ± 0.16	0.44 ± 0.13	0.223
60%*Pw*-ОЦД-с (после), Гц	0.40 ± 0.09	0.46 ± 0.19	0.854
Δ60%*Pw*-ОЦД-с, %	37.9 ± 104.4	15.9 ± 68.7	0.597
60%*Pw*-ОЦД-ф (до), Гц	0.52 ± 0.25	0.55 ± 0.28	0.408
60%*Pw*-ОЦД-ф (после), Гц	0.61 ± 0.20	0.67 ± 0.26	0.613
Δ60%*Pw*-ОЦД-ф, %	30.6 ± 49.8	47.9 ± 99.8	0.854

Примечание: p – различия между группами, ^/*/** – $p < 0.1/0.05/0.01$ – различия между до и после стретчинг-тренировки. Δ – изменение за период тренировки в %. Жирный шрифт – существенные отличия, $p < 0.05$.

Таблица 2. Эффект стретчинг-тренировки на кинематические показатели устойчивости одноопорной позы ($M \pm$ Ст. откл.)

Показатели	Стретчинг ($n = 14$)	Контроль ($n = 14$)	p
Открытые глаза (ОГ)			
ТБС-ОГ			
SD-ТБС-с (до), град	0.62 ± 0.31	0.45 ± 1.26	0.35
SD-ТБС-с (после), град	0.51 ± 0.24	0.50 ± 2.27	0.36
Δ*SD*-ТБС-с, %	17.4 ± 93.9	44.1 ± 102.7	0.479
SD-ТБС-ф (до), град	0.82 ± 0.25	0.54 ± 7.45	0.70
SD-ТБС-ф (после), град	0.44 ± 0.44**	0.62 ± 7.84	0.16
Δ*SD*-ТБС-ф, %	−24.8 ± 98.1	30.1 ± 48.5	**0.043**
V-ТБС-ф (до), град/с	1.64 ± 0.43	1.23 ± 2.53	0.076
V-ТБС-ф (после), град/с	1.60 ± 0.52	1.40 ± 2.28	0.78
Δ*V*-ТБС-ф, %	1.7 ± 36.9	17.4 ± 44.9	0.319
V-ТБС-с (до), град/с	1.88 ± 0.75	1.54 ± 1.16	0.228
V-ТБС-с (после), град/с	2.47 ± 0.93	1.92 ± 3.18	0.279
Δ*V*-ТБС-с, %	33.6 ± 43.4	27.6 ± 79.7	0.803
60%*Pw*-ТБС-с (до), Гц	0.10 ± 0.06	0.10 ± 0.06	0.981
60%*Pw*-ТБС-с (после), Гц	0.30 ± 0.06	0.10 ± 0.05	0.254
Δ60%*Pw*-ТБС-с, %	131.8 ± 261.1	33.0 ± 80.5	0.175
60%*Pw*-ТБС-ф (до), Гц	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.09	0.794
60%*Pw*-ТБС-ф (после), Гц	0.12 ± 0.04	0.13 ± 0.06	0.605
Δ60%*Pw*-ТБС-ф, %	56.4 ± 94.1	53.8 ± 55.7	0.931
КС-ОГ			
SD-КС-с (до), град	1.13 ± 0.74	0.64 ± 0.54	0.056
SD-КС-с (после), град	0.79 ± 0.41	1.06^ ± 0.76	0.265
Δ*SD*-КС-с, %	−45.6 ± 157.9	49.8 ± 170.9	**0.023**
V-КС-с (до), град/с	2.92 ± 1.70	1.7 ± 0.68	**0.022**
V-КС-с (после), град/с	2.47 ± 1.35	2.1^ ± 0.78	0.431
Δ*V*-КС-с, %	−4.0 ± 42.3	29.4 ± 25.3	**0.020**
60%*Pw*-КС-с (до), Гц	0.10 ± 0.11	0.13 ± 0.07	0.356
60%*Pw*-КС-с (после), Гц	0.12 ± 0.07	0.13 ± 0.08	0.807
Δ60%*Pw*-КС-с, %	81.7 ± 134.1	20.7 ± 109.8	0.135
ГСС-ОГ			
SD-ГСС-с (до), град	1.08 ± 0.51	0.72 ± 0.31	**0.032**
SD-ГСС-с (после), град	0.67 ± 0.23**	0.91^ ± 0.47	0.110
Δ*SD*-ГСС-с, %	−33.7 ± 13.2	37.0 ± 63.0	**0.001**
SD-ГСС-ф (до), град	1.58 ± 0.71	1.22 ± 0.49	0.124
SD-ГСС-ф (после), град	1.33 ± 0.51	1.71^ ± 0.96	0.221
Δ*SD*-ГСС-ф, %	−0.7 ± 57.4	51.0 ± 91.5	0.099
V-ГСС-ф (до), град/с	5.19 ± 2.36	5.02 ± 2.67	0.866
V-ГСС-ф (после), град/с	6.14 ± 3.19	6.09 ± 2.38	0.961
Δ*V*-ГСС-ф, %	24.5 ± 52.5	40.2 ± 68.3	0.507
V-ГСС-с (до), град/с	2.82 ± 1.12	2.05 ± 0.72	0.085
V-ГСС-с (после), град/с	2.65 ± 1.12	2.36^ ± 0.91	0.464
Δ*V*-ГСС-с, %	−4.1 ± 25.4	18.2 ± 32.0	0.088
60%*Pw*-ГСС-с (до), Гц	0.14 ± 0.08	0.22 ± 0.13	**0.043**
60%*Pw*-ГСС-с (после), Гц	0.21 ± 0.09*	0.18 ± 0.10	0.394
Δ60%*Pw*-ГСС-с, %	107.9 ± 161.3	0.5 ± 78.2	**0.018**
60%*Pw*-ГСС-ф (до), Гц	0.31 ± 0.17	0.40 ± 0.20	0.213
60%*Pw*-ГСС-ф (после), Гц	0.50 ± 0.24*	0.43 ± 0.28	0.462
Δ60%*Pw*-ГСС-ф, %	104.6 ± 169.1	43.9 ± 158.1	**0.030**

Таблица 2. Окончание

Показатели	Стретчинг ($n = 14$)	Контроль ($n = 14$)	p
Закрытые глаза (ЗГ)			
ТБС-ЗГ			
SD-ТБС-с (до), град	1.69 ± 1.55	1.47 ± 1.14	0.865
SD-ТБС-с (после), град	1.06 ± 0.91^	1.17 ± 0.82	0.447
Δ*SD*-ТБС-с, %	−17.9 ± 70.3	−1.0 ± 42.3	0.139
SD-ТБС-ф (до), град	1.74 ± 1.62	2.13 ± 1.43	0.308
SD-ТБС-ф (после), град	1.11 ± 0.58^	2.12 ± 1.83	0.394
Δ*SD*-ТБС-ф, %	−14.8 ± 41.7	7.4 ± 90.5	0.942
V-ТБС-ф (до), град/с	5.73 ± 7.09	4.49 ± 2.94	0.790
V-ТБС-ф (после), град/с	3.64 ± 1.61^	4.39 ± 2.97	0.580
Δ*V*-ТБС-ф, %	−10.9 ± 42.5	0.3 ± 44.3	0.482
V-ТБС-с (до), град/с	6.26 ± 6.59	4.28 ± 2.22	0.467
V-ТБС-с (после), град/с	5.26 ± 3.64	4.18 ± 2.82	0.519
Δ*V*-ТБС-с, %	1.2 ± 57.8	−2.5 ± 42.5	0.790
60%*Pw*-ТБС-с (до), Гц	0.12 ± 0.07	0.16 ± 0.10	0.244
60%*Pw*-ТБС-с (после), Гц	0.40 ± 0.89	0.12 ± 0.07	0.447
Δ60%*Pw*-ТБС-с, %	351.7 ± 894.0	−7.6 ± 54.2	0.275
60%*Pw*-ТБС-ф (до), Гц	0.16 ± 0.09	0.23 ± 0.13	0.216
60%*Pw*-ТБС-ф (после), Гц	0.20 ± 0.12	0.16 ± 0.07	0.420
Δ60%*Pw*-ТБС-ф, %	87.7 ± 181.4	−2.9 ± 64.1	0.091
КС-ЗГ			
SD-КС-с (до), град	1.81 ± 1.45	1.75 ± 1.20	0.892
SD-КС-с (после), град	1.29 ± 0.64	1.76 ± 1.72	0.341
Δ*SD*-КС-с, %	−1.4 ± 58	23.5 ± 101	0.696
V-КС-с (до), град/с	6.12 ± 3.52	5.0 ± 2.02	0.292
V-КС-с (после), град/с	5.60 ± 3.52	4.7 ± 1.62	0.405
Δ*V*-КС-с, %	−5.7 ± 30	1.7 ± 34	0.505
60%*Pw*-КС-с (до), Гц	0.21 ± 0.23	0.19 ± 0.11	0.796
60%*Pw*-КС-с (после), Гц	0.21 ± 0.16	0.15 ± 0.12	0.262
Δ60%*Pw*-КС-с, %	57.9 ± 131.8	18.4 ± 133.5	0.190
ГСС-ЗГ			
SD-ГСС-с (до), град	2.08 ± 2.16	1.38 ± 0.61	0.253
SD-ГСС-с (после), град	1.29 ± 0.49^	1.64 ± 0.87	0.201
Δ*SD*-ГСС-с, %	−19.8 ± 48.4	33.2 ± 78.5	0.129
SD-ГСС-ф (до), град	4.36 ± 2.80	3.65 ± 1.60	0.418
SD-ГСС-ф (после), град	3.32 ± 1.13^	3.66 ± 1.49	0.507
Δ*SD*-ГСС-ф, %	−16.3 ± 41.9	9.3 ± 63.6	0.423
V-ГСС-ф (до), град/с	16.10 ± 10.49	14.39 ± 6.96	0.619
V-ГСС-ф (после), град/с	15.17 ± 6.18	15.46 ± 5.94	0.901
Δ*V*-ГСС-ф, %	−3.3 ± 42.7	19.0 ± 51.2	0.639
V-ГСС-с (до), град/с	7.57 ± 8.37	4.98 ± 1.79	0.269
V-ГСС-с (после), град/с	5.78 ± 2.76	6.03 ± 3.05	0.826
Δ*V*-ГСС-с, %	−12.3 ± 46.9	30.8 ± 73.8	0.280
60%*Pw*-ГСС-с (до), Гц	0.32 ± 0.30	0.31 ± 0.17	0.897
60%*Pw*-ГСС-с (после), Гц	0.39 ± 0.37	0.29 ± 0.19	0.360
Δ60%*Pw*-ГСС-с, %	77.9 ± 149.6	16.3 ± 73.6	0.182
60%*Pw*-ГСС-ф (до), Гц	0.46 ± 0.25	0.53 ± 0.27	0.506
60%*Pw*-ГСС-ф (после), Гц	0.54 ± 0.23	0.54 ± 0.25	0.984
Δ60%*Pw*-ГСС-ф, %	25.9 ± 34.4	15.8 ± 54.4	0.562

Примечание: обозначения см. табл. 1.

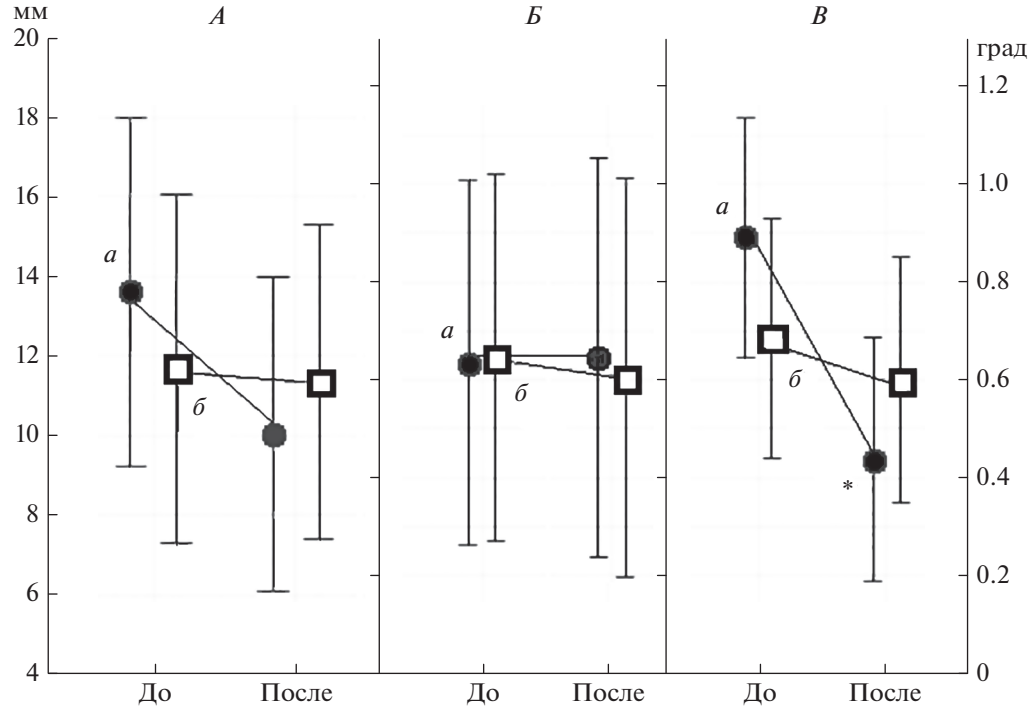

Рис. 3. Изменение специфической проприоцептивной чувствительности в тесте с наклоном туловища за период тренировки в группах “Стретчинг” и “Контроль” ($M \pm 95\%$ Дов. инт.).
А – ошибка воспроизведения ОЦД (в мм), *Б* – ошибка воспроизведения угла в ТБС (в град), *В* – ошибка воспроизведения угла в ГСС (в град). *а* – группа “Стретчинг”, *б* – группа “Контроль”. * – $p < 0.05$ по сравнению с исходным уровнем до тренировки в ГСС.

ные сдвиги в постуральной устойчивости в группе “Стретчинг”.

Колебания углов в ГСС. До тренировки в группе “Стретчинг” в тесте с ОГ отмечались повышенные величины *SD*-ГСС-с ($p = 0.032$, табл. 2), *V*-ГСС-с ($p = 0.085$) и сниженные – *F*60-ГСС-с ($p = 0.043$) по сравнению с контролем, указывая на меньшую стабильность в ГСС в стойке с ОГ.

После тренировки выявлено существенное снижение *SD*-ГСС-с (–33.7%, $p < 0.01$) и увеличение 60% *Pw*-ГСС по сагиттали (107.9%, $p < 0.05$) и фронтали (104.6%, $p < 0.05$) в тесте с ОГ. Также отмечались тенденции к снижению *SD*-ГСС-ф и *SD*-ГСС-с (оба $p < 0.1$) в стойке с ЗГ.

Корреляции изменений в колебаниях в ГСС с изменениями колебаний ОЦД. Изменение Δ*SD*-ГСС-с в тесте с ОГ коррелировало с Δ*SD*-ОЦД-с ($r = 0.53$; $p < 0.01$), Δ*SD*-ОЦД-ф ($r = 0.39$; $p = 0.042$), Δ*S*-ОЦД ($r = 0.57$; $p < 0.01$) и отрицательно – с Δ*F*60-ОЦД-с ($r = -0.41$; $p = 0.035$). Также Δ*SD*-ГСС-ф коррелировало с Δ*SD*-ОЦД-ф ($r = 0.6$; $p = 0.015$). Δ*F*60-ГСС-с коррелировало только с Δ*F*60-ОЦД ($r = 0.52$; $p = 0.006$).

Корреляция изменений суставной подвижности с изменениями колебаний в ГСС. Увеличение суставной подвижности в ТБС в результате тренировки не коррелировало с изменениями колебаний углов в ГСС. Единственная корреляция отмечалась между изменениями подвижности в ГСС и Δ*SD*-ГСС-ф в стойке с ОГ: $r = -0.39$; $p < 0.05$.

Эффект тренировки на специфическую проприоцептивную чувствительность. Группы не отличались до и после тренировки по величине ошибки воспроизведения ОЦД и углов в ТБС и ГСС (рис. 3). В результате тренировки в группе “Стретчинг” достоверно уменьшилась ошибка воспроизведения ГСС ($p < 0.05$), однако это изменение не отличалось от динамики в контроле. Корреляционный анализ показал, что уменьшение ошибки воспроизведения наклона тела в ГСС не коррелировало с выявленными изменениями стабилографических показателей *в стойке с ОГ*. Однако изменение ΔОшибка-ОЦД в тесте с воспроизведением наклона туловища коррелировало с изменениями стабилографических показателей *в стойке с ЗГ*: Δ*SD*-ОЦД-с ($r = 0.41$; $p < 0.05$) и Δ*V*-ОЦД-с ($r = 0.59$; $p < 0.01$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее важными результатами работы являются следующие: 1) повышение максимальной подвижности в ТБС под влиянием стретчинг-тренировки нижних конечностей сопровождалось

небольшим, но существенным повышением устойчивости моноопорной позы *в сагиттальной плоскости* и только в условиях ОГ; 2) стретчинг-тренировка не вызывала повышения специфической проприоцептивной чувствительности в тесте на воспроизведение угла наклона вертикальной позы, а изменение проприоцептивной чувствительности не было связано с улучшением постуральной устойчивости в моноопорной позе с ОГ; 3) *улучшение сагиттальной устойчивости* моноопорной позы с ОГ не коррелировало с ростом подвижности в ТБС, но было связано с уменьшением амплитуды колебаний в ТБС *во фронтальной плоскости* в постуральном тесте с ОГ и с уменьшением амплитуды колебаний в ГСС *в сагиттальной плоскости*.

Влияние стретчинг-тренировок на постуральную устойчивость по данным литературы противоречиво и мало изучено. С одной стороны, в срезовых исследованиях у спортсменов с наивысшей степенью суставной подвижностив ГСС – танцоров балета – показана повышенная способность к сохранению баланса в моноопорной позе, особенно в более сложных условиях, при закрытых глазах [14] и более эффективная регуляция позы при удалении зрительной информации, что может быть обусловлено активным использованием проприоцептивной информации [15]. Однако другие авторы, напротив, отмечали снижение устойчивости позы у профессиональных танцоров балета по сравнению с борцами-дзюдоистами [16] или не спортсменами, особенно в стойке с закрытыми глазами [17].

Наши результаты указывают на повышение постуральной устойчивости в моноопорной стойке с ОГ в результате 10-недельной стретчинг-тренировки. Работ, посвященных изучению постуральных эффектов хронических тренировок на растяжку, немного, значительно больше исследований острых эффектов стретчинга [7, 11]. В этих работах показаны как негативные эффекты длительной растяжки постуральных мышц на статическую устойчивость позы, измеренную стабилометром [11, 12, 18], так и позитивные, но после умеренной и динамической растяжки на динамическую устойчивость [7, 8]. Установлено что, острый, но умеренный по интенсивности стретчинг постуральных мышц ног вокруг ТБС и ГСС вызывает повышение способности к динамическому постуральному балансу в тесте на сохранение стабильного положения подвижной опоры [7, 8]. Кроме того, улучшение статического баланса было отмечено после острой прерывистой, но не длительной статической растяжки [19]. Негативные острые эффекты интенсивного стретчинга в постуральной регуляции могут быть обусловлены снижением проприоцептивной чувствительности [10], торможением центральной двигательной команды из ЦНС на α-мотонейроны на уровне спинного мозга в результате десенситизации мышечных веретун [9] и избытком длины мышц вследствие ползучести [20].

Однако эффект хронической тренировки может отличаться от острых эффектов стретчинга. Изучение прямого эффекта стретчинг-тренировки на баланс пожилых лиц выявило снижение амплитуды и скорости колебаний ОЦД в стойке с ОГ и более выражено в стойке с ЗГ после четырех месяцев тренировок на растяжку [13]. Однако эти позитивные изменения не отличались от эффектов силовой тренировки. Авторы связали рост постуральной устойчивости после стретчинг-тренировки с увеличением суставной подвижности, динамику которой они не регистрировали [13].

В нашей работе повышение устойчивости моноопорной позы после стретчинг-тренировки может быть связано со следующими факторами: а) повышением суставной подвижности, б) увеличением упругости и/или проприоцептивной чувствительности сухожильно-мышечного аппарата конечностей, в) стабилизацией тазобедренного сустава.

Суставная подвижность и постуральный баланс. Хотя тренировка была направлена на повышение подвижности во всех суставах опорной ноги, но существенные изменения произошли только в сгибании (6.5 град, $p = 0.069$) и отведении (6.4 град, $p = 0.012$) выпрямленной конечности в ТБС. Однако эти изменения в подвижности ТБС не коррелировали с уменьшением амплитуды и скорости колебаний ОЦД. Следовательно, повышение растяжимости в ТБС не оказывало прямого влияния на постуральную устойчивость в сагиттальной плоскости. Этот результат согласуется с данными корреляционных исследований, которые показали отсутствие существенных связей между суставной подвижностью в ГСС [21–23] и в ТБС [23] и стабилографическими показателями устойчивости моноопорной позы у молодых здоровых испытуемых.

Также, наши результаты показывают, что увеличение подвижности в ГСС (не существенное в обеих группах за период тренировки) было связано с уменьшением *V*-ОЦД-с после периода тренировки ($r = -0.43$; $p < 0.05$), что указывает на позитивное влияние роста подвижности стопы в ГСС в повышении постуральной устойчивости. Эти данные противоречат работе [24], в которой установлено отрицательное влияние высокой подошвенной подвижности в ГСС на устойчивость биопорной вертикальной позы: между *V*-ОЦД с ОГ или ЗГ и амплитудой активного и пассивного подошвенного сгибания стопы установлены положительные корреляции. Авторы предположили, что повышенная растяжимость сухожилий и мышц передней стороны голени (роста подошвенного сгибание стопы) снижает статическую

устойчивость позы, как следствие ослабления структурной стабильности ГСС. В целом, можно полагать, что повышение суставной подвижности в ТБС оказывало опосредованное влияние на постуральную регуляцию.

Проприоцептивная чувствительность и постуральный баланс. Один из факторов, который может связывать суставную подвижность с постуральной регуляцией – это проприоцептивная чувствительность. Многие исследователи полагают, что повышение постуральной устойчивости у спортсменов [15, 16], или под влиянием острого стретчинга [7, 8], или разных тренировочных программ, обусловлено ростом эффективности использования проприоцептивной информации для постуральной регуляции. В нашей работе не было выявлено отличий в динамике воспроизведения наклона вертикальной позы между группами: изменения ошибок воспроизведения положения ОЦД, а также суставных углов в ТБС и ГСС за период тренировки были одинаковы. Также не выявлено более существенного снижения *V*-ОЦД и *SD*-ОЦД в тесте с ЗГ, в котором большое значение имеет сенсомоторная и вестибулярная чувствительность. Следовательно, стретчинг-тренировка не вызвала существенного улучшения проприоцептивной чувствительности в специфическом постуральном тесте, и этот фактор не оказывал значительного влияния на выявленное улучшение постурального баланса. Этот вывод согласуется с литературными данными об отсутствии существенной связи неспецифической проприоцептивной чувствительности ГСС с устойчивостью моноопорной позы [22, 25], но при большей роли пассивной жесткости ГСС [22]. Вместе с тем, не стоит исключать локального (или системного) улучшения проприоцептивной чувствительности в сухожильно-мышечном аппарате ТБС, в котором произошло повышение подвижности. Хотя острый стретчинг как правило вызывает нарушение проприоцептивной чувствительности растягиваемых мышц [10, 26] за счет снижения афферентации от механорецепторов. Однако хронические тренировки могут вызывать улучшение чувствительности мышечных веретен или сухожильных рецепторов Гольджи и механорецепторов связок и фасций, связанное с уменьшением жесткости мышечных волокон [3], повышением упругости и гибкость сухожилий [27] и перестройкой высших нейрональных механизмов проприоцепции, что гипотетически положительно отразится на активности механорецепторов после тренировки. Показано, что более высокая пассивная суставная жесткость ассоциируется с более высокой проприоцептивной точностью голеностопа, по меньшей мере, у пациентов с функциональной нестабильностью лодыжки [28]. Однако данная работа скорее противоречит нашему предположению, чем подтверждает, так как наша тренировка была направлена на снижение пассивной суставной жесткости, которая в соответствии с работой [28] должна снизить проприоцептивную точность и постуральное равновесие.

Сухожильно-мышечная упругость и баланс. Известно, что стретчинг-тренировка снижает пассивную общую сухожильно-мышечную жесткость, как способность сопротивляться и сохранять форму в ответ на растяжение, за счет роста растяжимости мышечных фасций, мало изменяет сухожильную жесткость и увеличивает сухожильную упругость [27, 29], как способность восстанавливать свою форму после удаления растяжения. Эти эффекты стретчинг-тренировки могут лежать в основе изменения регуляции постурального равновесия. Действительно, с одной стороны показано, что повышение суставной жесткости может увеличить статическую устойчивость позы за счет повышения скорости мышечных сокращений и снижения латентного периода постуральных коррекций [30]. Уменьшение пассивной жесткости голеностопных суставов, например, после острого стретчинга, ведет к падению постуральной устойчивости [12, 18], а сниженная жесткость тыльных сгибателей стопы (мышц передней поверхности голени) коррелирует с повышением колебаний ОЦД [22]. Рост подвижности в ТБС скорее ассоциируется со снижением суставной жесткости, что должно увеличить колебания позы [12, 31], однако мы выявили обратное. Возможно, позитивный эффект стретчинг-тренировки обусловлен, в большей мере, повышением упругости сухожильного аппарата тренируемых мышц, т.е. способности сухожилий возвращаться в исходное положение после растяжения. Действительно показано, что тренировка на растяжку снижает тиксотропию сухожилий, т.е. сухожилия быстрее и с меньшей потерей энергии восстанавливают исходную длину после удаления растягивающей силы [27]. Повышение упругости сухожилий и, возможно, мышечных фасций, может оказывать позитивное влияние на передачу усилий для постуральных коррекций, поскольку более упругие сухожилия всегда находятся в натянутом состоянии и обеспечивают своевременную передачу усилий мышц на кости, а также высокую чувствительность сухожильных механорецепторов. У нас не было возможности к измерению сухожильно-мышечной жесткости и упругости, поэтому данное предположение требует дальнейших исследований. Кроме эффектов на жесткость суставов, стретчинг-тренировка может уменьшить силу сцепления между разными мышечными волокнами и пучками, т.е. “слипание” мышечных волокон [20], что теоретически увеличит эффективность постуральных коррекций.

Стабилизация тазобедренного сустава и постуральный баланс. Важным фактором, по нашим

данным, повышающим постуральную устойчивость в моноопорной стойке, была стабилизация тазобедренного сустава. Анализ колебания в ТБС, КС и ГСС в стойке с ОГ показал, что после стретчинг-тренировки произошло уменьшение амплитуды колебаний углов в ТБС по фронтали, а также в ГСС во время постурального теста с ОГ. Причем Δ*SD*-ТБС-ф и Δ*SD*-ГСС-с коррелировали между собой ($r = 0.46$; $p < 0.05$), а также с Δ*SD*-ОЦД-с ($r = 0.44$, $p < 0.05$ для Δ*SD*-ТБС-ф и $r = 0.53$; $p < 0.01$ для Δ*SD*-ГСС-с) в тесте с ОГ. Следовательно, снижение колебаний ОЦД-с было связано с уменьшением колебаний ТБС-ф. Эти результаты позволяют предположить, что стретчинг-тренировка вызывала увеличение суставной подвижности, главным образом, в ТБС (в сгибании – меньше, в отведении – больше), что было связано с уменьшением амплитуды фронтальных колебаний в ТБС во время моноопорной стойки. В свою очередь, уменьшение фронтальных колебаний в ТБС, вероятно, вызывало уменьшение амплитуды колебаний в ГСС по сагиттали, что способствовало снижению амплитуды колебаний ОЦД в сагиттальной плоскости. Хотя считается, что в регуляции позы, особенно в сагиттальной плоскости, большее значение имеет ГСС и все тело совершает маятникообразные движения в ГСС [31], но в моноопорной стойке вклад ТБС значительно возрастает и колебания в ТБС значительно влияют на постуральную устойчивость позы [31, 32]. Следовательно, фронтальная стабилизация ТБС после тренировки способствовала снижению колебаний в ГСС и осцилляций ОЦД в сагиттальной плоскости. Тесную взаимосвязь фронтальной и сагиттальной устойчивости показывали и другие авторы [31, 32].

Например, показано, что контралатеральная изокинетическая тренировка мышц бедра одной ноги [33] улучшала одновременно и сагиттальную и фронтальную моноопорную устойчивость, указывая на сопряжение постуральных колебаний ОЦД в разных плоскостях. Это обусловлено сильными межсуставными взаимовлияниями в регуляции вертикальной позы [34].

Однако остается не ясно, почему фронтальная стабильность в ТБС вызывала более выраженное снижение *SD*-ГСС и *SD*-ОЦД по сагиттали, но не во фронтальной плоскости. Причины стабилизации ТБС могут быть связаны с ростом упругости сухожилий и, возможно, фасций тренированных мышц вокруг ТБС, что ранее уже обсуждалось.

Другой существенной особенностью повышения эффективности постуральной регуляции, в результате стретчинг-тренировки, было увеличение частот колебаний ОЦД-с (106.3%, $p < 0.1$) и углов в ГСС-с (+107.9%, $p < 0.05$). Наши данные частично согласуются с работой [15], которые показали, что мощность высокочастотных колебаний ОЦД была выше у танцоров балета в стойке на подвижной пресс-папье при ЗГ, чем у не спортсменов. Это, по мнению автора, указывает на более эффективное использование проприоцептивной информации системой регуляции позы, поскольку высокочастотные колебания могут отражать активность наиболее быстрых и коротких рефлекторных цепей, связанных с проприорецепцией [15]. Кроме того, повышение частоты при снижении амплитуды колебаний ГСС и ОЦД может отражать повышение активной суставной жесткости и/или увеличение упругости сухожильно-мышечного аппарата опорной конечности [15, 30]. Однако остается не ясным, почему данные механизмы проявились только в стойке с ОГ, но отсутствовали в стойке без зрительной информации.

При обсуждении полученных результатов, необходимо учитывать следующие моменты. Во-первых, тренировка носила комплексный характер, но повышение суставной подвижности было не существенным в наиболее важном для позы ГСС суставе. Во-вторых, не удалось исследовать жесткость и упругость постуральных мышц, а только суставную подвижность. Эти факторы ограничивают обсуждение механизмов повышения постуральной устойчивости вследствие стретчинг-тренировки и требуют дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данной работы было оценить влияние 10-недельной стретчинг-тренировки на регуляцию постуральной устойчивости в моноопорной стойке у молодых здоровых девушек. Установлено, что повышение максимальной подвижности в тазобедренном суставе было связано с уменьшением амплитуды колебаний в тазобедренном и голеностопном суставах во время стояния, которые, в свою очередь, вызывали снижение колебаний ОЦД моноопорной позы с ОГ. Можно предположить, что хроническое использование упражнений на растяжку может повысить эффективность регуляции вертикальной позы, возможно, за счет повышения фронтальной стабильности тазобедренного сустава через увеличение упругости сухожильно-мышечного аппарата тренируемых мышц или изменений регуляции их активности. Для выяснения точных механизмов необходимо провести дальнейшие исследования.

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 Ярославского государственного педагогического университета имени К.Д. Ушинского (Ярославль).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие на участие в предстоящем экспериментальном исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность директору Государственного училища (техникум) олимпийского резерва по хоккею г. Ярославля за помощь в организации проведения эксперимента.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Козловская И.Б.* Гравитация и позно-тоническая двигательная система // Авиакосм. и эколог. мед. 2017. Т. 51. № 3. С. 5.
Kozlovskaya I.B. Gravity and the Tonic Postural Motor System // Human Physiology. 2018. V. 44. № 7. P. 725.
2. *Paillard T.* Plasticity of the postural function to sport and/or motor experience // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. V. 72. P. 129.
3. *Konrad A., Stafilidis S., Tilp M.* Effects of acute static, ballistic, and PNF stretching exercise on the muscle and tendon tissue properties // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2017. V 27. № 10. P. 1070.
4. *Hirata K., Yamadera R., Akagi R.* Can Static Stretching Reduce Stiffness of the Triceps Surae in Older Men? // Med. Sci. Sports Exerc. 2020. V. 52. № 3. P. 673.
5. *Wilson G.J., Wood G.A., Elliot B.C.* The relationship between stiffness of the musculature and static flexibility: an alternative explanation for the occurrence of muscular injury // Intern. J. Sports Medicine. 1991. V. 12. № 4. P. 403.
6. *Becker J., James S., Wayner R. et al.* Biomechanical factors associated with achilles tendinopathy and medial tibial stress syndrome in runners // Am. J. Sports Medicine. 2017. V. 45. № 11. P. 2614.
7. *Nelson A.G., Kokkonen J., Arnall D.A., Li L.* Acute stretching increases postural stability in nonbalance trained individuals // J. Strength Cond. Res. 2012. V. 26. № 11. P. 3095.
8. *Costa P.B., Graves B.S., Whitehurst M., Jacobs P.L.* The acute effects of different durations of static stretching on dynamic balance performance // J. Strength Cond. Res. 2009. V. 23. № 1. P. 141.
9. *Trajano G.S., Nosaka K., Blazevich A.J.* Neurophysiological Mechanisms Underpinning Stretch-Induced Force Loss // Sports Med. 2017. V. 47. № 8. P. 1531.
10. *Smajla D., García-Ramos A., Tomažin K., Strojnik V.* Selective effect of static stretching, concentric contractions, and a balance task on ankle force sense // PLoS One. 2019. V. 14. № 1. P. e0210881.
11. *Lima B.N., Lucareli P.R., Gomes W.A. et al.* The acute effects of unilateral ankle plantar flexors static- stretching on postural sway and gastrocnemius muscle activity during single-leg balance tasks // J. Sports Sci. Med. 2014. V. 13. № 3. P. 564.
12. *Behm D.G., Bambury A., Cahill F., Power K.* Effect of acute static stretching on force, balance, reaction time, and movement time // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. V. 36. № 8. P. 1397.
13. *Bird M.L., Hill K., Ball M., Williams A.D.* Effects of resistance- and flexibility-exercise interventions on balance and related measures in older adults // J. Aging Phys. Act. 2009. V. 17. № 4. P. 444.
14. *Crotts D., Thompson B., Nahom M. et al.* Balance abilities of professional dancers on select balance tests // J. Orthop. Sports Phys. Ther. 1996. V. 23. № 1. P. 12.
15. *Golomer E., Dupui P.* Spectral analysis of adult dancers' sways: sex and interaction vision-proprioception // Int. J. Neurosci. 2000. V. 105. № 1–4. P. 15.
16. *Perrin P., Deviterne D., Hugel F., Perrot C.* Judo, better than dance, develops sensorimotor adaptabilities involved in balance control // Gait Posture. 2002. V. 15. № 2. P. 187.
17. *de Mello M.C., de Sá Ferreira A., Ramiro Felicio L.* Postural Control During Different Unipodal Positions in Professional Ballet Dancers // J. Dance Med. Sci. 2017. V. 21. № 4. P. 151.
18. *Chatzopoulos D., Galazoulas C., Patikas D., Kotzamanidis C.* Acute effects of static and dynamic stretching on balance, agility, reaction time and movement time // J. Sports Sci. Med. 2014. V. 13. № 2. P. 403.
19. *Martínez-Jiménez E.M., Losa-Iglesias M.E., Díaz-Velázquez J.I. et al.* Acute Effects of Intermittent Versus Continuous Bilateral Ankle Plantar Flexor Static Stretching on Postural Sway and Plantar Pressures: A Randomized Clinical Trial // J. Clin. Med. 2019. V. 8. № 1. P. 52.
20. *Lakie M., Campbell K.S.* Muscle thixotropy-where are we now? // J. Appl. Physiol. (1985). 2019. V. 126. № 6. P. 1790.
21. *Amin D.J., Herrington L.C.* The relationship between ankle joint physiological characteristics and balance control during unilateral stance // Gait Posture. 2014. V. 39. № 2. P. 718.
22. *Grant Weirich M., Bemben D., Bemben M.* Predictors of balance in young, middle-aged, and late middle-aged women // J. Geriatr. Phys. Ther. 2010. V. 33. № 3. P. 110.
23. *Kim S.G., Kim W.S.* Effect of Ankle Range of Motion (ROM) and Lower-Extremity Muscle Strength on Static Balance Control Ability in Young Adults: A Regression Analysis. // Med. Sci. Monit. 2018. V. 24. P. 3168.
24. *Chong R.K., Ambrose A., Carzoli J. et al.* Source of improvement in balance control after a training program for ankle proprioception // Percept. Mot. Skills. 2001. V. 92. № 1. P. 265.
25. *Streepey J.W., Mock M.J., Riskowski J.L. et al.* Effects of quadriceps and hamstrings proprioceptive neuromuscular facilitation stretching on knee movement sensation // J. Strength. Cond. Res. 2010. V. 24. № 4. P. 1037.
26. *Kubo K., Kanehisa H., Fukunaga T.* Effect of stretching training on the viscoelastic properties of human tendon structures in vivo // J. Appl. Physiol. 2002. V. 92. № 2. P. 595.
27. *Marinho H.V.R., Amaral G.M., de Souza Moreira B. et al.* Influence of Passive Joint Stiffness on Proprioceptive Acuity in Individuals With Functional Instability of the

Ankle // J. Orthop. Sports Phys. Ther. 2017. V. 47. № 12. P. 899.

28. *Freitas S.R., Mendes B., Le Sant et al.* Can chronic stretching change the muscle-tendon mechanical properties? A review // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2018. V. 28. № 3. P. 794.
29. *Sakanaka T.E., Lakie M., Reynolds R.F.* Sway-dependent changes in standing ankle stiffness caused by muscle thixotropy // J. Physiol. 2016. V. 594. № 3. P. 781.
30. *Warnica M.J., Weaver T.B., Prentice S.D., Laing A.C.* The influence of ankle muscle activation on postural sway during quiet stance // Gait. Posture. 2014. V. 39. № 4. P. 1115.
31. *Horak F.B., Nashner L.M.* Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations // J. Neurophysiol. 1986. V. 55. № 6. P. 1369.
32. *Deniskina N.V., Levik Y.S.* Relative contribution of ankle and hip muscles in regulation of the human orthograte posture in a frontal plane // Neuroscience Letters. 2001. V. 310. № 2–3. P. 165.
33. *Kim K., Cha Y.J., Fell D.W.* The effect of contralateral training: Influence of unilateral isokinetic exercise on one-legged standing balance of the contralateral lower extremity in adults // Gait Posture. 2011. V. 34. № 1. P. 103.
34. *Riemann B.L., Myers J.B., Lephart S.M.* Comparison of the ankle, knee, hip, and trunk corrective action shown during single-leg stance on firm, foam, and multiaxial surfaces // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003. V. 84. № 1. P. 90.

Influence of Stretching Training of the Lower Limbs on the Postural Stability

A. A. Melnikov[a, *], P. A. Smirnova[b], R. Yu. Nikolaev[c], O. B. Podolyaka[d], A. M. Andreeva[e]

[a] *Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russia*
[b] *Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia*
[c] *Rybinsk State Aviation Technical University named after P.A. Soloviev, Rybinsk, Russia*
[d] *Cherepovets State University, Cherepovets, Russia*
[e] *Federal Center for the Training of Sports Reserve of the Ministry of Sports, Moscow, Russia*
**E-mail: meln1974@yandex.ru*

The paper investigates the effects of stretching training on stabilographic and kinematic indicators of the one-legged posture stability in healthy girls (n = 14). The amplitude and speed of oscillations of the center of pressure (CCP) (the stabiloplatform "Neurocor Trast-M"); the amplitude and velocity of oscillations of the ankle (ANK), knee (KN) and hip (HIP) joints (gyroscopes "Neurocor Trast-M") during a one-legged stance with open (OE) and closed eyes (CE), as well as specific proprioceptive sensitivity such as the reproduction accuracy of the inclination angle in the ANK joints with a vertical posture were determined before and after stretching training (10 weeks, 3 times in week for 80 minutes). In comparison with the control group, it was found: an increase in the maximum amplitude of active flexion (+6.5 degrees, $p < 0.1$) and abduction (+6.4 degrees, $p < 0.05$) of the leg in the hip joint; a decrease in the amplitude (–24.8%, $p < 0.01$ in comparison with the initial level and $p = 0.021$ in comparison with the control) and an increase in the frequency of the COP oscillations in the sagittal plane; decrease in the area of the statokinesiogram (–26.3%, $p < 0.05$ in comparison with the initial level and with the control); a decrease in the amplitude (–24.8 degrees, $p < 0.01$ compared with the initial level) of hip joint oscillations in the frontal plane, as well as a decrease in the amplitude (–33.7%, $p < 0.01$ in comparison with the initial level) and an increase in frequency of ANK oscillations in the sagittal plane in the monopedal stance with EO. However, no significant differences between groups were found in the dynamics of proprioceptive sensitivity and postural stability in EC position. Stretching training of the lower extremities increases the stability of the one-legged posture. An increase in the hip joint stability in the frontal plane was a suggested mechanism for improving the regulation of the one-legged posture.

Keywords: flexibility training, postural regulation, one-legged posture, joint mobility, stabilography, posture kinematics.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 44–51

УДК 612.821

ОСОБЕННОСТИ ВЫЗВАННЫХ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ МОТОРНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МЫШЦ ГОЛЕНИ В УСЛОВИЯХ 5-СУТОЧНОЙ "СУХОЙ" ИММЕРСИИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

© 2021 г. И. Н. Носикова[1, *], А. М. Рябова[1], Л. Е. Дмитриева[1], А. З. Закирова[1], В. В. Китов[1], Е. С. Томиловская[1], И. Б. Козловская[1]

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

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

Поступила в редакцию 21.12.2020 г.
После доработки 20.01.2021 г.
Принята к публикации 09.02.2021 г.

Цель работы – исследование механизмов развития гипогравитационной гиперрефлексии в мотонейронном пуле таких гравизависимых мышц, как икроножная и камбаловидная мышца голени, в условиях 5-суточной "сухой" иммерсии у здоровых добровольцев, используя метод транскраниальной и трансспинальной магнитной стимуляции. Суть метода заключена в стимуляции электромагнитным стимулом зон интереса (моторные зоны коры головного мозга и пояснично-крестцовое утолщение). В исследовании принимали участие 10 чел. в возрасте 29.9 ± 6.9 лет, не имеющих в анамнезе двигательных нарушений и неврологических заболеваний. О возбудимости мотонейронного пула в обеих мышцах судили по величинам порогов и амплитуд моторного ответа, вызываемого транскраниальной и трансспинальной магнитной стимуляцией. Обнаружена общая закономерность, проявляющаяся в достоверном снижении порогов и повышении аплитуд моторных ответов, вызываемых трансспинальной магнитной стимуляцией, в обеих мышцах. Так, порог спинальных вызванных моторных ответов обеих мышц снижался на 20%, а амплитуда увеличивалась на 150% по завершении иммерсии. Полученные в ходе эксперимента данные подтверждают спинальную природу происхождения гипогравитационной гиперрефлексии.

Ключевые слова: гипогравитация, трансспинальная и транскраниальная магнитная стимуляция, "сухая" иммерсия.

DOI: 10.31857/S0131164621030140

В исследованиях, выполненных в ходе и после завершения космических полетов (КП) [1–4], а также в экспериментах, моделирующих на Земле эффекты невесомости [5–10], и в экспериментах на животных [11–14], было показано, что снижение гравитационной нагрузки закономерно сопровождается нарушениями в деятельности всех звеньев и структур двигательного аппарата, составляющими в совокупности картину синдрома "гравитационной атаксии" и "гипогравитационной мышечной детренированности" [15–18]. Согласно литературным данным, быстрое развитие атонии, атаксии, снижения скоростно-силовых свойств мышц и других составляющих "двигательного синдрома" при переходе к микрогравитации также свидетельствует о его рефлекторной природе [16]. Действительно, в картину обоих синдромов входит гиперрефлексия сухожильных рефлексов, проявляющаяся выраженным снижением порогов спинальных рефлекторных реакций разгибательных мышц голени и бедра, в частности *H*- и *T*-рефлексов [5, 6, 19].

Механизмы развития гипогравитационной гиперрефлексии в настоящее время все еще остаются предметом дискуссии. В различных работах описывается общая закономерность снижения рефлекторных порогов после пребывания в безопорной среде [5–8, 12, 19], однако изменения амплитуды указанных рефлекторных ответов в условиях микрогравитации и Земли неоднозначны. Если в ходе 7-суточного КП, а также в первую неделю длительного КП наблюдается снижение амплитуд *T*- и *H*-рефлексов [20, 21], то после миссии изменение амплитуды сухожильного рефлекса носит разнонаправленный характер [20, 22]. Разнонаправленные изменения амплитуды мышечных ответов также были показаны в работах на животных [11, 14].

Можно предположить, что тенденция к снижению амплитуды рефлекторных ответов является результатом влияния периферического факто-

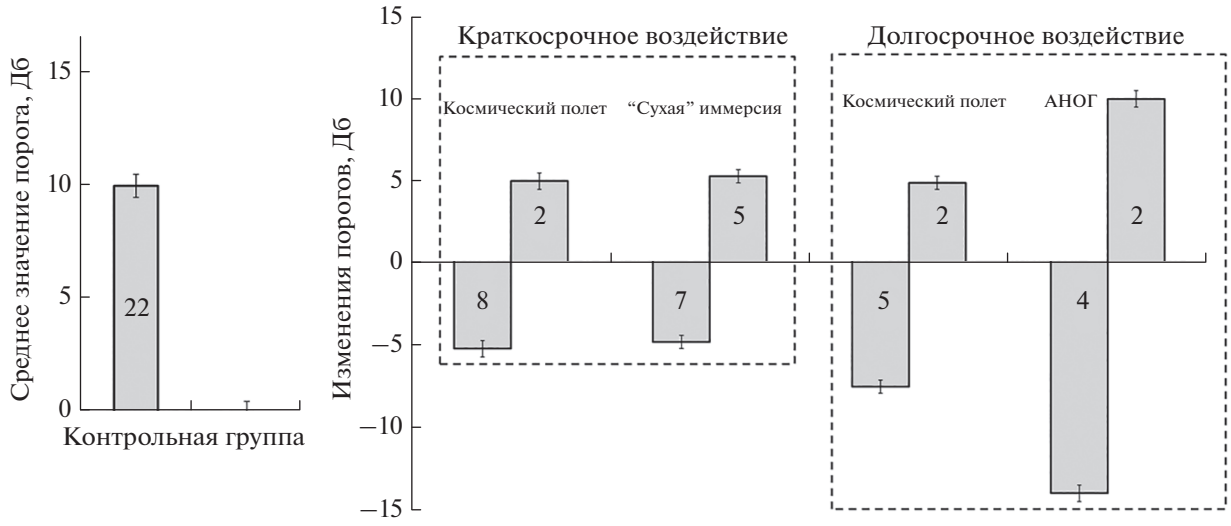

Рис. 1. Изменения порогов виброчувствительности после короткого и длительного воздействия гипогравитации и ее моделей.
Справа на графике показано среднее значение изменений в децибелах: стандартная ошибка обозначена вертикальными линиями. Цифры внутри столбцов показывают количество случаев в группах. Начальное значение порога виброчувствительности показано на графике слева. Адаптировано из [18].

ра, а именно – выраженной атонии мышцы [2, 6]. Повышение рефлекторной возбудимости мотонейронов камбаловидной и икроножной мышц крысы при гравитационной разгрузке некоторые авторы объясняют уменьшением размеров сомы нейрона и преобразованием уровня пресинаптического торможения [12] или развитием так называемой денервационно-подобной суперчувствительности, обусловливающей повышение рефлекторной активности [14].

Анализируя вышесказанное, можно заключить, что снижение амплитуды возможно для состояния гипогравитационной гиперрефлексии, но не обязательно, тогда как снижение порогов можно считать характерным признаком данного феномена. Этот факт был подтвержден в результатах послеполетных обследований участников экспедиции “Салют-6” и модельных экспериментов, таких как “сухая” иммерсия (СИ) и антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) [18].

В этих же исследованиях было показано отчетливое снижение порогов виброчувствительности у 8 из 10 космонавтов после короткого КП (рис. 1). Схожая динамика изменений наблюдалась у здоровых добровольцев после СИ и АНОГ.

В земных условиях у 50–80% здоровых испытуемых непроизвольные движения нижних конечностей могут быть принудительно вызваны с помощью вибрационных стимулов, чрескожной стимуляции спинного мозга, механической стимуляции опорных зон стоп [23–26]. Ранее было показано, что интернейроны *L7–S1* сегментов спинного мозга, имеющие входы от мышечных афферентов, по-разному активируются дорсолатеральной нисходящей системой, которая обеспечивает координированную работу мышц-антагонистов во время локомоторного цикла [27].

В “острых” экспериментах на кошках было установлено, что при помощи эпидуральной стимуляции сегментов поясничного утолщения можно вызывать локомоторную активность у интактных и в разной степени лишенных супраспинальных влияний кошек (децеребрированных и спинальных). Отличием в вызове локомоторных движений у разных препаратов было то, что в ряду интактных, децеребрированных и спинальных животных для вызова локомоции требовалось все большее увеличение частоты стимуляции (от 5 до 100 Гц). Исследования на децеребрированных животных показали, что морфологический субстрат генераторов локомоторных движений, вероятно, локализован в *L4–L7* сегментах спинного мозга [28].

Наличие отчетливо и достоверно проявляющихся изменений разной направленности после длительных КП и модельных условий указывает на возможность существования комплекса факторов, определяющих, в конечном счете, исследуемые характеристики вызванных моторных ответов (ВМО), таких как порог и амплитуда ВМО. К таким факторам относятся: а) исходная (фоновая) амплитуда рефлекса, измененная специфической деятельностью космонавта в день предполетного обследования; б) уровень и виды используемых космонавтом в ходе полета профилактических нагрузок [29, 30]; в) состояние мышечного аппарата (т.е. выраженность или, напротив, отсут-

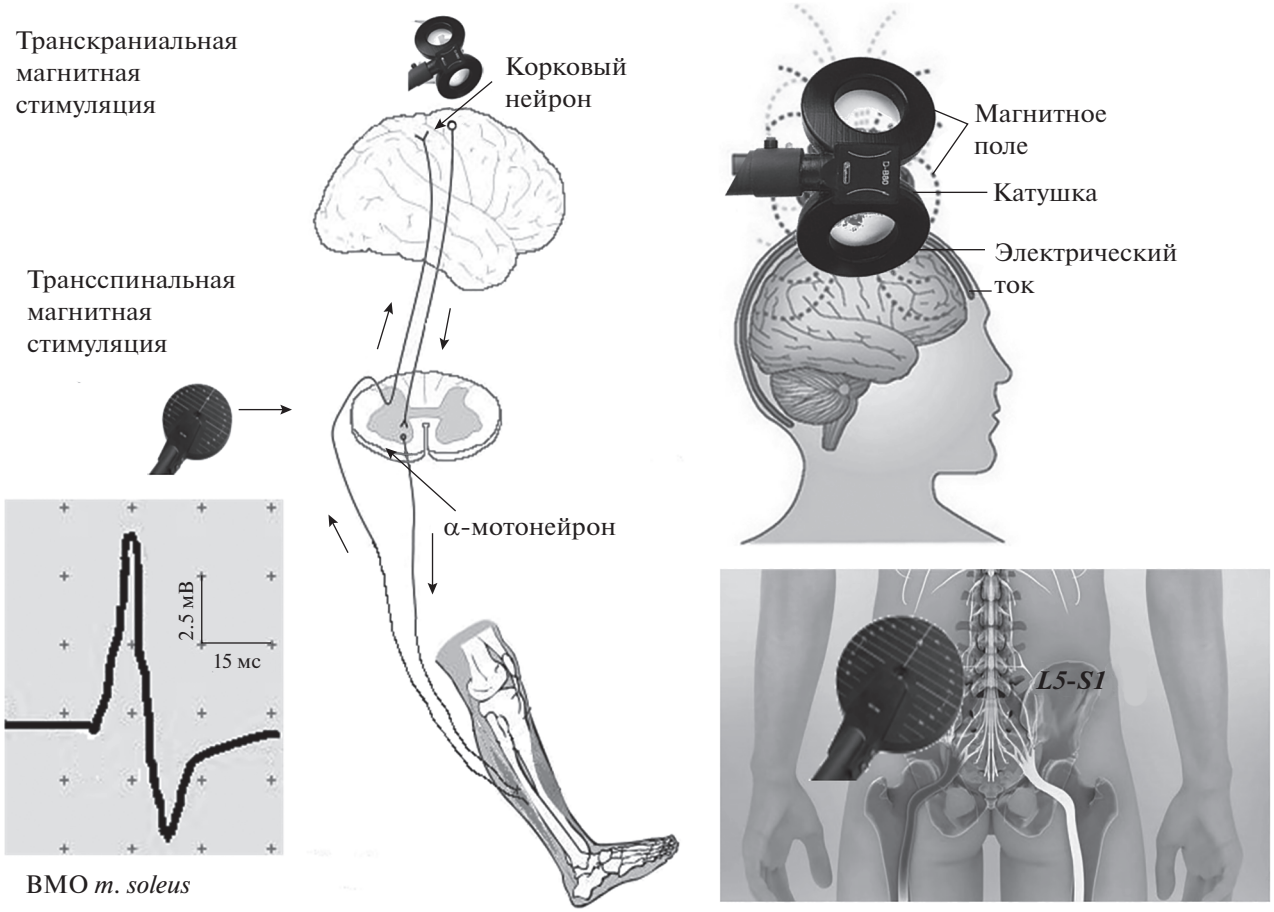

Рис. 2. Схема протокола регистрации вызванных моторных ответов на транскраниальную и трансспинальную магнитную стимуляцию.
Показано расположение катушки магнитного стимулятора при проведении транскраниальной и трансспинальной магнитной стимуляции. Адаптировано из [34].

ствие атрофии) [31, 32]; г) режим активности космонавта после полета, определяющий индивидуальные особенности развития реадаптивных процессов [33].

Таким образом, представляется важным исследовать особенности возбудимости спинальных и кортико-спинальных трактов в условиях более строгой модели измененной гравитационной среды, поскольку это позволит подойти к пониманию их возможной роли в развитии двигательных нарушений в микрогравитации.

Целью настоящего исследования явилось изучение вклада спинальных и супраспинальных структур в развитие гиперрефлексии, вызываемой опорной разгрузкой, в условиях СИ длительностью 5 сут.

МЕТОДИКА

В экспериментах принимали участие 10 чел. (в возрасте 29.9 ± 6.9 лет), не имеющих в анамнезе двигательных нарушений и неврологических заболеваний. Испытуемые в ходе исследования лежали на медицинской кушетке, лицом вниз, в расслабленном состоянии с открытыми глазами. Накануне исключался прием алкогольных и тонизирующих напитков. Под обе ноги в области голеностопного сустава для наилучшего расслабления был подложен валик. При проведении эксперимента регистрировали моторные ответы *m. soleus* правой ноги на транскраниальную и трансспинальную магнитную стимуляцию (МС) (рис. 2). Для имитации влияний короткого КП использовали метод СИ, точно воспроизводящий физиологические эффекты безопорности, присущей реальной невесомости [35].

Дискретную магнитную стимуляцию проекции камбаловидной мышцы правой нижней конечности в контралатеральной моторной коре головного мозга проводили с использованием 8-образной катушки – “бабочки” (*DB*-80 *Butterfly*) магнитного стимулятора *MagPro X100 (Medtronic*,

Дания). Магнитный стимулятор представляет собой мощный конденсатор высокого напряжения (от 400 В до 5 кВ), заряжающийся электрическим током большой силы (до 20 кА) до необходимого вольтажа. Диаметр стимуляционного индуктора (катушки) составлял 2 × 95 мм, угол между кольцами – 120°, максимальный выход магнитного поля на поверхности катушки – 31 кТ/с. Максимальная мощность индуктора составляла 350 импульсов без стимуляционных артефактов. Длительность импульса составляла 280 мкс. Катушку располагали на 1–2 см левее точки пересечения вертекса и линии, соединяющей наружные слуховые проходы, постепенно определяя такое ее положение, при котором вызванные моторные ответы *m. soleus* на транскраниальную магнитную стимуляцию (краниальный ВМО) имели наибольшую амплитуду и постоянную форму (рис. 2). Спинальную МС осуществляли с помощью плоской круглой катушки с внешним диаметром 114 мм и максимальным выходом магнитного поля в 41 кТ/с, которую располагали на уровне *L5–S1* сегментов поясничного отдела позвоночника (рис. 2). При правильном выборе зоны стимуляции амплитуда сегментарных ответов была, как правило, стабильна. Ответ с максимальной амплитудой являлся искомым рефлекторным ответом, запускаемым магнитным раздражением задних корешков спинного мозга. После определения порога ВМО (наименьшая сила стимуляции, при которой возникал стабильный моторный ответ) силу стимуляции постепенно увеличивали с шагом в 5–10% до получения вызванных моторных ответов (спинальный ВМО) максимальной амплитуды или до 100% максимального выхода магнитного поля. При каждой силе стимуляции регистрировали не менее трех ВМО.

Вызванные ответы камбаловидной (*m. soleus*) и икроножной (*m. gastrocnemius lat.*) мышц голени регистрировали биполярно накожными хлорсеребряными электродами, располагавшимися на середине проекции брюшка камбаловидной мышцы, при межэлектродном расстоянии в 20 мм, с использованием 4-канального миографа *Viking Quest* (*Viasys*, США) с полосой пропускания от 2 до 10 кГц. Полоса чувствительности прибора составляла от 0.1 мкВ до 10 мВ, шумы на входе не превышали 40 мкВ. Исследования ВМО проводили до начала иммерсии, в день ее завершения (сразу после окончания СИ), а также на третьи сутки периода восстановления.

Абсолютные величины порогов и амплитуд моторных ответов, полученных в фоновых исследованиях до иммерсионного воздействия, принимали за 100%. Анализ данных проводили с помощью программы *Statistica* 6. Различия между данными, полученными до и после иммерсионного воздействия, оценивали, используя критерий Вилкоксона для зависимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно на рис. 3, *Б*, максимальная амплитуда ВМО на транскраниальную магнитную стимуляцию в *m. soleus* в день завершения СИ была достоверно выше исходных величин, восстанавливалась через двое суток до фоновых значений. Пороги кВМО *m. soleus* при этом существенно не изменялись (рис. 3, *А*). В то же время пороги ВМО на трансспинальную стимуляцию *m. soleus* в день завершения СИ были достоверно ниже фоновых значений (на 20%), оставаясь сниженными и на третьи сутки периода восстановления (рис. 3, *В*). Максимальная амплитуда сВМО *m. soleus* в день завершения СИ была в 2.5 раза выше исходных значений ($p < 0.05$), возвращаясь к фоновым значениям на 3-и сут после завершения СИ (рис. 3, *Г*).

Параметры ВМО в *m. gastrocnemius* выявляли аналогичную динамику: отсутствие достоверной динамики на транскраниальную стимуляцию, достоверное снижение порогов и увеличение амплитуды на трансспинальную стимуляцию (рис. 4).

Таким образом, данные проведенного исследования показывают, что в условиях пятисуточной СИ выявлялась общая закономерность, проявляющаяся в достоверном снижении порогов и повышении аплитуд сВМО мышц голени после завершения воздействия. После завершения СИ порог сВМО оставался сниженным даже на третьи сутки периода восстановления, что свидетельствует о глубине выявленных изменений. В то же время амплитуда сВМО, несмотря на достоверное повышение в два раза непосредственно в день завершения СИ, восстановилась до исходного уровня в этот период. Возможно, данная закономерность связана с тем что скорость проведения импульса по нервному волокну восстанавливается быстрее, чем возбудимость нервных клеток. При этом пороги и амплитуды кВМО не выявляли достоверных изменений после СИ.

Полученные данные в целом согласуются с описанными ранее, показывая вместе с тем, что порог сВМО является значимой характеристикой изменений моторных ответов. Выявленное в данной работе достоверное снижение порогов ВМО на спинальную МС после воздействия безопорности свидетельствует в пользу спинального генеза гипогравитационной гиперрефлексии. Большинство исследователей, изучающих спинальные рефлекторные реакции у человека и у животных (крыс) в условиях КП и в модельных условиях, отмечают снижение порога рефлекторных ответов и повышение их амплитуды [5–8, 12, 14, 19, 36, 37]. Вместе с тем, облегчение спинальных вызванных моторных ответов в условиях 7–10-суточной опорной разгрузки отмечалось ранее и другими исследователями [8, 20].

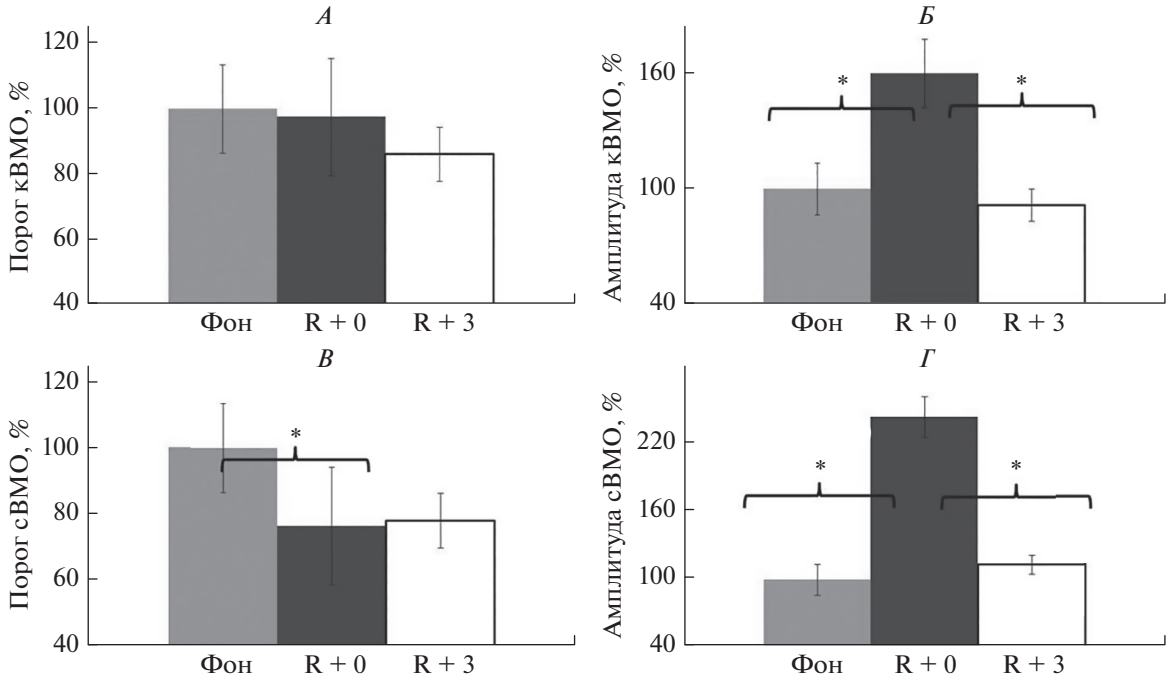

Рис. 3. Значения порогов (*А*, *В*) и амплитуд (*Б*, *Г*) вызванных моторных ответов камбаловидной мышцы (*m. soleus*) при транскраниальной и трансспинальной магнитной стимуляции до начала 5-суточной СИ и после ее завершения. * – достоверное отличие от фоновых значений, $p < 0.05$. По оси абсцисс: фон – до иммерсионного воздействия; R + 0 – день завершения СИ (30 мин после выемки из иммерсионной ванны); R + 3 – 3-и сут после завершения СИ. По оси ординат: порог или амплитуда ВМО, в % относительно исходных значений.

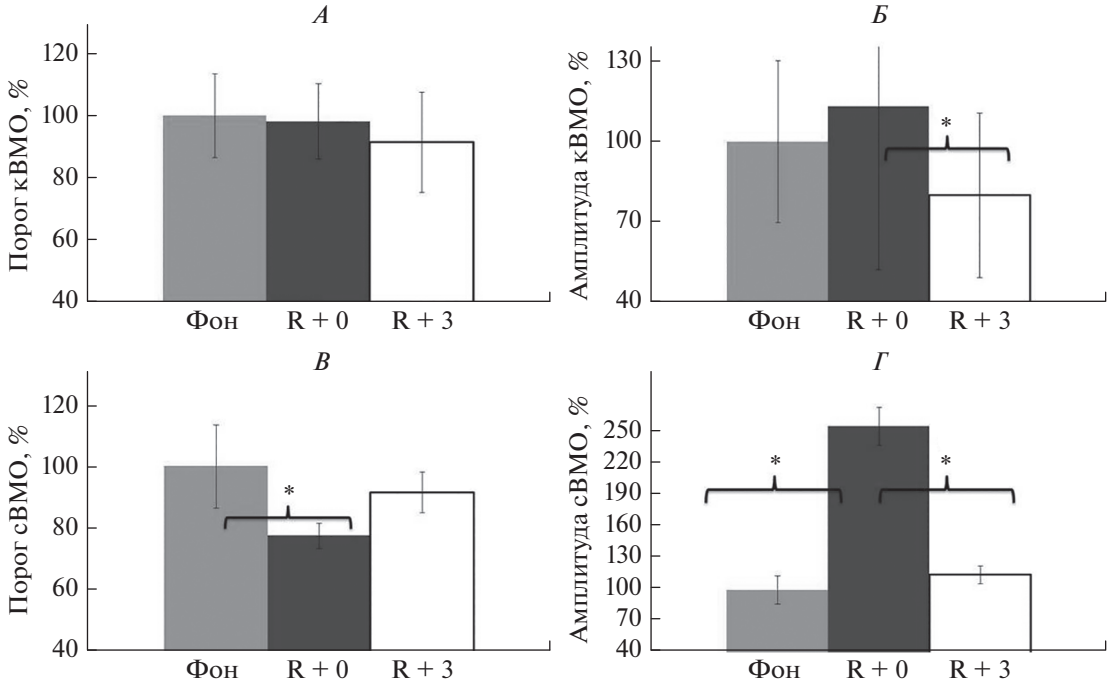

Рис. 4. Значения порогов (*А*, *В*) и амплитуд (*Б*, *Г*) вызванных моторных ответов икроножной мышц (*m. gastrocnemius*) при транскраниальной и трансспинальной магнитной стимуляции до начала 5-суточной СИ и после ее завершения. Обозначения см. рис. 3.

ВЫВОДЫ

1. Опорная разгрузка длительностью 5 сут сопровождается повышением спинальной возбудимости, проявляющейся в достоверном снижении порогов и повышении амплитуды моторных ответов мышц голени на трансспинальную магнитную стимуляцию.

2. Существенно менее выраженные изменения кортико-спинальной возбудимости проявляются в увеличении амплитуды вызванных ответов на транскраниальную магнитную стимуляцию, в то же время изменений в порогах ответов в этих условиях не регистрируется.

Таким образом, было показано, что механизм развития гипогравитационной гиперрефлексии имеет спинальную природу, поскольку проявляется, прежде всего, в виде снижения порогов и повышения амплитуд cBMO.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва), протоколы № 370 от 15.09.2014, № 401 от 15.07.2015.

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 при поддержке гранта РНФ 19-15-00435.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Reschke M.F., Anderson D.J., Homick J.L.* Vestibulospinal reflexes as a function of microgravity // Science. 1984. V. 225. № 4658. P. 212.
2. *Kozlovskaya I.B., Kreidich Yu.V., Oganov V.S., Koserenko O.P.* Pathophysiology of motor functions in prolonged manned space flights // Acta Astronaut. 1981. V. 8. № 9–10. P. 1059.
3. *Корнилова Л.Н., Козловская И.Б.* Нейросенсорные механизмы космического адаптационного синдрома // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 5. С. 17.
Kornilova L.N., Kozlovskaya I.B. Neurosensory mechanisms of space adaptation syndrome // Human Physiology. 2003. V. 29. № 5. P. 527.
4. *Popov D.V., Khusnutdinova D.R., Shenkman B.S. et al.* Dynamics of physical performance during long-duration space flight (first results of “Countermeasure” experiment) // J. Gravit. Physiol. 2004. V. 11. № 2. P. 231.
5. *Yamanaka K., Yamamoto S., Nakazawa K. et al.* Effects of long-term bed rest on H-reflex and motor evoked potential in lower leg muscles during standing // J. Gravit. Physiol. 1999. V. 6. № 1. P. 157.
6. *Саенко И.В., Саенко Д.Г., Козловская И.Б.* Влияние 120-суточной антиортостатической гипокинезии на характеристики сухожильных рефлексов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2000. Т. 34. № 4. С. 13.
Saenko I.V., Saenko D.G., Kozlovskaya I.B. [Effect of 120 days head-down tilt (HDT) on characteristics of tendinous reflexes] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2000. V. 34. № 4. P. 13.
7. *Davey N.J., Rawlinson S.R., Nowicky A.V. et al.* Human corticospinal excitability in microgravity and hypergravity during parabolic flight // Aviat. Space Environ. Med. 2004. V. 75. № 4. P. 359.
8. *Roberts D.R., Ricci R., Funke F.W. et al.* Lower limb immobilization is associated with increased corticospinal excitability // Exp. Brain Res. 2007. V. 181. № 2. P. 213.
9. *Григорьева Л.С., Козловская И.Б.* Влияние 7-суточной иммерсионной гипокинезии на характеристики точностных движений // Космич. биология и авиакосмич. медицина. 1983. Т. 19. № 4. С. 21.
10. *Киренская А.В., Козловская И.Б., Сирота М.Г.* Влияние иммерсионной гипокинезии на характеристики произвольных движений программного типа // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 4. С. 627.
Kirenskaya A.B., Kozlovskaya I.B., Sirota M.G. Effect of immersion hypokinesia on rhythmic activity of soleus motor units // Human Physiology. 1986. V. 12. № 4. P. 275.
11. *Кузнецов М.В., Балтин М.Э., Федянин А.О. и др.* Влияние вибростимуляции стопы и опорной афферентации на функциональное состояние мышц голени у крысы в условиях антиортостатического вывешивания // Биофизика. 2014. Т. 59. № 5. С. 990.
Kuznetsov M.V., Baltin M.E., Fedyanin A.O. et al. Effect of vibrostimulation of foot and supporting afferentation on functional state of shin muscles in rats during hindlimb unloading // Biophysics. 2014. V. 59. № 5. P. 806.
12. *Еремеев А.А., Балтина Т.В., Еремеев А.М. и др.* Изменение функционального состояния клеточных структур спинного мозга при гравитационной разгрузке // Биофизика. 2016. Т. 61. № 5. С. 950.
Eremeev A.A., Baltina T.V., Eremeev A.M. et al. Changes in the functional state of spinal-cord cell structures under gravitational unloading // Biophysics. 2016. V. 61. № 5. P. 755.
13. *Canon F., Goubel F., Guezennec C.Y.* Effects of chronic low frequency stimulation on contractile and elastic properties of hindlimb suspended rat soleus muscle // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1998. V. 77. № 1–2. P. 118.
14. *Еремеев А.А., Чеботарев М.А., Кузнецов М.В. и др.* Нейромоторный аппарат в условиях гравитационной разгрузки: центральные и периферические эффекты // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 1. С. 32.
Eremeev A.A., Chebotarev M.A., Kuznetsov M.V. et al. [Neuromotor apparatus in the condition of gravitational unloading: central and peripheral effects] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2015. V. 49. № 1. P. 32.

15. *Kozlovskaya I.B., Aslanova I.F., Barmin V.B. et al.* The nature and characteristics of a gravitational ataxia // Physiologist. 1983. V. 26. № 6. P. 49.

16. *Шенкман Б.С., Григорьев А.И., Козловская И.Б.* Гравитационные механизмы в тонической двигательной системе. Нейрофизиологические и мышечные аспекты // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 104.
Shenkman B.S., Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B. Gravity mechanisms in tonic motor system. Neurophysiological and muscle aspects // Human Physiology. 2017. V. 43. № 5. P. 578.

17. *Paloski W.H., Black F.O., Reschke M.F., Calkins D.S.* Vestibular ataxia following shuttle flights: effects of microgravity on otolith-mediated sensorimotor control of posture // Am. J. Otol. 1993. V. 14. № 1. P. 9.

18. *Kozlovskaya I.B., Dmitrieva I.L., Grigorieva L.S. et al.* Gravitational Mechanisms in the Motor System. Studies in Real and Simulated Weightlessness / Stance and Motion. Springer Science+Business Media New York, 1988. P. 37.

19. *Lambertz D., Goubel F., Kaspranski R., Pérot C.* Influence of long-term spaceflight on neuromechanical properties of muscles in humans // J. Appl. Physiol. 2003. V. 94. № 2. P. 490.

20. *Григорьев А.И., Ушаков И.Б.* Космическая медицина и биология: Сборник научных статей. Воронеж: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2013. 684 с.

21. *Burlachkova N.I., Kozlovskaya I.B., Gurskaya N.Z., Markova E.D.* Characteristics of tracking and programed movements in various disturbances of cerebello-cortical system / Modern Aspects of Cerebellar Functions. Erevan: Acad. Sci. Arm. SSR, 1984. P. 374.

22. *Саенко И.В.* Характеристики активности спинальных механизмов в условиях микрогравитации: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.00.32. ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва, 2007. 125 с.

23. *Gerasimenko Y.P., Gorodnichev R., Puhov A. et al.* Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multi site transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in non injured humans // J. Neurophysiol. 2015. V. 113. № 3. P. 834.

24. *Томиловская Е.С., Мошонкина Т.Р., Городничев Р.М. и др.* Механическая стимуляция опорных зон стоп: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 5. С. 34.
Tomilovskaya E.S., Moshonkina T.R., Gorodnichev R.M. et al. Mechanical stimulation of the support zones of soles: the method of noninvasive activation of the stepping movements generators in humans // Human Physiology. 2013. V. 39. № 5. P. 480.

25. *Селионов В.А., Солопова И.А., Жванский Д.С.* Активация межконечностных связей повышает моторный выход в ногах у здоровых испытуемых: исследование в условиях разгрузки рук и ног // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 1. С. 52.
Selionov V.A., Solopova I.A., Zhvansky D.S. Activation of interlimb interactions increase the motor output in legs of healthy subjects: study under the conditions of arm and leg unloading // Human Physiology. 2016. V. 42. № 1. P. 43.

26. *Щербакова Н.А., Мошонкина Т.Р., Савохин А.А. и др.* Неинвазивный метод управления спинальными локомоторными сетями человека // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 1. С. 73.
Shcherbakova N.A., Moshonkina T.R., Savohin A.A. et al. Noninvasive methods to control the human spinal locomotory systems // Human Physiology. 2016. V. 42. № 1. P. 61.

27. *Chen D., Theiss R.D., Ebersole K. et al.* Spinal interneurons that receive input from muscle afferents are differentially modulated by dorsolateral descending systems // J. Neurophysiol. 2001. V. 85. № 2. P. 1005.

28. *Богачева И.Н., Кучер В.И., Щербакова Н.А. и др.* Математическое моделирование процессов формирования локомоторных паттернов при эпидуральной стимуляции спинного мозга с учетом периферической обратной связи // Биофизика. 2005. Т. 50. № 6. С. 1125.
Bogacheva I.N., Kucher V.I., Shcherbakova N.A. et al. Mathematical modeling of the mechanisms of locomotory pattern formation under epidural spinal cord stimulation with consideration of peripheral feedback // Biophysics. 2005. V. 50. № 6. P. 970.

29. *Kozlovskaya I.B., Grigoriev A.I., Stepantzov V.I.* Countermeasure of the negative effects of weightlessness on physical systems in long-term space flights // Acta Astronaut. 1995. V. 36. № 8–12. P. 661.

30. *Kozlovskaya I.B.* Countermeasures for long-term space flights, lessons learned from the Russian space program // J. Gravit. Physiol. 2002. V. 9. № 1. P. 313.

31. *Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B., Nemirovskaya T.L., Tcheglova I.A.* Human muscle atrophy in supportlessness: effects of short-term exposure to dry immersion // J. Gravit. Physiol. 1997. V. 4. № 2. P. 137.

32. *Fitts R.H., Riley D.R., Widrick J.J.* Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity // J. Exp. Biol. 2001. V. 204. № 18. P. 3201.

33. *Kornilova L.N.* Vestibular function and sensory interaction in altered gravity // Adv. Space Biol. Med. 1997. V. 6. P. 275.

34. *Hansen N.L., Nielsen J.B.* The effect of transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation on corticomuscular coherence in humans // J. Physiol. 2004. V. 561. № 1. P. 295.

35. *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.

36. *Zanette G., Tinazzi M., Bonato C. et al.* Reversible changes of motor cortical outputs following immobilization of the upper limb // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1997. V. 105. № 4. P. 269.

37. *Zanette G., Manganotti P., Fiaschi A., Tamburin S.* Modulation of motor cortex excitability after upper limb immobilization // Clin. Neurophysiol. 2004. V. 115. № 6. P. 1264.

Characteristics of Magnetic Stimulation Evoked Motor Potentials of Lower Leg Muscles During 5-Day Dry Immersion in Healthy Volunteers

I. N. Nosikova[a, *], A. M. Riabova[a], L. E. Dmitrieva[a], A. Z. Zakirova[a], V. V. Kitov[a], E. S. Tomilovskaya[a], I. B. Kozlovskaya[a, †]

[a] *Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia*

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

The aim of this study was to investigate the mechanisms of hypogravitational hyperreflexia development in the motor neuronal pool of such gravity-depended muscles as mm. gastrocnemius and soleus during 5-day dry immersion in healthy volunteers using the method of transcranial and transspinal magnetic stimulation. The essence of the method lies in the stimulation of the areas of interest (motor areas of the cerebral cortex and lumbosacral thickening) with an electromagnetic stimulus. The study involved 10 people aged 29.9 ± 6.9 years with no history of movement disorders and neurological diseases. Motor neuronal pool excitability of both muscles was assessed by the values of thresholds and amplitudes of the motor response which was evoked by transcranial and transspinal magnetic stimulation. A general pattern was found that appeared as decrease in thresholds and increase in amplitudes of motor responses evoked by transspinal magnetic stimulation in both muscles. Thus, the threshold of spinal evoked motor responses in both muscles decreased by 20% and the amplitude increased by 150% after the end of immersion. The obtained data do not contradict previous studies and confirm the spinal nature of the origin of hypogravitational hyperreflexia.

Keywords: microgravity, transspinal and transcranial magnetic stimulation, Dry Immersion.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 52–59

УДК 612.817.3+741.1:616.858:532.5-022.213

ПОСТАКТИВАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ДЕЛЬТОВИДНОЙ МЫШЦЫ ЗДОРОВОГО МОЛОДОГО ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ КРАТКОСРОЧНОЙ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ

© 2021 г. А. Ю. Мейгал[1], *, Л. И. Герасимова-Мейгал[1], А. Е. Пескова[1]

[1]ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

*****E-mail: meigal@petrsu.ru*

Поступила в редакцию 13.12.2020 г.
После доработки 24.12.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

Целью данной работы являлась характеристика постактивационного эффекта (ПАЭ) дельтовидных мышц здоровых молодых испытуемых после 45-минутного однократного сеанса моделированной микрогравитации в виде “сухой” иммерсии (СИ), при помощи метода поверхностной электромиографии (ЭМГ). Согласно рабочей гипотезе, ПАЭ должен уменьшаться после воздействия СИ. Установлено, что, вопреки исходной гипотезе, ПАЭ в дельтовидных мышцах усилился после сеанса СИ в виде удлинения у 8 из 9 испытуемых, примерно в 2 раза, с 66 до 135 с, без статистически значимого влияния на амплитуду и среднюю частоту ЭМГ. Среди вероятных факторов, повлиявших на результат, обсуждены: 1) фактор биомеханической функции дельтовидных мышц и связанная с ним вероятность “сенсорного конфликта” между действием СИ и необходимостью участвовать в функции равновесия, 2) фактор условий применения СИ, 3) фактор сложности задания (вертикальной стойки) при индукции ПАЭ, 4) фактор участия системы внутреннего представления о теле в проявлении ПАЭ. Полученные данные нацелены на исследование влияния аналоговой микрогравитации на мышечный тонус и мышечную ригидность у больных паркинсонизмом и ее реабилитационный потенциал.

Ключевые слова: постактивационный эффект, электромиография, аналоговая микрогравитация, “сухая” иммерсия.

DOI: 10.31857/S0131164621030115

Мышечный тонус считается одним из наиболее интересных и информационно насыщенных феноменов двигательной активности. Мышечный тонус проявляет себя по-разному, в зависимости от того, как он оценивается. Например, мышечный тонус можно определить как сопротивление мышцы ее пассивному растяжению (при пассивном движении в суставе), а также как “состояние готовности” к движению [1], или как неосознанное слабое длительное сокращение мышцы в состоянии покоя [2]. Соответственно, имеется и несколько компонентов, из которых складывается мышечный тонус: 1) физическая инерция самой конечности, 2) механо-эластическое (не-рефлекторное) сопротивление движению, 3) рефлекторное сопротивление (рефлекс на растяжение) и 4) центральный компонент, связанный с настройкой активности мышц в ЦНС [2–4].

У здорового человека имеется нормальный мышечный тонус, например, позный тонус или терморегуляционный тонус, вызванный охлаждением организма [5]. Для некоторых заболеваний ЦНС характерен патологически усиленный мышечный тонус, например, мышечная ригидность при паркинсонизме [6], спастичность мышц после инсульта или при детском церебральном параличе и рассеянном склерозе [7]. При шизофрении встречается гипертонус в виде каталепсии [8], а при посттравматическом синдроме часто наблюдается “тоническая иммобилизация”, которая имеет поведенческое происхождение [9]. Для птиц также характерна “тоническая иммобилизация” (оцепенение), имеющая защитное поведенческое значение и конкурирующая с холодовой дрожью за мотонейронный пул [10].

Одним из наиболее просто вызываемых, однако не вполне понятных с точки зрения генерации, нормальных видов мышечного тонуса является постконтракционный (постактивационный) эффект (ПАЭ), также называемый “*Kohnstammeffekt*” по имени Оскара Конштамма, или “*Katatonusversuch*” (“опыт с кататонусом”), как его называл

сам О. Конштамм [11]. Физически, ПАЭ представляет собой подъем конечности (обычно рук) под действием тонуса, непроизвольно возникающего в мышце, которая предварительно изометрически активно сокращалась в течение 30–60 с, примерно вполовину своей максимальной силы. Характерной особенностью ПАЭ является необычайная легкость при подъеме рук, ощущение их "всплывания".

Большой интерес к ПАЭ в последнее десятилетие может быть связан с тем, что этот, на первый взгляд, "занятный" вид мышечного тонуса, вероятно, являет некие базовые механизмы организации движения и позы человека, например, автоматизмы, и идеомоторные аспекты движения [12–15]. На сегодняшний день представляется, что на первом этапе, при произвольном сокращении мышцы, идет "зарядка" некоего вре́менного "генератора Конштамм-эффекта", который располагается, вероятно, в ретикулярной формации. Затем, на втором этапе, при расслаблении мышцы, этот "Конштамм-генератор" производит активность, которая реализуется через моторную кору и проявляется как непроизвольный тонус скелетной мышцы. Фактически происходит непроизвольное сокращение мышцы [12]. Самое интересное свойство ПАЭ – он "очищен" от произвольных влияний, что делает его привлекательной моделью для изучения двигательных автоматизмов. Считается, что при ПАЭ не создается копия "моторной команды", что и создает ощущения "легкости" и "всплывания" рук [13].

Многочисленные космические и наземные исследования показали, что невесомость, реальная или моделированная, быстро и сильно снижает мышечный тонус вплоть до полной атонии [16], а сверхкороткое (45 мин) пребывание в условиях такой модели микрогравитации как "сухая" иммерсия (СИ) снижает даже такой стойкий мышечный гипертонус, как ригидность при паркинсонизме [17]. Интересно исследовать, как модифицируется ПАЭ после краткосрочного пребывания в состоянии СИ. Рабочая гипотеза заключается в том, что после СИ мышечный тонус в виде ПАЭ должен снижаться. Цель настоящей работы – исследовать характер ПАЭ дельтовидных мышц здорового человека после краткосрочной СИ. Это исследование является разведочным для последующего сравнения с влиянием СИ на ПАЭ у больных паркинсонизмом.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 9 здоровых молодых испытуемых в возрасте 19–20 лет (4 мужчины и 5 женщин). Принципы отбора, критерии включения и невключения, и клинико-неврологическое обследование представлены в работе [17]. Испытуемые (участники исследования [18]) проходили однократное короткое воздействие СИ. Исследование проводили в 2019 г. в Институте высоких биомедицинских технологий Петрозаводского государственного университета (ИВБМТ ПетрГУ, г. Петрозаводск).

Процедура активации ПАЭ. Предварительно, кандидата на включение в исследование тестировали на наличие и длительность ПАЭ. Для активации ПАЭ испытуемый активно отводил прямые руки, свободно свисающие вниз, строго в обе стороны против препятствия в виде ленты из крепкого материала, которая была обернута вокруг испытуемого на уровне большого вертела бедра. При этом сокращались дельтовидные мышцы. На ленту испытуемые нажимали при помощи тыльной стороны кисти. По инструкции, сила отведения не должна была быть большой, но существенной (субъективно – примерно в половину максимального сокращения), чтобы дельтовидные мышц не утомились во время сокращения. Произвольное сокращение дельтовидных мышц длилось 60 с, по прошествии которых испытуемый прекращал сокращение, лента отпускалась экспериментатором, и руки испытуемого освобождались. После этого начинался ПАЭ. Испытуемых, у которых наблюдали ПАЭ в виде длительного (>20 с) и выраженного (>45°С) отведения рук в стороны, допускали к СИ.

Процедура СИ. Детальное описание наземной модели микрогравитации в виде СИ представлено в работе [17]. Для погружения человека в состояние СИ использовали комплекс искусственной невесомости "МЕДСИМ" (ГНЦ РФ – ИМБП, г. Москва), которая представляет собой ванну с теплой ($T_в$ = 32–33°С, 2 м^2) пресной водой, которая периодически фильтруется и аэрируется. Перед погружением испытуемого укладывали на ложемент, покрытый тонкой прорезиненной пленкой большой площади, что позволяло заворачивать испытуемого в складки этой пленки. Также, для большего комфорта испытуемых обертывали индивидуальной хлопчатобумажной простыней. После 5 мин спокойного лежания для привыкания к обстановке, измерений артериального давления (АД) и записи электрокардиограммы (ЭКГ), ложемент при помощи электромотора опускали в воду и испытуемый оказывался в состоянии СИ, т.е. погруженным в воду, завернутым в складки пленки, но без прямого контакта с водой. Над уровнем воды оставались лицо и верхняя часть груди. Руки испытуемый держал удобно для себя (скрещенными на груди или вытянутыми вдоль туловища). Процедура СИ длилась 45 мин, в течение которых на 15, 30 и 45-й мин измеряли АД и записывали ЭКГ.

Процедура электромиографии (ЭМГ). Оценку ПАЭ производили при помощи поверхностной ЭМГ и визуально. Два одноразовых самоклеящихся

Таблица 1. Средняя частота ЭМГ (*MNF*, Гц) во время ПАЭ и произвольной активности в дельтовидных мышцах

Сторона	Мышечная активность	До СИ	После СИ	*p*
Правая рука	Произвольная	62 (58.3–70.1)	68 (58–73.7)	0.123
	ПАЭ	71.7 (66.2–85.1)*	77.2 (67.7–85)*	>0.5
Левая рука	Произвольная	64.8 (56.4–70.9)	65.1 (59.8–69.4)	0.139
	ПАЭ	82.5 (67.5–85.9)*	82 (68.6–91.3)*	0.139

Примечание: СИ – "сухая" иммерсия, ПАЭ – постактивационный эффект, *p* – различие между состоянием до и после СИ. Данные представлены как медиана (25–75), * – $p < 0.05$ "ПАЭ" по отношению к "произвольной" активности.

Таблица 2. Средняя амплитуда ЭМГ (мкВ) во время ПАЭ и произвольной активности в дельтовидных мышцах

Сторона	Мышечная активность	До СИ	После СИ	*p*
Правая рука	Произвольная	399 (234–445)	309 (232–328)	>0.5
	ПАЭ	281 (204–391)	305 (229–391)	>0.5
Левая рука	Произвольная	306 (229–470)	269 (237–423)	>0.5
	ПАЭ	310 (237–381)	278 (219–403)	>0.5

Примечание: обозначения см. табл. 1.

электрода (*Medicotest*, *M-00-S*, Дания) прикрепляли прямо над средним пучком дельтовидной мышцы, билатерально. Заземляющий электрод укрепляли в области локтя. Кожу предварительно обезжиривали при помощи тампона, смоченного раствором этилового спирта (70%). Для ЭМГ использовали аппарат Нейро-МВП-8 (ООО "Нейрософт", Россия). Полоса пропускания частот была 10–1000 Гц, фильтр сетевой наводки не был включен. В качестве метрик ЭМГ использовали среднюю частоту (*MNF*, Гц) и среднюю амплитуду (мВ), которые вычисляли в программной среде самого электромиографа по фрагментам длительностью 5 с, которые выбирали в наиболее стационарных участках ЭМГ в середине произвольной активности (примерно на 30-й с) и в начале ПАЭ (примерно на 5–10-й с), чтобы избежать эффекта утомления на ЭМГ при длительном сокращении дельтовидных мышц. При помощи ЭМГ визуально определяли начало и окончание ПАЭ, которое было видно как исчезновение ЭМГ. Окончание ПАЭ не всегда было отчетливым, что требовало внимательного рассмотрения записи ЭМГ.

Статистический анализ данных. Использовали лицензионную программу *IBM SPSS Statistics* 21.0 (*IBM*, США). Так как число испытуемых было ограниченным, а распределение переменных не было нормальным (тест Шапиро–Уилка), для парных связанных сравнений между состояниями "до СИ" и "после СИ" использовали непараметрический критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 3 испытуемых получен паттерн ПАЭ в виде длительного (>60 с) подъема рук до горизонтальной линии с медленным нечетким окончанием, у 4 испытуемых – в виде более короткого (до 60 с) подъема с резким окончанием (опусканием рук), у 2 испытуемых – в виде периодического подъема рук до горизонтальной линии (2–3 периода ПАЭ). Примеры ЭМГ при ПАЭ представлены на рис. 1. Длительность ПАЭ в обеих руках была одинаковой, т.е. ПАЭ прекращалась в обеих дельтовидных мышцах практически одновременно. Перед сеансом СИ длительность ПАЭ составила 66 с (44–103 с), а после сеанса СИ статистически значимо ($p < 0.05$) увеличилась у 8 испытуемых из 9 в среднем примерно в 2 раза – до 138 с (88–216 с). В целом, паттерн ПАЭ после сеанса СИ оставался примерно таким же, как и до СИ, поэтому увеличение длительности ПАЭ могло происходить за счет увеличения количества отдельных волн ПАЭ (с двух до трех) или за счет появления дополнительной длительной волны ПАЭ после опускания рук, которой не было до сеанса СИ. Также, происходило простое увеличение длительности ПАЭ в виде единственного периода активности (рис. 1).

Средняя частота ЭМГ во время ПАЭ была в среднем на 8–9 Гц больше ($p < 0.01$), по сравнению с таковой во время произвольной активности, хотя их амплитуда была примерно одинаковой (табл. 1). После сеанса СИ средняя частота ЭМГ показала тенденцию к увеличению в правой дельтовидной мышце, как во время произвольной активности, так и во время ПАЭ, что, однако, было статистически незначимо. Амплитуда ЭМГ не изменилась под действием сеанса СИ (табл. 2).

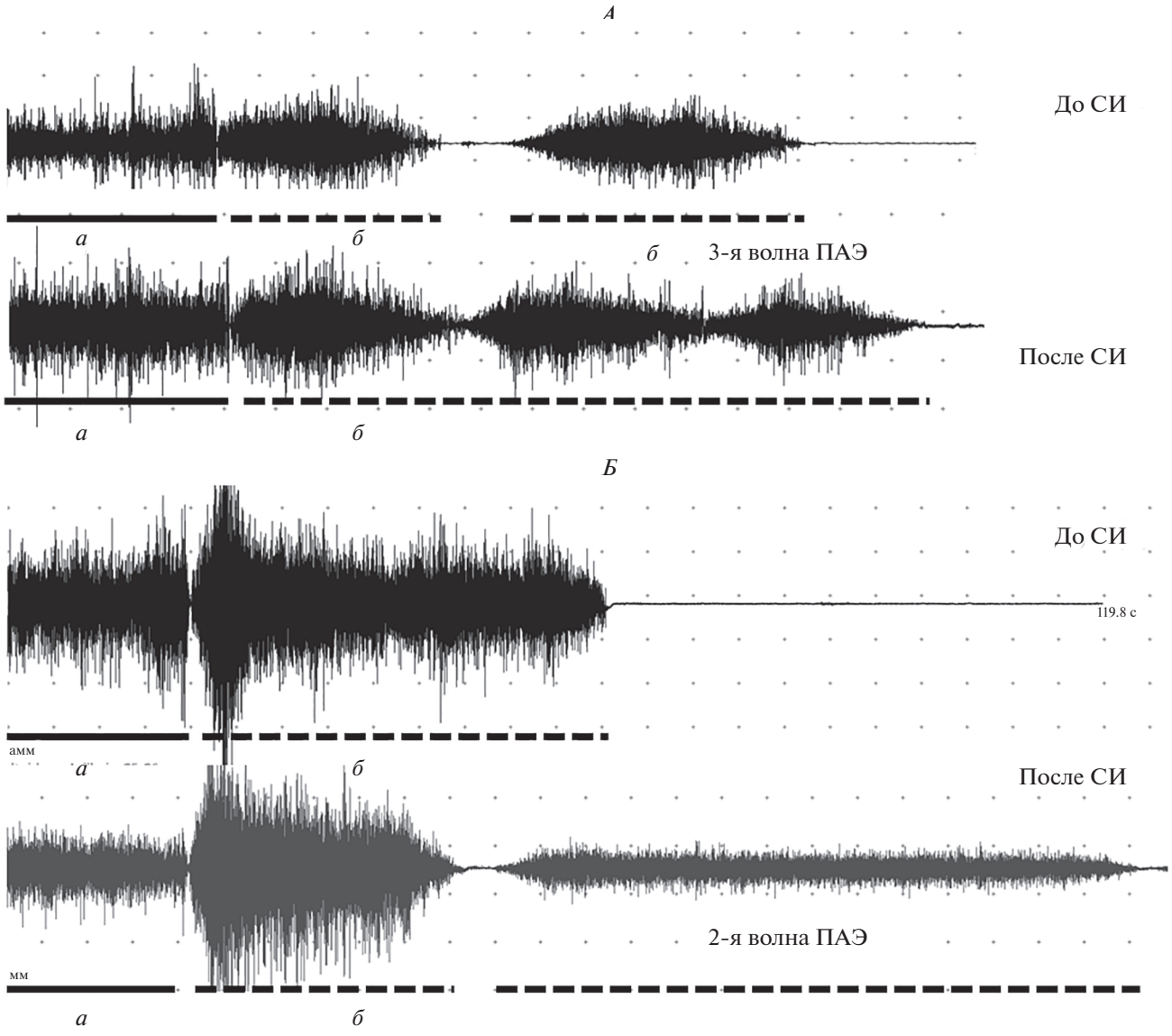

Рис. 1. Электромиограмма (ЭМГ) произвольной активности и постактивационного эффекта (ПАЭ) до и после сеанса "сухой" иммерсии (СИ) у двух разных испытуемых (*А* и *Б*).
а – произвольная активность дельтовидной мышцы, *б* – ПАЭ. Калибровка времени – 5 с. Калибровка амплитуды – 400 мкВ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе исследовано влияние однократного сеанса СИ на длительность, амплитуду и среднюю частоту ЭМГ при произвольной активности дельтовидных мышц и ПАЭ. Согласно рабочей гипотезе, после кратковременного воздействия моделированной микрогравитации, индуцированной при помощи СИ, мышечный тонус в виде ПАЭ должен был снижаться.

Установлено, что наиболее заметным и статистически значимым эффектом СИ на ПАЭ стало увеличение его длительности примерно в два раза, наблюдавшееся у 8 из 9 испытуемых. Амплитуда ЭМГ, характеризующая амплитуду ПАЭ, практически не изменились после сеанса СИ. Таким образом, влияние СИ, на такой специфический вид мышечного тонуса как ПАЭ, проявилось только в виде его удлинения, что можно считать усилением ПАЭ. Также, средняя частота поверхностной ЭМГ, характеризующая организацию мышечного сокращения на уровне двигательных единиц [19] не претерпела изменений. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об усилении (удлинении) ПАЭ дельтовидных мышц после применения краткосрочной СИ. Это про-

тиворечит исходной рабочей гипотезе о вероятном уменьшения ПАЭ после действия СИ, что требует критического анализа результатов.

Возможно несколько вариантов объяснения полученного противоречия. Во-первых, на полученный результат могла повлиять сама биомеханическая функция дельтовидной мышцы, в которой изучался ПАЭ. Функцией дельтовидных мышц является отведение рук от тела, т.е. подъем в стороны, до горизонтального уровня. Действительно, наши предыдущие работы показали, что в различных мышцах ПАЭ модифицируется температурными стимулами по-разному. В частности, было показано, что в двуглавых мышцах плеча охлаждение усиливает [20], а согревание уменьшает ПАЭ [21]. Это могло быть связано со сгибательной функцией двуглавой мышцы, которая в силу своего действия могла уменьшать площадь теплоотдачи организма, участвуя, таким образом, в функции терморегуляции. В дельтовидных же мышцах охлаждение не вызывало усиление ПАЭ, и это могло быть связано с ее биомеханической функцией отведения рук от тела, что невыгодно с точки зрения терморегуляции [21]. Таким образом, в дельтовидных мышцах, вероятно, актуализировались конкурентные отношения между функциями терморегуляции и равновесия, что хорошо соответствует концепции “сенсорного конфликта” [22]. Поэтому, ПАЭ в настоящем исследовании вполне могла находиться под управлением противоположных по действию факторов, что требовало их учета и интеграции в ЦНС для наиболее функционально выгодного проявления в конкретной мышце, причем с учетом контекстных условий среды. Большое значение в таких сложных сенсорных и контекстных условиях приобретает концепция “системы внутреннего представления” организма [22, 23]. Возможность модификации ПАЭ при помощи положения тела и даже “переключение” ПАЭ с одной мышцы на другую была показана в работе В.С. Гурфинкеля и др. [24].

В связи с этим, в данной работе мы могли столкнуться с ситуацией, когда в силу необходимости участия дельтовидных мышц в осуществлении функции равновесия при помощи отведения рук во время вертикальной стойки, их активность после СИ могла усилиться вместо того, чтобы уменьшится. Испытуемые после сеанса СИ могли испытывать состояние неустойчивости, связанное с длительным горизонтальным положением и ортостатической реакцией. Также, условия СИ сами обладают специфическим действием снижать АД [16]. Вместе с тем, испытуемые в нашем исследовании после СИ поднимались с ложемента с восстановившимся артериальным давлением, а обследование этой же группы испытуемых не выявило у них статистически значимых изменений стабилометрических параметров – длины траектории общего центра давления, скорости и площади его перемещения [18]. Это указывает на то, что у здоровых молодых испытуемых фактор равновесия/ортостатической реакции не мог внести решающий вклад в удлинение ПАЭ после сеанса СИ. В сумме, это требует дальнейшего поиска факторов, влияющих на ПАЭ в дельтовидных мышцах. Возможным кандидатом на роль фактора, повышающего активность дельтовидных мышц, может послужить снижение уровня бодрствования после СИ. Так, нами было ранее отмечено, что многие испытуемые – больные паркинсонизмом – засыпают во время процедуры СИ [17]. В настоящем исследовании испытуемые также сообщали о сильном релаксирующем эффекте сеанса СИ.

Во-вторых, нами не было учтено состояние мышечного тонуса в мышцах нижних конечностей, например, в камбаловидной и икроножной мышцах, в которых, вероятнее всего, произошло снижение тонуса под действием СИ. Снижение мышечного тонуса в мышцах голени могло вызвать усиление неустойчивости испытуемого при вертикальной стойке и необходимость усилить вовлечение дельтовидных мышц в функцию статического равновесия. В частности в работе [25] было показано увеличение всех стабилометрических параметров примерно на 20% после СИ. Вместе с тем, в данной работе применялся более длительный сеанс СИ (3 дня), что и определило столь сильное изменение стабилометрических параметров. Тем не менее, в будущих исследованиях по данной проблеме следует применять ЭМГ-контроль и, возможно, исследовать вязкоэластические аспекты тонуса мышц голени [25].

В-третьих, на результат могло повлиять то, что ПАЭ исследовался нами не во время самой СИ, а после нее, поэтому прямой эффект СИ на ПАЭ вполне мог остаться незамеченным. Вместе с тем, нами ранее было показано, что эффект снижения такого вида гипертонуса, как мышечная ригидность при паркинсонизме, длится по крайней мере несколько часов после СИ [18]. В связи с этим, в будущих исследованиях следует сконструировать условия, которые позволят оценивать ПАЭ в условиях, приближенных к условиям СИ, или другим способам моделирования микрогравитации. Например, вместо условий СИ можно использовать условия “флотации”, т.е. положение испытуемого “лежа на воде”, а не погружения (иммерсии) в воду. Условия флотации, конечно же, не идентичны таковым при СИ, но частично несут в себе ее эффекты. Также, возможно использование систем разгрузки веса тела человека, которые применяются для моделирования микрогравитации.

Перспективы исследования. Возможные пути решения задачи о влиянии моделированной мик-

рогравитации на ПАЭ человека могут быть следующими. Во-первых, так как биомеханическая функция дельтовидных мышц в виде отведения рук и участие этих мышц в реакциях равновесия могла повлиять на полученный результат, в дальнейших исследованиях представляется правильным оценить ПАЭ после СИ также и в сгибательной мускулатуре. Например, в двуглавых мышцах плеча ПАЭ вызывается достаточно часто, хотя и не на столь продолжительное время, как дельтовидных мышцах [21], поэтому в двуглавой мышце ПАЭ может быть исследован в более естественных, не нагруженных антигравитационной функцией, условиях.

Во-вторых, могут быть использованы виды тонуса, которые связаны с вибрационным воздействием – вибрационно-тонический рефлекс, а также поствибрационный эффект, аналогичный ПАЭ. Эти виды тонуса более стандартны в своем проявлении и удобны в применении, так как задаются внешним стимулом.

В-третьих, ПАЭ может быть оценен в условиях более сложного межсенсорного взаимодействия. Известно, что сенсорные системы, принимающие участие в осуществлении вертикальной стойки (вестибулярная, зрительная и проприоцептивная) задают собственные опорные системы координат, соответственно, гравитационную, алло- и эгоцентрическую, [26], что позволяет изменять соотношение весовых коэффициентов (феномен *re-weighting*) этих сенсорных систем в регуляции позы в меняющихся условиях [27]. В связи с этим, феномен ПАЭ может быть оценен после СИ в разных сенсорных условиях – с закрытыми глазами, в условиях виртуальной реальности, на податливой основе, при вестибулярных стимулах, при стоянии на одной ноге [27, 28]. В частности, известно, что у пожилых людей весовой коэффициент зрительного сенсорного канала увеличен за счет снижения проприоцептивного канала, по сравнению с молодыми людьми [27, 29]. Поскольку данная работа является разведочной для последующего изучения ПАЭ у больных паркинсонизмом, исследование ПАЭ у пожилых людей также следует провести для понимания вклада фактора возраста в проявление ПАЭ при болезни Паркинсона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе, вопреки исходной гипотезе, были получены данные об усилении (удлинении) ПАЭ в дельтовидных мышцах здоровых молодых людей после 45-минутного сеанса моделированной при помощи СИ микрогравитации. Данная работа является разведочной для последующего применения такого феномена, как ПАЭ, в исследовании влияния наземных моделей микрогравитации на мышечный тонус и ригидность у больных паркинсонизмом. Цель такого исследования – оценка реабилитационного потенциала микрогравитации СИ в отношении паркинсонизма. Полученный результат заставляет модифицировать подход к исследованию влияния СИ на больных паркинсонизмом в следующих направлениях: 1) необходимо оценивать ПАЭ не только в тех мышцах, в которых ПАЭ легко вызывается, но и в тех мышцах, в которых состояние “сенсорного конфликта” между реакцией на условия СИ и их участием в движении (равновесии) не столь выражено или отсутствует; 2) потребуется усложнить условия исполнения двигательной задачи при помощи межсенсорной интеграции, которая особенно страдает у пожилых людей, которые и составляют огромное большинство больных паркинсонизмом; 3) следует найти возможность оценки ПАЭ непосредственно во время условий СИ.

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 (объединенный этический комитет Петрозаводского государственного университета и Министерства здравоохранения Республики Карелия, Петрозаводск, протокол № 31, 18.02.2015).

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 в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 0752-2020-0007).

Благодарности. Авторы выражают благодарность добровольцам-испытуемым, которые согласились участвовать в исследовании.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Davis J.R., Horslen B.C., Nishikawa K. et al.* Human proprioceptive adaptations during states of height-induced fear and anxiety // J. Neurophysiol. 2011. V. 106. № 6. P. 3082.
2. *Needle A.R., Baumeister J., Kaminski T.W. et al.* Neuromechanical coupling in the regulation of muscle tone and joint stiffness // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2014. V. 24. № 5. P. 737.
3. *Katz R.T., Rymer W.Z.* Spastic hypertonia: mechanisms and measurement // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1989. V. 70. № 2. P. 144.

4. *Ward A.B.* Assessment of muscle tone // Age Ageing. 2000. V. 29. № 5. P. 385.
5. *Meigal A.Y., Lupandin Y.V., Hänninen O.* Head and body positions affect thermoregulatory tonus in deltoid muscles // J. Appl. Physiol. 1996. V. 80. № 4. P. 1397.
6. *Baradaran N., Tan S.N., Liu A. et al.* Parkinson's disease rigidity: relation to brain connectivity and motor performance // Front. Neurol. 2013. V. 4. P. 67.
7. *Trompetto C., Marinelli L., Mori L. et al.* Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation // Biomed. Res. Int. 2014. V. 2014. P. 354906.
8. *Benarous X., Raffin M., Ferrafiat V. et al.* Catatonia in children and adolescents: New perspectives // Schizophr. Res. 2018. V. 200. P. 56.
9. *Hagenaars M.A., Hagenaars J.A.P.* Tonic immobility predicts poorer recovery from posttraumatic stress disorder // J. Affect Disord. 2020. V. 264. P. 365.
10. *Hohtola E.* Tonic immobility and shivering in birds: evolutionary implications // Physiol. Behav. 1981. V. 27. № 3. P. 475.
11. *Kohnstamm O.* Demonstration einer katatoneartigen erscheinung beim gesunden (Katatonusuersuch) // Neurol. Central. 1915. V. 34. P. 290.
12. *De Havas J., Ghosh A., Gomi H., Haggard P.* Sensorimotor organization of a sustained involuntary movement // Front. Behav. Neurosci. 2015. V. 9. P. 185.
13. *De Havas J., Gomi H., Haggard P.* Experimental investigations of control principles of involuntary movement: a comprehensive review of the Kohnstamm phenomenon // Exp. Brain Res. 2017. V. 235. № 7. P. 1953.
14. *Duclos C., Roll R., Kavounoudias A., Roll J.P.* Cerebral correlates of the "Kohnstamm phenomenon": an fMRI study // Neuroimage. 2007. V. 34. № 2. P. 774.
15. *Solopova I.A., Selionov V.A., Zhvansky D.S. et al.* Human cervical spinal cord circuitry activated by tonic input can generate rhythmic arm movements // J. Neurophysiol. 2016. V. 115. № 2. P. 1018.
16. *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.
17. *Meigal A., Gerasimova-Meigal L., Saenko I., Subbotina N.* Dry immersion as a novel physical therapeutic intervention for rehabilitation of Parkinson's disease patients: A feasibility study // Phys. Med. Rehab. Kuror. 2018. V. 28. № 5. P. 275.
18. *Мейгал А.Ю., Третьякова О.Г., Герасимова-Мейгал Л.И., Саенко И.В.* Вертикальная ориентация в пространстве у больных паркинсонизмом при воздействии однократной "сухой" иммерсии и курса иммерсий // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 2. С. 72.
Meigal A.Yu., Tretjakova O.G., Gerasimova-Meigal L.I., Sayenko I.V. Vertical Spatial Orientation in Patients with Parkinsonism under the State of a Single "Dry" Immersion and a Course of Immersions // Human Physiology. 2021. V. 47. № 2. P. 183.
19. *Del Vecchio A., Negro F., Felici F., Farina D.* Associations between motor unit action potential parameters and surface EMG features // J. Appl. Physiol. 2017. V. 123. № 4. P. 835.
20. *Meigal A.Y., Lupandin Y.V., Hänninen O.* Influence of cold and hot conditions on postactivation in human skeletal muscles // Pflugers Arch. 1996. V. 432. № 1. P. 121.
21. *Мейгал А.Ю., Письменный К.Н.* Влияние общего согревания и охлаждения организма организма на постактивационный эффект в мышцах верхних конечностей // Физиология человека. 2009. Т. 35. № 1. С. 60.
Meigal A.Yu., Pis'mennyi K.N. The influence of whole body heating and cooling on the aftercontraction effect in the upper limb muscles // Human Physiology. 2009. V. 35. № 1. P. 51.
22. *Левик Ю.С.* Н.А. Бернштейн и смена парадигмы в физиологии движений: от рефлексов к управлению на основе системы внутреннего представления. М.: Издательский дом КДУ, 2019. С. 35.
23. *Левик Ю.С.* Исследования в космосе и новые концепции в физиологии движений // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 6. С. 80.
Levik Y.S. [Space researches and new concepts in the physiology of motion] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2020. V. 54. № 6. P. 80.
24. *Гурфинкель В.С. Левик Ю.С., Лебедев М.А.* Ближние и отдаленные постактивационные эффекты в двигательной системе человек // Нейрофизиология. 1989. Т. 21. № 3. С. 343.
Gurfinkel V.S., Levik Y.S., Lebedev M.A. Immediate and remote postactivation effects in the human motor system // Neurophysiology. 1989. V. 21. № 3. P. 247.
25. *Treffel L., Dmitrieva L., Gauquelin-Koch G. et al.* Craniomandibular system and postural balance after 3-Day dry immersion // PLoS One. 2016. V. 11. № 2. P. e0150052.
26. *Foisy A., Kapoula Z.* Plantar cutaneous afferents influence the perception of Subjective Visual Vertical in quiet stance // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. P. 14939.
27. *Feller K.J., Peterka R.J., Horak F.B.* Sensory re-weighting for postural control in parkinson's disease // Front. Hum. Neurosci. 2019. V. 13. P. 126.
28. *Сметанин Б.Н., Кожина Г.В., Попов А.К., Левик Ю.С.* Спектральный анализ колебаний тела человека при стоянии на твердой и податливой опорах в разных зрительных условиях // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 6. С. 49.
Smetanin B.N., Kozhina G.V., Popov A.K., Levik Y.S. Spectral analysis of the human body sway during standing on firm and compliant surfaces under different visual conditions // Human Physiology. 2016. V. 42. № 6. P. 626.
29. *Riva D., Fani M., Benedetti M.G. et al.* Effects of high-frequency proprioceptive training on single stance stability in older adults: implications for fall prevention // Biomed. Res. Int. 2019. V. 2019. P. 2382747.

Postactivation Effect in the Deltoid Muscle of Healthy Young Humans after the Short-Term "Dry" Immersion

A. Yu. Meigal[a], *, L. I. Gerasimova-Meigal[a], A. E. Peskova[a]

[a] *Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia*

* *E-mail: meigal@petrsu.ru*

This study was aimed at characterizing of the post-activation effect (PAE) of deltoid muscles in healthy young subjects after a 45-minute single session of analog microgravity, modeled with the "dry" immersion (DI), with help of the surface electromyography (EMG). According to the working hypothesis, the PAE should decrease after the DI session. In contrary to the original hypothesis, PAE in the deltoid muscles become increased after DI in the form of its lengthening in 8 out of 9 subjects, approximately 2 times, from 66 to 135 s, without a statistically significant effect on the amplitude and mean frequency of EMG. Among the probable factors that have interfered with such result we have discussed the following ones: 1) the factor of the biomechanical function of the deltoid muscle, which would have probably induced the "sensory conflict" between the action of DI on the deltoid muscle and their participation in the balance function, 2) the factor of the methodology of DI induction, 3) the factor of complexity of the task (vertical stance), and 4) involvement of the system of internal representation of the body in the appearance of PAE. The data obtained are aimed at further studying the effect of analog microgravity on muscle tone and muscle rigidity in patients with parkinsonism and its rehabilitation potential.

Keywords: postactivation effect, electromyography, analogue microgravity, "dry" immersion.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 60–71

УДК 612.821

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТАВА ТЕЛА И НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У УЧАСТНИКОВ 21-СУТОЧНОЙ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ

© 2021 г. Г. Ю. Васильева[1, *], К. В. Гордиенко[1], Д. П. Сидоренко[1], С. П. Щелыкалина[2, 3], Е. В. Баталова[1], Е. С. Томиловская[1], Р. Р. Гимадиев[4], А. М. Носовский[1], И. М. Ларина[1]

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

[2]ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

[3]ООО Научно-технический центр “МЕДАСС”, Москва, Россия

[4]ФГАО ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 09.10.2020 г.
После доработки 11.11.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

В статье представлены результаты исследования временно́й динамики компонентного состава тела и уровней содержания гормонов, участвующих в регуляции энергетического обмена и пищевого поведения, у здоровых добровольцев, находившихся в условиях “сухой” иммерсии (СИ) в течение 21 сут без применения средств профилактики неблагоприятных эффектов экспериментальных условий. Состав тела испытуемых исследовали с помощью биоимпедансного анализа (БИА). Показано, что влияние факторов модельного эксперимента с 21-суточной СИ на состав тела 10 участников выражалось в уменьшении доли тощей массы при одновременном увеличении жировой компоненты. С помощью кластерного анализа были выделены две равные по числу участников однородные группы, со сниженной групповой вариабельностью параметров состава тела и параметров системной регуляции энергетического обмена. При более высокой относительной жировой массе тела (ЖМ), но более низкой – безжировой (БЖМ), с более высоким уровнем основного обмена – воздействие факторов 21-суточной иммерсии сказывалось в достоверном снижении ($p < 0.05$) доли скелетно-мышечной массы (СММ%) тела. При более низкой относительной ЖМ, но более высокой – БЖМ, с более низким уровнем основного обмена – во время 21-суточной иммерсии отмечена стабильность доли скелетно-мышечной массы, при повышении показателя СММ% ($p < 0.05$) по завершению СИ. Во время СИ в данной группе отмечено значимое увеличение уровня инсулина крови. Концентрации лептина, триглециридов различались между группами в разные периоды эксперимента.

Ключевые слова: “сухая” иммерсия, адипокины, энергетический обмен, состав тела человека, биоимпедансный анализ.

DOI: 10.31857/S0131164621030188

Актуальность исследования влияния экстремальных факторов на компонентный состав тела человека, в том числе в космическом полете (КП) и при наземном моделировании его эффектов, обусловлена отражением в составе тела признаков метаболической адаптации, затрагивающей различные стороны обмена веществ, в частности жировой обмен. Изучение происходящих во время КП метаболических изменений ограничено методическими возможностями и, в аспекте последующего обобщения, длительным периодом сбора данных. Проводимые в Институте медико-биологических проблем РАН (г. Москва) эксперименты, моделирующие воздействие на организм человека различных факторов КП, позволяют в контролируемых условиях получить достаточный объем наблюдений с использованием широкого набора методов.

Исследования в клинической и спортивной медицине убедительно показывают важное значение анализа и мониторинга изменений компонентного состава как всего тела, так и его отдельных регионов. Мониторинг состава тела показал свою значимость в наблюдении ранних признаков гипертензии, связанной как с генетической предопределенностью, так и с условиями жизне-

деятельности и питания человека, а также с процессом старения [1–5]. Одним из очевидных направлений таких исследований, дающих объективную информацию при различных функциональных состояниях организма человека, является поиск связи изменений в составе тела с гиподинамией [6, 7]. В то же время множество работ адресовано поискам биологических маркеров патогенеза метаболических нарушений при увеличении жировой компоненты массы тела [8–15], и состояниях, индуцирующих оксидативный стресс [16, 17].

Для гравитационной физиологии и медицины важное практическое значение имеет определение нутритивного статуса, для оценки адекватности поступления с пищей энергии во время длительного воздействия на организм факторов КП. Другим аспектом, важным для космической медицины, является исследование взаимосвязи параметров состава тела с показателями физической работоспособности человека [18], для разработки методов оценки особенностей индивидуальной адаптации к силовым нагрузкам [19]. В алгоритме *FRAX*® (*fracture risk assessment tool*), разработанном ВОЗ для определения 10-летнего риска костных переломов [20], используется тесная связь между минеральной плотностью кости (МПК) и индексом массы тела (ИМТ), что свидетельствует о влиянии модификаций жирового обмена на процессы костного метаболизма.

Проведенные ранее исследования методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии после КП различной продолжительности на орбитальных станциях “Мир” и Международной космической станции (МКС), показали достоверные изменения жировой и тощей массы тела космонавтов [21, 22]. В космическом эксперименте “СПРУТ-2”, проведенном на борту МКС с участием 15 космонавтов, при ежемесячном обследовании с использованием метода биоимпедансного анализа, были получены данные, выявляющие достоверное однонаправленное снижение массы тела за время орбитального полета с одновременной убылью мышечной массы и увеличением жировой компоненты [23].

Гормональная регуляция энергетического и жирового обмена связана с поддержанием баланса процессов потребления, производства и расхода энергии организмом. Субстраты жирового обмена служат источником производства энергии в организме и, в определенных условиях, в том числе, связанных со снижением физической активности – их удельный вклад может изменяться.

Таким образом, анализ компонентного состава тела и изучение этих параметров одновременно с показателями гормональной регуляции энергетического обмена в модельных условиях и в КП может дать объективную информацию о характере метаболической трансформации в организме, и использоваться для оценки как медицинских рисков, так и эффективности профилактических мероприятий.

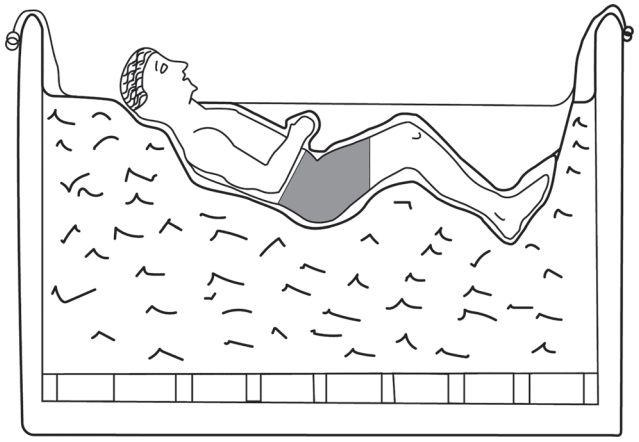

Рис. 1. Схема, показывающая положение тела испытателя, находящегося в условиях “сухой” иммерсии (СИ).

Целью данной работы стало изучение динамики параметров состава тела и уровней гормонов, регулирующих энергетический обмен, у здоровых добровольцев, принимавших участие в 21-суточном модельном эксперименте с “сухой” иммерсией (СИ21) без средств и методов профилактики развития неблагоприятных эффектов (“контрольная группа”).

МЕТОДИКА

В экспериментальном исследовании “Состояние физиологических систем организма человека при моделировании отдельных факторов КП в условиях 21-суточной СИ без средств профилактики и с использованием искусственной силы тяжести, создаваемой при помощи центрифуги короткого радиуса. Этап 1”, проходящем в ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва), принимали участие 10 здоровых мужчин (средний возраст 29.3 ± ± 3.56 года, рост 176.2 ± 3.8 см, масса тела 72.5 ± 11.4 кг, $M \pm SD$). Испытуемые круглосуточно находились в иммерсионной ванне (рис. 1) в течение 21 сут, погруженные в воду с температурой 32.5 ± 2°C и изолированные от нее специальной гидроизолирующей тканью. Для проведения гигиенических процедур ежедневно на 15–20 мин проводили выемку из ванны, в положении обследуемого лежа на каталке. Условия проведения СИ21, описание участников и принципы организации питания подробно рассмотрены в работе Е.С. Томиловской и др. [24].

Обследование каждого из участников осуществляли в фоновый период (за 7 сут до начала экспе-

риментального периода), 2 раза во время СИ21 (на 7 и 14 сут проведения эксперимента), в день выхода из иммерсии (0 сут) и 1 раз после окончания СИ21 (+7 сут).

Для исследования динамики состава тела методом биоимпедансного анализа (БИА) использовали биоимпедансометр *ABC*-02 ("НТЦ "МЕДАСС", Россия). Массу тела, длину тела стоя, обхват талии, бедер и запястья оценивали с помощью стандартного антропометрического оборудования [25]. Антропометрические измерения (окружность талии, бедер и запястья) и БИА проводили последовательно в утренние часы, до взятия венозной крови и завтрака, определение массы и длины тела – вечером предыдущего дня. До и после окончания СИ21 измерения методом БИА проводили в положении лежа на спине на кушетке. В период СИ21 (на 7, 14 и 21 сут), подготовительные операции, предшествующие БИА – подкладывание антистатических материалов, наложение электродов, подключение прибора и т.п., для сохранения эффектов перераспределения жидкостных сред, проводили с испытуемыми, находящимся в иммерсионной ванне в условиях безопорности. Верхнее положение подъемника иммерсионной ванны, при котором испытуемый находился в положении лежа на спине на ровной поверхности в течение 30 с, использовали непосредственно в момент измерения. При этом плечи обеих рук были разведены под углом 45° к продольной оси тела, предплечья располагались параллельно корпусу; ноги разведены относительно продольной оси так, чтобы они не касались друг друга. Измерение электрического сопротивления тела выполняли с использованием одноразовых кардиографических электродов *FIAB F*9049 (*FIAB*, Италия), наложенных в области лучезапястных и голеностопных суставов. С помощью расширенного программного обеспечения *ABC*01-0454 были получены значения следующих показателей тканевого состава тела: жировая (ЖМ), тощая (БЖМ), активная клеточная (АКМ) и скелетно-мышечная массы (СММ) тела и их доля от общей массы (выражены в %).

Для исследования динамики содержания инсулина, адипонектина, лептина, грелина, глюкозы и триглицеридов у всех участников эксперимента натощак в утренние часы, в положении лежа (нижнее положение подъемника иммерсионной ванны для забора во время СИ) из кубитальной вены проводили взятие проб венозной крови. После взятия кровь обрабатывали с соблюдением требований по первичной подготовке проб крови и центрифугировали при режимах, рекомендованных для исследуемых показателей. Для получения плазмы (консервант К2ЭДТА и гепарин) кровь центрифугировали при 4°С со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин, для получения сыворотки (с активатором свертывания) кровь центрифугировали при 21°С со скоростью 2500 об./мин в течение 10 мин.

Аликвоты образцов сыворотки и плазмы замораживали и сохраняли при температуре –80°С до проведения одномоментного анализа содержания гормонов в собранных образцах крови. Концентрации глюкозы, триглицеридов, холестерина и инсулина были измерены электрохемилюминесцентным методом на модульной платформе *Cobas*-6000 (*Roche*, Германия). Концентрации адипонектина, лептина и грелина (ацилированный, биологически активная форма) определяли методом ИФА на микропланшетном ридере *Anthos* 2010 (*Biochrom Ltd.*, Великобритания) с использованием коммерческих тест-систем *BCM Diagnostics* (Канада), *Bio Vendor* (Чешская Республика).

Значения анализируемых параметров представлены как среднее и 95% доверительный интервал, а так же как среднее ± стандартное отклонение. Сравнение значений параметров в разные сутки наблюдения включало дисперсионный анализ повторных наблюдений с уровнем значимости 0.05 с последующим апостериорным анализом с использованием критерия Фишера. Все статистические тесты проводили с использованием программного обеспечения *STATISTICA* 10. Для выявления однородных групп (с учетом всех показателей) применяли кластерный анализ, метод Варда [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднегрупповые изменения массы тела испытуемых во время наблюдения были статистически достоверны: они были ниже фоновых значений на протяжении всего периода СИ21. Через неделю после окончания эксперимента показатель среднегрупповой массы тела добровольцев не вернулся к фоновым значениям (рис. 2).

БИА показал, что снижение общей массы тела в основном связано с уменьшением доли его тощей массы при одновременном увеличении жировой (табл. 1, рис. 3). Были выявлены достоверные изменения абсолютных и относительных величин БЖМ, ЖМ, АКМ и СММ на разных этапах эксперимента.

Из-за высокой групповой вариабельности показателей БИА состава тела (табл. 1) была рассмотрена гипотеза об однородности группы обследуемых, которым предъявляли данное воздействие. С целью выявления однородных совокупностей был выполнен кластерный анализ, показавший достоверное наличие двух равных подгрупп (по 5 чел.), различающихся по массе тела и всех относительных параметров состава тела (табл. 2). Деление на группы велось по абсолютным пока-

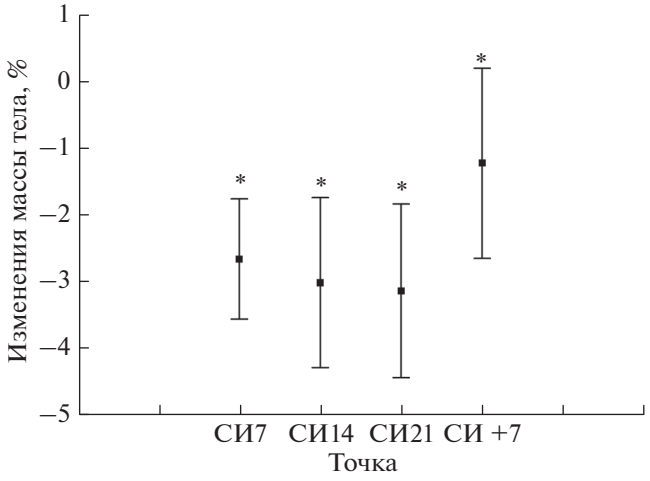

Рис. 2. Изменение массы тела участников эксперимента СИ21 без средств профилактики относительно фоновых значений, % (фон – ноль).
Данные представлены в виде диаграммы размаха, где точка в середине линии — среднее значение. Отрезок, сформированный разбросом, – 95% доверительный интервал среднего значения.

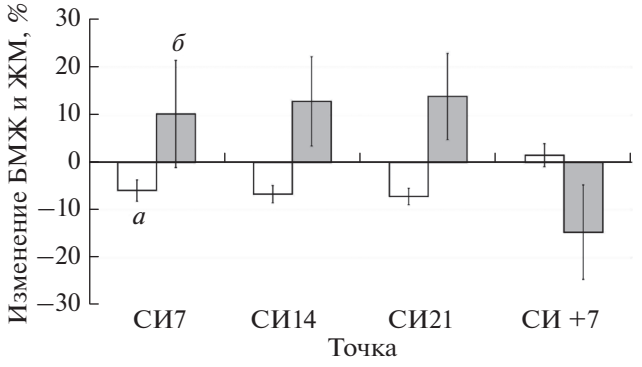

Рис. 3. Среднегрупповые изменения БЖМ (*а*) и ЖМ (*б*) тела (% к фону) в течение СИ21.

зателям состава тела, биохимическим и гормональным параметрам крови.

При сравнении выделенных однородных подгрупп наибольший интерес вызывал вопрос – различается ли динамика относительных показателей состава тела в подгруппах, в течение воздействия. Оказалось, что I группа характеризуется достоверно более низкой относительной БЖМ, но значимо более высокой относительной ЖМ, чем II группа. В то же время, динамика в течение эксперимента этих параметров в каждой из подгрупп отсутствовала. По относительным показателям АКМ и СММ подгруппы не различались. Тем не менее, удалось установить, что относительные параметры АКМ в обеих подгруппах претерпевали сходную динамику под влиянием факторов эксперимента, характеризующуюся тенденцией к повышению во время СИ и достоверным снижением показателя после эксперимента (рис. 4, *А*).

В то же время, динамика относительных показателей СММ в подгруппах различалась (рис. 4, *Б*). Было выявлено, во-первых, достоверное снижение относительных параметров СММ на протя-

Таблица 1. Изменение показателей биоимпедансного анализа (БИА) в течение СИ21 без средств профилактики

Показатель	СИ –7	СИ7	СИ14	СИ21	СИ +7
БЖМ, кг	57.79 (53.23–62.35)	54.32 (50.45–58.19)	53.94 (49.68–58.19)	53.6 (49.73–57.48)	58.55 (54.58–62.53)
БЖМ, %	80.34 (76.68–83.99)	77.75 (73.17–82.32)	77.35 (73.36–81.34)	77.07 (72.82–81.32)	82.61 (77.98–87.25)
ЖМ, кг	14.71 (10.71–18.71)	16.36 (11.47–21.25)	16.5 (11.93–21.07)	16.72 (11.93–21.5)	13.04 (8.43–17.65)
ЖМ, %	19.66 (16.01–23.32)	22.25 (17.68–26.83)	22.65 (18.66–26.64)	22.93 (18.68–27.18)	17.39 (12.75–22.02)
СММ, кг	30.63 (28.29–32.96)	28.32 (26.54–30.1)	28.07 (26.05–30.1)	27.84 (26.06–29.62)	31.37 (29.43–33.3)
СММ, %	53.02 (52.54–53.5)	52.19 (51.52–52.87)	52.09 (51.63–52.56)	52 (51.41–52.58)	53.61 (52.93–54.29)
АКМ, кг	34.73 (31.48–37.98)	34.67 (31.38–37.97)	33.85 (30.39–37.3)	33.32 (30.27–36.36)	33.34 (30.49–36.2)
АКМ, %	59.98 (58.93–61.03)	63.66 (61.91–65.4)	62.56 (61.04–64.09)	62.01 (60.49–63.53)	56.83 (55.73–57.94)

Примечание: ЖМ – жировая масса; БЖМ – безжировая масса; АКМ – активная клеточная масса; СММ – скелетно-мышечная массы тела; % – соответствующие параметры, рассчитанные как доли от общей массы тела.

Таблица 2. Показатели биоимпедансометрии по группам добровольцев ($M \pm SD$)

Показатель	Точки	Группа I		Группа II	
		Mean	*StDev*	*Mean*	*StDev*
Масса, кг	1	82.8	3.42	**62.2**	4.15
	2	81.48	3.21	**59.88**	3.94
	3	81.3	3.87	**59.58**	3.82
	4	81.1	3.05	**59.54**	3.48
	5	81.7	4.09	**61.48**	3.68
БЖМ, кг	1	63.24	3.61	**52.344**	2.078
	2	59.06	2.49	**49.584**	1.868
	3	59.08	2.96	**48.794**	2.156
	4	58.42	2.41	**48.784**	1.414
	5	62.99	3.48	**54.12**	2.88
ЖМ, кг	1	19.563	1.951	**9.86**	2.78
	2	22.417	1.218	**10.3**	3.44
	3	22.217	1.855	**10.79**	2.61
	4	22.68	2.3	**10.76**	2.57
	5	18.71	2.94	**7.362**	2.076
АКМ, кг	1	38.6	2.4	**30.863**	1.791
	2	38.53	2.9	**30.812**	1.434
	3	37.86	3.09	**29.833**	1.596
	4	37.042	2.122	**29.588**	1.268
	5	36.63	2.51	**30.06**	1.615
СММ, кг	1	33.326	2.14	**27.927**	1.088
	2	30.426	1.317	**26.218**	1.067
	3	30.466	1.594	**25.676**	1.075
	4	30.008	1.367	**25.675**	0.61
	5	33.301	2.064	**29.43**	1.694
БЖМ, %	1	**76.36**	2.45	84.32	3.63
	2	**72.488**	1.075	83.01	4.66
	3	**72.683**	1.769	82.03	3.51
	4	**72.06**	2.4	82.07	3.31
	5	**77.13**	3.23	88.09	3.01
ЖМ, %	1	23.64	2.45	**15.68**	3.63
	2	27.512	1.075	**16.99**	4.66
	3	27.317	1.769	**17.97**	3.51
	4	27.94	2.4	**17.93**	3.31
	5	22.87	3.23	**11.91**	3.01
АКМ, %	1	61.033	0.799	**58.93**	1.201
	2	65.172	2.2	**62.138**	1.651
	3	64.007	2.082	**61.123**	0.861
	4	63.38	1.7	**60.645**	1.6
	5	58.119	0.881	**55.548**	0.695
СММ, %	1	52.683	0.463	53.357	0.729
	2	51.512	0.184	52.877	0.904
	3	51.561	0.147	52.627	0.474
	4	51.355	0.355	52.638	0.589
	5	52.854	0.523	54.373	0.57

Примечание: периоды сбора данных (колонка “точки”): 1 – за 7 сут перед СИ (фон); 2 – на 7-е сут СИ; 3 – на 14-е сут СИ; 4 – в день завершения СИ; 5 – через 7 сут после окончания СИ; жирным шрифтом выделены показатели, достоверно различающиеся (значимо меньше) между группами в соответствующих точках исследования.

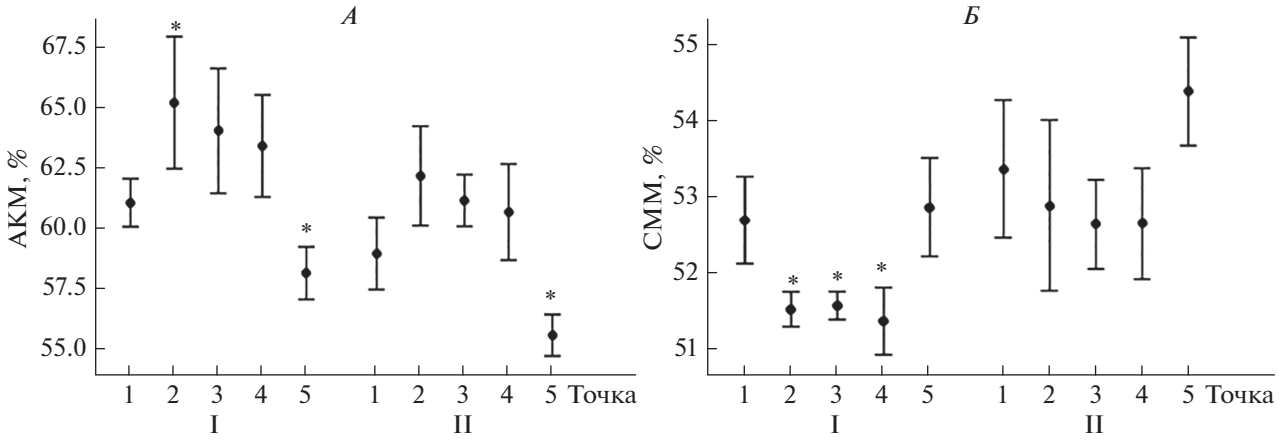

Рис. 4. Относительные параметры АКМ, % (*А*) и СММ, % (*Б*) в группах I и II на разных этапах СИ21 (точки по оси *X*). 1 – за 7 сут до начала СИ (фон); 2 – на 7-е сут СИ; 3 – на 14-е сут СИ; 4 – в день завершения СИ; 5 – через 7 сут после окончания СИ. * – $p < 0.05$ от фона (95% интервал для среднего).

жении всей иммерсии в I группе, в отличие от II группы, прошедшей эксперимент без отклонений в СММ. Кроме того, в обеих подгруппах регистрировался значимый подъем относительных показателей СММ после завершения эксперимента (через 7 сут после окончания СИ).

Анализ среднегрупповых данных ИМТ не выявил достоверного изменения показателя, относительно фона, чрез 1, 2 и 3 нед. пребывания добровольцев в СИ. Показатели индекса Рорера (индекс упитанности, или плотности тела) также не имели статистически значимых различий на протяжении СИ21. Не отмечалось достоверных различий по ИМТ ни между I и II группами, ни в динамике наблюдения внутри групп. Данный параметр колебался в группе I от 22.9 ± 3.0 до 21.8 ± 3.1 (*NS*), и в группе II – от 23.6 ± 2.9 до 22.4 ± 3.1 (*NS*).

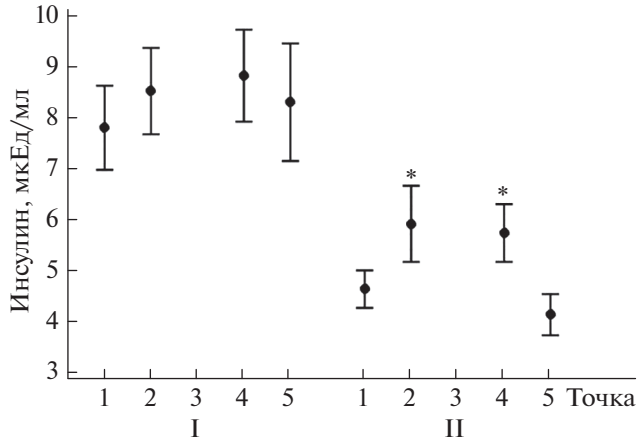

Рис. 5. Изменение значений концентраций инсулина в группах на разных этапах СИ21. Остальные обозначения см. рис. 4.

Аналогично, не было выявлено достоверных различий в показателях индекса Рорера, ни между группами, ни по ходу исследования в СИ: в группе I показатель изменялся в диапазоне от 13.1 ± 1.6 до 12.2 ± 1.6 (*NS*) и в группе II – от 13.4 ± 1.6 до 12.6 ± 1.7 (*NS*).

Анализ гормональных и биохимических показателей, отражающих концентрации веществ, активно участвующих в энергетическом обмене, был выполнен как с целью выявления различий в стратегии адаптации к экспериментальным условиям между подгруппами добровольцев, разделенными в предшествовавшем разделе, так и для регистрации возможной динамики по ходу эксперимента (табл. 3). Оказалось, что группа I характеризовалась более высоким уровнем инсулина, чем группа II, без изменений по ходу воздействия. Но в группе II отмечена выраженная динамика в ответ на факторы иммерсии, отразившаяся в подъеме уровня гормона в крови. Была отмечена тенденция к снижению среднегрупповых показателей содержания глюкозы в крови при достоверном увеличении уровня инсулина в момент окончания экспериментального воздействия (рис. 5). По индексу *HOMA-IR* (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, расчетное значение инсулинорезистентности = Глюкоза, ммоль/л × Инсулин, мкЕд/мл/22.5) статистических различий не выявлено.

Различия между группами отмечались также по уровню лептина (выше в группе I), без динамики по ходу эксперимента.

Однотипную динамику удалось наблюдать в обеих подгруппах по уровню триглицеридов крови – достоверное повышение через 1 и 3 нед. СИ (рис. 6). В то же время, между группами уровень триглицеридов различался только в день завершения эксперимента (табл. 3).

Таблица 3. Биохимические параметры крови по группам добровольцев ($M \pm SD$)

Показатель	Точки	Группа I		Группа II	
		Mean	*StDev*	*Mean*	*StDev*
Основной обмен, ккал/сут	1	1835.5	75.8	**1591**	56.6
	2	1833.4	91.6	**1589.3**	45.3
	3	1812.1	97.8	**1558.4**	50.4
	4	1786.2	67	**1550.7**	40.1
	5	1773.1	79.3	**1565.6**	51
Глюкоза, ммоль/л	1	4.412	0.341	4.636	0.814
	2	4.38	0.485	3.994	0.528
	3				
	4	4.15	0.779	3.936	0.651
	5	4.612	0.734	4.71	0.825
Инсулин, мкЕд/мл	1	7.8	1.84	**4.64**	0.82
	2	8.52	1.891	**5.92**	1.663
	3	–	–	–	–
	4	8.82	2.01	**5.74**	1.262
	5	8.3	2.58	**4.14**	0.902
Лептин, нг/мл	1	4.34	2.33	***1.758***	1.219
	2	5.51	4.98	1.28	1.343
	3	6.61	5.35	1.996	1.689
	4	7.8	4.79	***2.038***	1.759
	5	5.24	2.81	***1.643***	1.497
Адипонектин, мкг/мл	1	1.03	0.41	1.004	0.475
	2	0.8467	0.1626	0.81	0.445
	3	0.8433	0.1069	0.91	0.343
	4	0.9033	0.1258	0.87	0.354
	5	1.123	0.344	0.933	0.337
Грелин, фмоль/мл	1	41.1	28.9	41.6	30.3
	2	45.7	20.8	29.85	20.54
	3	66.3	33.5	62.5	98
	4	50.3	53.7	74.2	94.7
	5	34.9	35.4	51.8	40.2
Триглицериды, ммоль/л	1	0.904	0.37	0.676	0.1539
	2	1.264	0.289	0.978	0.2111
	3	–	–	–	–
	4	1.434	0.2063	**0.896**	0.314
	5	1.2	0.659	0.672	0.0936
Холестерин общ., ммоль/л	1	4.53	0.767	4.102	0.496
	2	4.546	0.971	4.424	0.695
	3	–	–	–	–
	4	5.134	0.901	4.43	0.839
	5	4.442	0.694	3.978	0.548

Примечание: жирный курсив – тенденция к уменьшению показателя в группе II по сравнению с группой I. Остальные обозначения см. табл. 2.

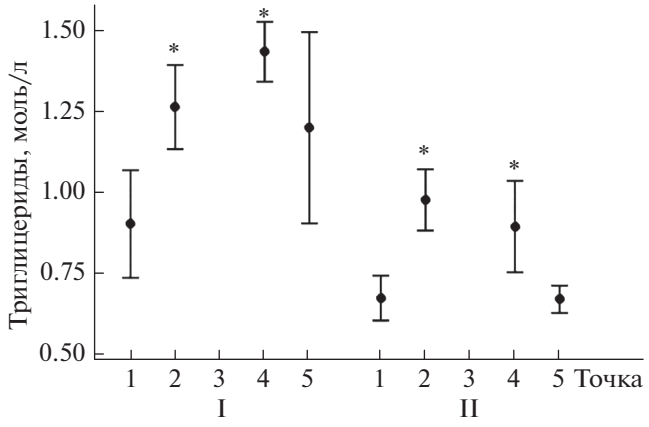

Рис. 6. Изменение концентраций триглицеридов в группах I и II на разных этапах СИ21.
Остальные обозначения см. рис. 4.

Концентрации в крови общего холестерина, адипонектина (противоспалительного цитокина, синтезируемого адипоцитами), грелина не различались между подгруппами и не имели динамики по ходу эксперимента в выделенных подгруппах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

“Сухая” иммерсия общепризнанна в качестве наземной модели, воспроизводящей у здорового человека физиологические эффекты, наблюдающиеся в КП. Данную модель используют, в основном, для изучения начальных этапов изменений, происходящих в основных функциональных системах организма. В остром периоде адаптации организма человека к комплексу факторов данной модели (в т.ч. – к снижению двигательной активности) начинается и трансформация метаболизма и его регуляции. Изучению изменений показателей системной регуляции при снижении физической активности и изменении ИМТ, опасного в плане риска развития метаболического синдрома, а также роли индукции оксидативного стресса в метаболической трансформации посвящено большое число исследований [10–15, 27]. Жировая ткань, секретирующая большое число биологически активных соединений (адипокинов и адипоцитокинов), участвует в метаболической трансформации, сопровождающей многие клинические ситуации [28–30], а также в сигнальных путях стресс-реакций [31]. Результаты, публикуемые в данном направлении, свидетельствуют, в частности, о том, что уровни лептина, антиген-ассоциированного рецептора лейкоцитов (*LAR*), ингибитора активатора плазминогена-1, мочевой кислоты, *IL*-6, *TNF*-α и окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышаются при метаболическом синдроме и коррелируют с количеством присутствующих его компонентов. С другой стороны, отмечено, что адипонектин, грелин, *IL*-10 и параоксоназа-1 при этом уменьшаются [32–36].

Лептин секретируется белыми адипоцитами в кровоток и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Циркулирующий лептин связывается с рецептором лептина в мозге, который активирует нижестоящие сигнальные пути, которые подавляют питание и способствуют расходу энергии. Этот белок также выполняет несколько эндокринных функций и участвует в регуляции иммунных и воспалительных реакций, кроветворении, ангиогенезе, остеогенезе и заживлении ран. Считают, что адипоциты продуцируют лептин, адипонектин и *IL*-6, которые потенциально модулируют метаболизм костей и мышц [37] и, что уровень циркулирующего лептина повышается с последующим снижением концентрации адипонектина [38]. В нашем исследовании отмечены положительные корреляции концентраций лептина и параметров АКМ через 1 и 3 нед. СИ, соответственно: $r = 0.71$, $p < 0.05$; $r = 0.76$, $p < 0.03$; что показывало сохранение взаимоотношения данных параметров в фоне. Аналогичным образом сохранялись, свойственные предэкспериментальному периоду, корреляции уровня лептина и параметров БМЖ, через 3 нед. СИ – $r = 0.79$, $p < 0.03$. Но взаимосвязи лептин-ЖМ, лептин-инсулин, лептин-СММ, характеризовавшиеся в фоне высокими достоверными коэффициентами корреляции (в фоне, соответственно: $r = 0.79$, $p < 0.02$; $r = 0.74$, $p < 0.04$; $r = 0.69$, $p < 0.05$), утрачивались на протяжении СИ, и восстанавливались только к концу эксперимента или через неделю после его окончания (при завершении воздействия, соответственно: $r = 0.81$, $p < 0.02$; $r = 0.89$, $p < 0.007$; $r = 0.79$, $p < 0.02$). Связь уровня циркулирующего лептина с концентрацией адипонектина не выявлялась.

Грелин синтезируется в составе препропротеина грелин-обестатин, который затем расщепляется с образованием этих двух пептидов, грелина и обестатина. Грелин является мощным стимулятором аппетита и играет важную роль в энергетическом гомеостазе. Его секреция начинается, когда желудок пуст, после чего он стимулирует секрецию соматотропина. Считается, что грелин регулирует множество функций, включая голод, восприятие вкуса через мезолимбический путь, секрецию желудочной кислоты, моторику желудочно-кишечного тракта и стимулированную глюкозой секрецию инсулина в поджелудочной железе. Недавние результаты исследований, обобщенные в обзоре *H. Cui et al.* [39], содержат данные о множественных метаболических ролях обестатина, грелина и лептина, включая регуляцию функции адипоцитов и метаболизм глюкозы. В СИ, ввиду трансформации характера энергетических субстратов мышечной ткани, исполь-

зуемых в энергопродукции, ожидаемо изменение метаболизма глюкозы и его регуляции.

Высказывается гипотеза, что грелин метаболически более активен при отрицательном энергетическом балансе, чем при положительном [39, 40]. Отмечают также, что грелин имеет обратную связь с ИМТ: его уровень повышен при снижении потребления пищи и понижен в состояниях положительного энергетического баланса [41–43]. Нам удалось выявить достоверную корреляцию уровня грелина в крови добровольцев и параметров АКМ% через 2 нед. СИ: $r = 0.74$, $p < 0.05$. Также установлена положительная корреляция уровней грелина и адипонектина через неделю пребывания добровольцев в СИ ($r = 0.86$, $p < 0.006$). Связь концентрации грелина с ИМТ не определена.

В настоящем исследовании, выполненном во время 21-суточной СИ 10 здоровых добровольцев, анализировался большой набор показателей состава тела, субстратов и регуляторов энергетического обмена, в том числе секретируемых адипоцитами. Выделение однородных и достоверно отличных друг от друга подгрупп обследуемых (по 5 молодых мужчин в каждой) было проведено по параметрам состава тела и в дальнейшем сохранено при анализе биохимических показателей. Первая подгруппа характеризовалась более высокими показателями массы тела, основного обмена (в абсолютных величинах), относительной жировой массы (ЖМ%), но – достоверно более низкими показателями относительной безжировой массы (БЖМ%). Выделение однородных по параметрам состава тела подгрупп участников СИ позволило показать наличие и характер внутри экспериментальной динамики уровней биохимических показателей в крови. Этому способствовали различия в вариабельности данных: вариабельность данных, полученная при обследовании группы II была ниже, чем в группе I. Можно отметить, что поскольку показатели ИМТ в группах I и II не были достоверно отличны, невозможно, даже условно, характеризовать добровольцев этих групп как “толстых” или “тонких”.

Более низкая относительная жировая масса, свойственная обследуемым группы II, по-видимому, позволила выявить особенности механизмов регуляции жирового и энергетического обмена, активированных под действием иммерсии. Прежде всего, надо отметить, что на всем протяжении эксперимента группа II сохраняла неизменными показатели относительной ЖМ и БМЖ, но после СИ в ней регистрировалось снижение АКМ% и повышение над последними измерениями во время иммерсии, доли скелетно-мышечной массы, СММ% ($p < 0.05$). Очевидно, это связано с уровнем гипотрофии мышечной ткани при гиподинамии в эксперименте. Значимое увеличение во время СИ отмечено в данной группе в показателях инсулина, триглицеридов в крови. Стабильность уровня лептина в эксперименте подтверждена с низкой вариабельностью. Следовательно, в группе со сниженной относительной ЖМ и уровнем основного обмена, на протяжении 21 сут иммерсии не выявляется признаков активации секреции лептина из адипоцитов.

Более высокая относительная ЖМ, но более низкая – БЖМ, а также более высокий уровень основного обмена были свойственны обследуемым группы I. В течение всего экспериментального периода не удалось зарегистрировать изменений в упомянутых показателях состава тела данной подгруппы, возможно, в виду высокой межиндивидуальной вариабельности. Однако отмечалась сходная с группой II динамика АКМ%, но противоположная – СММ% ($p < 0.05$). Доля скелетно-мышечной массы (СММ%) тела у добровольцев данной подгруппы была достоверно снижена при трех измерениях во время СИ (через 1, 2 и 3 нед., относительно фона). Выявлялась сходная с группой II динамика показателей триглециридов крови ($p < 0.05$), однако изменений уровня инсулина не выявлялось. По-видимому, это свидетельствует о менее активном переходе энергетического обмена мышечной ткани с жировых на углеводные субстраты, ожидаемом под действием факторов СИ.

Изменения в доле скелетно-мышечной массы (СММ%) тела у добровольцев данной подгруппы, достоверно сниженной при трех измерениях во время СИ, служат определенным сигналом как о выраженной потере мышечной массы, так и о возможном начальном этапе снижении массы костной ткани, за счет потери кальция из депо. Интересно отметить, что это выявилось в СИ только у лиц с более высокой относительной ЖМ, но низкой – БЖМ.

Признаки метаболической трансформации, отмеченные авторами настоящей статьи, согласуются с представлениями об особенностях перестройки энергетического обмена в условиях гиподинамии, снижения основного обмена, гипотрофии наиболее крупной ткани организма – мышечной, в ответ на факторы СИ. Изучение изменений параметров состава тела во время СИ, в сопоставлении их с биохимическими показателями в однородных по параметрам состава тела подгруппах участников СИ, позволило показать не участие активации секреции из адипоцитов (адипокинов и адипоцитокинов) в метаболической трансформации, вызванной факторами СИ на протяжении 3-х нед. Возможно для проявления на биохимическом уровне столь инерционного процесса – данный срок недостаточен. Показано, что выбор однородной по составу тела

группы добровольцев для модельного воздействия позволяет решать различные исследовательские задачи. Так, составляя группу добровольцев из лиц с высокой относительной ЖМ, высоким уровнем основного обмена можно более явно исследовать динамику изменений скелетно-мышечной составляющей массы тела, но метаболические признаки трансформации энергетического обмена практически не выявляются. Напротив, в группе добровольцев в модельном исследовании в условиях СИ с низкой относительной ЖМ, низким уровнем основного обмена предпочтительно изучать особенности метаболической трансформации и ее механизмов, в том числе, зависящие от участия адипоцитов. Полученные данные не позволяют сделать заключение о возможно существующих разных механизмах адаптации к условиям СИ у участников с различными показателями состава тела. Однако можно полагать, что подбор однородной по составу тела группы дает возможность выявить, "заметить" отдельные механизмы адаптации в ответ на действующие факторы эксперимента.

ВЫВОДЫ

1. Влияние факторов модельного эксперимента с 21-суточной "сухой" иммерсией на состав тела 10 участников выражалось в уменьшении доли тощей массы при одновременном увеличении жировой компоненты.

2. При более высокой массе тела, относительной ЖМ, но более низкой – БЖМ, с более высоким уровнем абсолютной величины основного обмена – воздействие факторов 21-суточной иммерсии сказывается в достоверном снижении доли скелетно-мышечной массы (СММ%) тела. Динамики уровня инсулина в эксперименте не выявлялось.

3. При более низкой массе тела, относительной ЖМ, но более высокой – БЖМ, с более низким абсолютным уровнем основного обмена – воздействие факторов 21-суточной иммерсии проявляется в стабильности во время и повышении по завершению СИ доли скелетно-мышечной массы, СММ% ($p < 0.05$). Во время СИ в данной группе отмечено значимое увеличение уровня инсулина крови.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва), протокол № 483 от 03.08.2018 г.

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. Комплексные иммерсионные исследования поддержаны РАН (тема 65.1), проектом РНФ (19-15-00435) и программой научных исследований Президиума РАН "Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий" (проект "Фундаментальные исследования для технологии профилактики заболеваний, реабилитации человека и целевого повышения устойчивости к неблагоприятным факторам").

Благодарности. Авторы статьи выражают искреннюю благодарность добровольцам, принимавшим участие в исследовании.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Markus M.R., Stritzke J., Siewert U. et al.* Variation in body composition determines long-term blood pressure changes in pre-hypertension: the MONICA/KORA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Research in the Region of Augsburg) cohort study. MONICA/KORA Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 56. № 1. P. 65.
2. *Stritzke J., Markus M.R., Duderstadt S. et al.* The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. V. 54. № 21. P. 1982.
3. *Saladino Ch.F.* The efficacy of Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) in monitoring body composition changes during treatment of restrictive eating disorder patients // J. Eat. Disord. 2014. V. 2. № 1. P. 34.
4. *Pludowski P., Jaworski M., Niemirska A. et al.* Vitamin D status, body composition and hypertensive target organ damage in primary hypertension // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014. V. 144. Pt A. P. 180.
5. *Allemann Y., Hutter D., Aeschbacher B.C. et al.* Increased central body fat deposition precedes a significant rise in resting blood pressure in male offspring of essential hypertensive parents: a 5 year follow-up study // J. Hypertens. 2001. V. 19. № 12. P. 2143.
6. *Parker T.J., Sampson D.L., Broszczak D. et al.* A fragment of the LG3 peptide of endorepellin is present in the urine of physically active mining workers: a potential marker of physical activity // PLoS One. 2012. V. 7. № 3. P. e33714.
7. *Miyazaki Y., DeFronzo R.A.* Visceral fat dominant distribution in male type 2 diabetic patients is closely related to hepatic insulin resistance, irrespective of body type // Cardiovasc. Diabetol. 2009. V. 8. P. 44.
8. *Bodinham C.L., Smith L., Wright J. et al.* Dietary fibre improves first-phase insulin secretion in overweight individuals // PLoS One. 2012. V. 7. № 7. P. e40834.

9. *Sonnenburg J.L., Bäckhed F.* Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism // Nature. 2016. V. 535. P. 56.
10. *Deng Y., Scherer P.E.* Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010. V. 1212. P. E1.
11. *Marseglia L., Manti S., D'Angelo G. et al.* Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases // Int. J. Mol. Sci. 2014. V. 16. № 1. P. 378.
12. *Han H.J., Jung U.J., Kim H.J. et al.* Dual effects of a mixture of grape pomace (Campbell Early) and Omija fruit ethanol extracts on lipid metabolism and the antioxidant defense system in diet-induced obese mice // Nutr. Res. Pract. 2015. V. 9. № 3. P. 227.
13. *Rodríguez A.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Risk Factors Collaborators // Lancet. 2016. V. 388. № 10053. P. 1659.
14. *Di Stefano M.T., Roth Flach R.J., Senol-Cosar O. et al.* Adipocyte-specific Hypoxia-inducible gene 2 promotes fat deposition and diet-induced insulin resistance // Mol. Metab. 2016. V. 5. № 12. P. 1149.
15. *Padmanabha Das K.M., Wechselberger L., Liziczai M. et al.* Hypoxia-inducible lipid droplet-associated protein inhibits adipose triglyceride lipase // J. Lipid. Res. 2018. V. 59. № 3. P. 531.
16. *Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M. et al.* Inflammation, oxidative stress, and obesity // Int. J. Mol. Sci. 2011. V. 12. № 5. P. 3117.
17. *Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // J. Clin. Invest. 2004. V. 114. № 12. P. 1752.
18. *Мартиросов Э.Г., Руднев С.Г., Николаев Д.В.* Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе: учебное пособие для студентов вузов. М.: Физическая культура, 2010. 119 с.
19. *Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г.* Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
20. *Kanis J.A., Oden A., Johansson H. et al.* FRAX – a new tool for the assessment of fracture risk: applifation in clinical practice and thresholds for intervention // Osteoporosis and Bone Diseases. 2012. V. 15. № 2. P. 38.
21. *Lane H.W., Bourland C., Barrett A. et al.* The Role of Nutritional Research in the Success of Human Space Flight // Adv. Nutr. 2013. V. 4. № 5. P. 521.
22. *Оганов В.С.* Костная система, невесомость и остеопороз. М.: Слово, 2003. 260 с.
23. *Носков В.Б., Ничипорук И.А., Васильева Г.Ю., Смирнов Ю.И.* Состав тела человека при длительном пребывании в невесомости // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 1. С. 19.
24. *Томиловская Е.С., Рукавишников И.В., Амирова Л.Е. и др.* 21-Суточная "сухая" иммерсия: особенности проведения и основные итоги // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 4. С. 5.
25. *Пашкова И.Г., Гайвороновский И.В., Никитюк Д.Б.* Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека. СПб.: СпецЛит, 2019. 159 с.
26. *Ward J.H.* Hierarchical grouping to optimize an objective function // J. Am. Statist. Assoc. 1963. V. 58. № 301. P. 236.
27. *Tao Xu, Bin Wang, Limin Cao et al.* Associations of Gain in Weight-Related Anthropometric Indices with a Marker of Lipid Peroxidation: A Cohort Study Among Urban Adults in China // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2020. V. 13. P. 2877.
28. *Jung U.J., Choi M.S.* Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease // Int. J. Mol. Sci. 2014. V. 15. № 4. P. 6184.
29. *Maury E., Brichard S.M.* Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. V. 314. № 1. P. 1.
30. *Yang J., Kang J., Guan Y.* The mechanisms linking adiposopathy to type 2 diabetes // Front. Med. 2013. V. 7. № 4. P. 433.
31. *Sabio G., Das M., Mora A. et al.* A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance // Sci. 2008. V. 322. № 5907. P. 1539.
32. *Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H. et al.* Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population // Int. J. Med. Sci. 2016. V. 13. № 1. P. 25.
33. *Martinelli N., Traglia M., Campostrini N. et al.* Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome // PLoS One. 2012. V. 7. № 10. P. e48250.
34. *Njajou O.T., Kanaya A.M., Holvoet P. et al.* Health ABC Study. Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Health, Aging and Body Composition Study // Diabetes Metab. Res. Rev. 2009. V. 25. № 8. P. 733.
35. *Palomäki A., Pohjantähti-Maaroos H., Wallenius M. et al.* Effects of dietary cold-pressed turnip rapeseed oil and butter on serum lipids, oxidized LDL and arterial elasticity in men with metabolic syndrome // Lipids Health Dis. 2010. V. 1. № 9. P. 137.
36. *Krzystek-Korpacka M., Patryn E., Hotowy K. et al.* Paraoxonase (PON)-1 activity in overweight and obese children and adolescents: association with obesity-related inflammation and oxidative stress // Adv. Clin. Exp. Med. 2013. V. 22. № 2. P. 229.
37. *Tagliaferri C., Wittrant Y., Davicco M.J. et al.* Muscle and bone, two interconnected tissues // Ageing. Res. Rev. 2015. V. 21. P. 55.
38. *Mongraw-Chaffin M., Foster M.C., Kalyani R.R. et al.* Obesity severity and duration are associated with incident metabolic syndrome: Evidence against metabolically healthy obesity from the multi-ethnic study of atherosclerosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. V. 101. P. 4117.
39. *Cui H., López M., Rahmouni K.* The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity // Nat. Rev. Endocrinol. 2017. V. 13. № 6. P. 338.

40. *Shigehisa Yanagi, Takahiro Sato, Kenji Kangawa, Masamitsu Nakazato* The Homeostatic Force of Ghrelin // Cell. Metab. 2018. V. 27. № 4. P. 786.
41. *Castañeda T.R., Tong J., Datta R. et al.* Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism // Front. Neuroendocrinol. 2010. V. 31. № 1. P. 44.
42. *Sun Y., Asnicar M., Smith R.G. et al.* Central and peripheral roles of ghrelin on glucose homeostasis // Neuroendocrinology. 2007. V. 86. № 3. P. 215.
43. *Varela L., Vázquez M.J., Cordido F. et al.* Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance // J. Mol. Endocrinol. 2011. V. 46. № 2. P. R43.

Dynamics of Body Composition Indices and of Some Biochemical Parameters in Participants of the Countermeasures-Free 21-day "Dry" Immersion

G. Yu. Vassilieva[a, *], K. V. Gordienko[a], D. P. Sidorenko[a], S. P. Shchelykalina[b, c], E. V. Batalova[a], E. S. Tomilovskaya[a], R. R. Gimadiev[d], A. M. Nosovsky[a], I. M. Larina[a]

[a] Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia
[b] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[c] SRC "Medas", Moscow, Russia
[d] Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
**E-mail: galvassilieva@mail.ru*

The article presents the results of a study of the temporal dynamics of the body composition and of the levels of hormones involved in the regulation of energy metabolism and eating behavior in healthy volunteers who were exposed to dry immersion (DI) conditions during 21 days without the use of countermeasures against negative effects of experimental conditions. The body composition of the test subjects was investigated using bioimpedance analysis (BIA). It was shown that the influence of the 21-day "dry" immersion factors on the body composition of 10 participants was expressed in a decrease in the proportion of lean mass with a simultaneous increase in the fat component. Two homogeneous groups consisting of equal number of participants with a reduced group variability of body composition and systemic regulation of energy metabolism parameters were identified using the cluster analysis. The impact of 21-day immersion factors was expressed by a significant decrease ($p < 0.05$) in the proportion of skeletal muscle mass (SMM%) of the body at a higher relative body fat mass, but at a lower fatless one, with a higher basal metabolic rate. It was indicated that the SMM% share was stable during the 21-day immersion with an increase in the SMM% index ($p < 0.05$) after completion of DI at a lower relative body fat mass, but at a higher fatless one, with a lower basal metabolic rate. This group showed a significant increase in blood insulin levels during DI. The concentrations of leptin, triglycerides differed between groups at different periods of the experiment.

Keywords: "dry" immersion, adipokines, energetic metabolism, human body composition, bioimpedance analysis.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 72–79

УДК 612.273.2:611.018.74-092.6

АДАПТАЦИЯ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ: ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

© 2021 г. В. П. Катунцев[1, *], М. В. Баранов[1], С. Ю. Захаров[1], Т. В. Сухоставцева[1], А. А. Пучкова[1], Д. М. Ставровская[1]

[1]ФГБУ ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

*****E-mail: vpkat@yandex.ru*

Поступила в редакцию 07.07.2020 г.
После доработки 25.09.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

При участии 10 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 19 до 31 лет проведено изучение влияния 3-недельного курса нормобарических интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) на состояние эндотелиальной функции (ЭФ). ИГТ проводили ежедневно, продолжительностью по 60 мин каждая, при рабочем уровне F_IO_2, равном 9%, в циклическом режиме: "5 мин гипоксия/5 мин нормоксия". Оценку состояния ЭФ и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, ΔСРПВ) выполняли аппаратом "Тонокард" неинвазивным методом, основанным на способности эндотелия высвобождать оксид азота (NO) в условиях реактивной гиперемии. Адаптация к интервальной гипоксии сопровождалась достоверным ($p < 0.05$) повышением в крови концентрации эритропоэтина (Эпо) на 34.3%, увеличением более чем в 2 раза количества ретикулоцитов, на 6.4% количества эритроцитов и на 4.1% содержания гемоглобина. После курса ИГТ значение ЭФ достоверно возрастало на 38.9% ($p < 0.05$), что могло быть обусловлено повышением эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа. При этом величины СРПВ и ΔСРПВ, отражающие характеристики упруго-вязких свойств сосудистой стенки, оставались на том же самом уровне, что и до начала исследования. Полученные в работе данные обсуждаются с позиции возможных триггерных эффектов транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией (*HIF*-1 и *HIF*-2), в результате которых создается широкая молекулярная основа для активации эндотелиальных клеток и повышения продукции NO. Помимо увеличения продукции эритроцитов, имеющей огромное значение для поддержания кислородного гомеостаза организма в условиях пониженного PO_2, Эпо может принимать участие в сложных механизмах перестройки вентиляторной реакции, активизации продукции NO эндотелиоцитами и ангиогенеза при адаптации организма к гипоксии.

Ключевые слова: интервальные гипоксические тренировки, эндотелиальная функция, эритропоэтин, оксид азота.

DOI: 10.31857/S0131164621030061

В настоящее время адаптация к гипоксии является хорошо обоснованным методом немедикаментозной коррекции измененного функционального состояния и повышения неспецифической резистентности организма человека [1–9]. В спортивной, клинической и авиакосмической медицине для адаптации к гипоксии наиболее часто используется метод интервальных гипоксических тренировок (ИГТ), проводимых в гипо- и (или) нормобарических условиях [7, 8, 10–12]. В основе повышения неспецифической резистентности лежат генетически детерминированные структурно-функциональные изменения в системах организма, развивающиеся на фоне дыхания в интервальном режиме газовыми смесями с умеренно пониженным парциальным давлением кислорода (PO_2).

Центральная пусковая роль в развитии адаптационных реакций организма на гипоксию, как было установлено в 90-х гг. XX века, принадлежит специфическим транскрипционным факторам, индуцируемым гипоксией (*hypoxia-inducible factors, HIF's*) [13, 14]. К наиболее изученным из них относится *HIF*-1 [15]. *HIF*-1 присутствует во всех тканях организма млекопитающих и выполняет функции глобального регулятора кислородного гомеостаза. В условиях гипоксии *HIF*-1 активирует транскрипцию огромного количества генов, белковые продукты которых выполняют наиглавнейшую роль в инициации ответных реакций

кардиореспираторной системы, стимуляции эритропоэза, транспорте и метаболизме глюкозы, совершенствовании биоэнергетических процессов в митохондриях [14, 16–18]. Показано, что в результате проведения 2-недельного курса ИГТ происходит повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, содержания комплемента и иммуноглобулинов [19].

Гипоксическое воздействие способно активировать многие клеточные пути сигнализации, которые могут играть роль триггеров в развитии локальных и системных адаптивных реакций. Одной из таких сигнальных молекул является оксид азота (NO) [20]. NO продуцируется эндотелиоцитами, является мощным вазодилятатором, принимающим участие в механизмах обеспечения адекватного капиллярного кровотока в системе регуляции кровообращения [21, 22]. Среди эндотелиальных факторов релаксации NO имеет основное значение [23, 24]. Действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO из эндотелия [25]. Эндогенный NO усиливает также синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) [26]. Снижение синтеза NO является главным в развитии дисфункции эндотелия, лежащей в основе большинства сердечно-сосудистых факторов риска [22–24, 27, 28]. Однако нестабильность и короткий период жизни NO ограничивают применение биохимических методов определения NO в широкой клинической практике. В последнее время внимание специалистов привлекает неинвазивный метод оценки состояния эндотелиальной функции (ЭФ), основанный на анализе характеристик объемной пульсовой волны артериальных сосудов в ответ на пробу с реактивной гиперемией [28–30].

Гипоксия является одним из мощных факторов, модулирующих метаболизм эндотелиоцитов [31]. В исследованиях крови пациентов с артериальной гипертензией [32, 33] и на культуре эндотелиоцитов микрососудов легких человека [32] показано, что прерывистая нормобарическая гипоксия сопровождается увеличением концентрации *VEGF*.

Имеющиеся в литературе данные клинических исследований [32, 33], а также модельных экспериментов на животных и клеточных культурах [31, 34–36] указывают на то, что наблюдаемые в результате воздействия интервальной гипоксии адаптивные преобразования в организме могут включать изменения состояния ЭФ. Однако ввиду использования в клинических и экспериментальных работах разных по уровню P_IO_2 и продолжительности гипоксических воздействий механизм влияния интервальной гипоксии на состояние ЭФ остается недостаточно ясным. В настоящей работе предпринята попытка оценить основные физиологические эффекты 3-недельного курса ИТТ и его воздействие на состояние ЭФ у здоровых мужчин-добровольцев.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 10 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 19 до 31 лет (средние значения возраста – 24.4 ± ± 1.3 лет; массы тела – 75.3 ± 3.1 кг; длины тела – 178.3 ± 2.8 см), успешно прошедших врачебно-экспертную комиссию и ознакомленных с программой исследования.

Для проведения ИГТ использовали установку для гипокситерапии “БИО-НОВА-204” (Россия), позволяющую выполнять работу одновременно с двумя обследуемыми. Дыхание гипоксической газовой смесью осуществляли в положении сидя через плотно прижимаемые к лицу специальные маски в нормобарических, хорошо вентилируемых условиях лабораторного помещения, предназначенного для проведения физиологических исследований с участием человека. ИГТ проводили ежедневно в течение трех недель (21 процедура), каждая по 60 мин, чередующимися друг за другом 6 циклами. Каждый цикл состоял из 5-минутного периода дыхания гипоксической газовой смесью и следующего за ним 5-минутного периода дыхания окружающим воздухом. При выполнении первой ИГТ F_IO_2 составляла 10%, что соответствует P_IO_2 ~ 76 мм рт. ст. Для второй и всех последующих ИГТ была использована более низкая величина F_IO_2, равная 9% (P_IO_2 ~ 68.5 мм рт. ст.). Во время ИГТ проводили постоянное наблюдение за состоянием здоровья обследуемых лиц, через каждые 3 мин контролировали уровень насыщения крови кислородом (SpO_2), частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД).

Оценку ЭФ осуществляли до и после курса ИГТ неинвазивным методом, основанным на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии [29, 37]. Исследование выполняли в утренние часы, в положении обследуемых сидя, аппаратом “Тонокард” (Россия), конструктивной особенностью которого является использование высокочувствительных датчиков, соединенных с пневматическими манжетами, располагаемыми в проекции плечевой артерии и артерий запястья [30]. После того как манжеты закреплены на руке, в компьютер вводили точное расстояние между ними (L). Время (Δt), за которое пульсовая волна проходит это расстояние, измеряли автоматически. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) определяли как отношение $L/\Delta t$. С помощью манжеты, наложенной на запястье и соединенной с датчиком, в течение 30 с производили автоматиче-

Таблица 1. Результаты обследования мужчин-добровольцев до и после 3-недельного курса ИГТ

Показатель	3-недельный курс ИГТ ($n = 10$)	
	до ИГТ	после ИГТ
Эндотелиальная функция, %	44.5 ± 6.6	61.4 ± 6.8*
СРПВ, м/с	8.2 ± 0.3	8.2 ± 0.4
ΔСРПВ, %	21.8 ± 1.4	22.9 ± 2.3
Систолическое АД, мм рт. ст.	122.2 ± 2.4	116.3 ± 3.1$^{\#}$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	69.1 ± 1.4	67.3 ± 3.2
Частота сердечных сокращений, мин$^{-1}$	67.0 ± 3.6	69.5 ± 3.2
Уровень эритропоэтина, мМЕ/мл	7.46 ± 0.37	10.02 ± 0.82*
Количество ретикулоцитов, %	7.0 ± 0.9	14.3 ± 1.3*
Количество эритроцитов $\times 10^{12}$/л	5.15 ± 0.16	5.48 ± 0.13*
Содержание гемоглобина, г/л	156.4 ± 3.96	162.8 ± 4.36*
Гематокрит, %	46.4 ± 1.8	46.01 ± 1.9
Проба Штанге, с	97.6 ± 10.3	120.3 ± 11.3*
Проба Генча, с	29.5 ± 2.7	36.7 ± 4.6*

Примечание: * – $p < 0.05$; $^{\#}$ – $p = 0.1$ по сравнению с данными до ИГТ.

ский замер амплитуд пульсовой волны артерий запястья. Затем в манжету, расположенную на плече, на 3 мин нагнетался воздух под давлением, превышающим уровень систолического АД на 40 мм рт. ст. Через 3 мин давление сбрасывали. При этом в течение 60 с автоматически производили повторный замер амплитуды пульсовой волны на артериях запястья. Изменение амплитуды пульсовой волны после распускания манжеты выражали в процентах относительно исходных значений. ЭФ определялась как отношение амплитуд пульсовых волн до и после пережатия, выраженное в процентах. Одновременно с определением ЭФ на отрезке циклограммы до и после 3-минутного пережатия проводилось измерение СРПВ. Их соотношение, выраженное в процентах, обозначается как ΔСРПВ.

С целью оценки развития адаптивных процессов в организме к действию интервальной гипоксии перед началом курса ИГТ и на следующие сутки после его завершения проводили определение ряда гематологических показателей: количества ретикулоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина, уровень гематокрита и эритропоэтина (Эпо). Для этих исследований использовали образцы крови из локтевой вены, забираемой у обследуемых в утренние часы, натощак. Морфологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе *Ruby* (*Abbott Laboratories,* США). Исследование концентрации Эпо в крови выполнялось методом иммуноферментного анализа (референсные значения для мужчин: 4.3–29 мМЕ/мл) на планшетном анализаторе *Expert Plus* (*Biochrom*, Великобритания). До и после завершения курса ИГТ проводили также определение времени максимальной произвольной задержки дыхания на высоте полного вдоха (проба Штанге) и при полном выдохе (проба Генча).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы *Mircosoft Excel*. Соответствие нормальному распределению оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий определяли при вычислении *t*-критерия Стьюдента и непараметрического *T*-критерия Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Данные в табл. 1 представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Используемый в настоящем исследовании протокол проведения нормобарических ИГТ отличался от обычно применяемых другими авторами режимов интервальной гипоксии [8, 20, 38–42] более низким (~68.5 мм рт. ст.) рабочим уровнем P_IO_2. Тем не менее, все обследуемые легко переносили это гипоксическое воздействие без каких-либо субъективных дискомфортных проявлений и побочных эффектов. При дыхании гипоксической газовой смесью SpO_2 снижалось в среднем с 97.0 ± 0.5 до 77.6 ± 2.6%, ЧСС увеличивалась с 67.0 ± 3.6 до 86.8 ± 4.1 мин$^{-1}$ ($p < 0.05$). Достоверных изменений АД не наблюдалось. После перехода на дыхание обычным воздухом значения SpO_2 и ЧСС к началу следующего цикла гипоксической тренировки возвращались к своим исходным величинам.

Нормальные значения ЭФ, по использованной в настоящем исследовании методике, составляют 30–60% [30]. Как видно из представленных в табл. 1 данных, в исходном состоянии у испытуемых значение ЭФ соответствовало 45.6%. Проведение 3-недельных ежедневных ИГТ привело к увеличению значения ЭФ до 61.4%; другими словами, значение ЭФ достоверно повысилось на 38.9% ($p < 0.05$) и даже стало несколько превышать верхнюю границу нормы. При этом величины СРПВ и ΔСРПВ, отражающие характеристики упруго-вязких свойств сосудистой стенки [30], оставались на том же самом уровне, что и до начала исследования. Таким образом, проведенные исследования показали, что в результате курсового воздействия интервальной гипоксией происходит существенное увеличение эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа без изменения упруго-вязких свойств сосудистой стенки.

При сравнении показателей систолического и диастолического АД, а также ЧСС, зарегистрированных у испытуемых в спокойном состоянии перед началом и после завершения курса ИГТ, статистически значимых различий получено не было. Прослеживался лишь легкий тренд ($p = 0.1$) в сторону некоторого снижения уровня систолического АД. В работах других авторов [32, 41] в ответ на ИГТ у здоровых людей также не было обнаружено существенных изменений АД. Однако, согласно результатам ряда клинических исследований, включение ИГТ в комплексное лечение пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии способствовало более стойкому достижению у них антигипертензивного эффекта [33, 42, 43]. Гипоксические тренировки усиливали терапевтический эффект фармакологических препаратов в направлении нормализации систолического и диастолического уровней АД, ЧСС и общего периферического сосудистого сопротивления [44].

Существенные изменения после завершения курса гипоксических тренировок отмечены со стороны большинства изучаемых гематологических показателей. Так, в результате систематических гипоксических воздействий происходило повышение на 34.3% ($p < 0.05$) концентрации Эпо. Как известно, главное предназначение этого гормона заключается в регуляции процессов образования в клетках костного мозга эритроцитов – основных переносчиков кислорода из крови к клеткам организма. Продукция Эпо существенным образом зависит от уровня артериального PO_2: при снижении артериального PO_2 она инициируется *HIF*-1α и *HIF*-2 и тормозится при его нормализации [18, 45]. Повышенный уровень Эпо в крови дает основание предполагать, что на данном этапе развития адаптационных процессов к интервальной гипоксии интенсивность продукции Эпо в почках, вероятно, превышала интенсивность его утилизации в костном мозге. Как следствие стимулирующего действия повышенной продукции Эпо на процессы эритропоэза, после завершения курса гипоксических тренировок у обследуемых наблюдалось более чем 2-кратное увеличение в крови количества молодых клеток красного ростка крови (ретикулоцитов), достоверное повышение на 6.4% количества эритроцитов ($p < 0.05$) и на 4.1% содержания гемоглобина ($p < 0.05$). Показатели гематокрита при этом оставались практически на одном и том же уровне.

При выполнении функциональных проб Штанге и Генча после завершения курса ИГТ найдено статистически значимое увеличение продолжительности максимальной произвольной задержки дыхания при полном вдохе на 23.3% ($p < 0.05$) и на 24.4% ($p < 0.05$) при полном выдохе по сравнению с исходными значениями этих показателей (табл. 1). С учетом обнаруженных сдвигов со стороны красного ростка крови можно полагать [18], что полученные данные являются следствием повышения кислородной емкости крови у обследуемых в результате проведенного курса ИГТ и развития в организме адаптационных процессов в ответ на периодическое воздействие гипоксической гипоксии.

При анализе полученных в данной работе результатов в целом следует принимать во внимание, что как NO, так и Эпо выполняют в организме разносторонние функции. NO является не только мощным вазодилататором. Он активирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ингибирует их апоптоз, участвует в регуляции сокращений миокарда, нейрональной трансмиссии, иммуномодуляции, рассматривается как универсальный медиатор физиологических функций [20, 34]. Эндотелиальная система синтеза NO выполняет важную роль в механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы, направленных на поддержание циркуляторного гомеостаза в организме [22]. За цикл работ по изучению роли оксида азота как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы в 1998 г. группе ученых в составе *R. Furchgott*, *L. Ignarro* и *F. Murad* была присуждена Нобелевская премия [46].

Как показано в настоящем исследовании, проведение 3-недельного курса ИГТ у здоровых лиц приводит к усилению эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа. Причем найденная степень повышения ЭФ (на 38.9%) наблюдалась на фоне близкого по степени прироста (34.3%) Эпо. Основываясь на опубликованных в литературе данных, повышение ЭФ в процессе адаптации к интервальной гипоксии следует рассматривать с позиции триггерных эффектов индуцируемых гипоксией транскрипционных факторов. Большое количество

регулируемых *HIF*-1 генов, ответственных за продукцию при гипоксии цитокинов, ряда ферментных комплексов и сигнальных белков, создает широкую молекулярную основу для активации эндотелиальных клеток [16, 36]. *HIF*-1 активирует экспрессию ключевых генов ангиогенных факторов роста, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (*VEGF*), ангиопоэтин 1 (*ANGPT1*) и ангиопоэтин 2 (*ANGPT2*), а также эндотелиальную eNO-синтазу, при участии которой происходит синтез NO [35, 47, 48]. В дополнение к автономным клеточным эффектам генные продукты, индуцируемые при гипоксии в эндотелиальных клетках, оказывают существенное влияние на биологические свойства сосудов. Наряду с NO простациклин, продуцируемый в эндотелиальных клетках при гипоксии путем активации генов *PNGS1* и *PTGIS*, играет также важную роль в модуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки [49], что, в итоге, улучшает состояние ЭФ. В экспериментах на крысах путем измерения концентрации в крови метаболитов NO была подтверждена реальная возможность увеличения синтеза NO при адаптации животных к гипоксии [50]. Этой же группой исследователей выявлено участие NO-зависимой активации синтеза белка теплового шока HSP70 в механизмах повышения резистентности крыс к гипоксии [51]. В работе Ж.А. Дониной и др. [52] получены данные, указывающие на участие NO как вторичного мессенджера в механизмах влияния провоспалительного цитокина ИЛ-1β на резистентность крыс к нарастающей гипоксии.

Известно, что Эпо, как гемопоэтический фактор, оказывает свое влияние на эритропоэз путем связывания с рецептором EpoR. Это активирует сигнальные каскады, приводящие к дифференцировке, выживанию и пролиферации клеток-предшественников эритроцитов [18, 45]. В последние десятилетия установлено также, что субъединицы рецептора EpoR способны образовывать гетеродимеры с другими белками-рецепторами, в частности, с βCR, образуя EpoR/βCR [45], который широко экспрессируется на различных иммунных клетках. Поэтому Эпо и его дериваты способны модулировать их активацию, дифференцировку и функцию, принимая участие в поддержании иммунного гомеостаза организма [53], а также выступать в качестве триггера AMPK-зависимого сигналинга, что приводит к увеличению образования βCR–AMPK–eNOS комплекса, продукции NO и, в итоге, ангиогенеза [54, 55]. Помимо этого, установлено присутствие EpoR в нейронных сетях центрального генератора дыхательного цикла – в комплексе *pre-Bötzinger'a* и ядре одиночного пучка солитарного тракта, получающего афферентную импульсацию от каротидных хеморецепторов. Показано участие Эпо в механизмах изменения вентиляторного ответа организма на гипоксию [56, 57]. Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о возможном формировании при адаптации к гипоксии сложных перекрестных взаимосвязей Эпо с респираторной системой и эндотелием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение 3-недельного курса ежедневных ИГТ приводит к существенному повышению эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа у здоровых людей на фоне повышенного уровня Эпо и активизации процессов эритропоэза, увеличения количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови. Улучшение состояния ЭФ в процессе адаптации к интервальной гипоксии следует рассматривать как следствие триггерных эффектов транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией, в результате которых создается широкая молекулярная основа для активации эндотелиальных клеток и повышения продукции NO.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствие с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Федерального научно-клинического центра ФМБА России (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.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России без дополнительного финансирования.

Авторский вклад. Все авторы внесли равный вклад в выполнение данной работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А.* Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука, 1989. 70 с.
2. *Новиков В.С., Лустин С.И., Горанчук В.В.* Гипобарическая гипоксия как метод коррекции и реабилитации в авиационной медицине // Воен.-мед. журнал. 1993. № 5. С. 45.
3. *Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А. и др.* Эффективность и механизм действия различных типов гипоксических тренировок. Возможность их оптимизации // Патогенез. 2008. Т. 6. № 3. С. 32.

4. *Лустин С.И., Синькевич И.В.* Гипо- и нормобарическая гипоксия как методы коррекции функционального состояния операторов // Морской медицинский журнал. 1998. Т. 5. № 1. С. 32.
5. *Березовский В.А., Левашов М.И.* Введение в оротерапию. Киев: Изд. Академии проблем гипоксии РФ, 2000. 76 с.
6. *Ушаков И.Б., Усов В.М., Дворников М.В., Бухтияров И.В.* Современные аспекты проблемы гипоксии в теории и практике высотной физиологии и авиационной медицине / Проблемы гипоксии. Под ред. Лукьяновой Л.Д., Ушакова И.Б. М.: Истоки, 2004. С. 170.
7. *Благинин А.А., Жильцова И.И., Благинина Е.А.* Коррекция функциональных расстройств вегетативной нервной системы у операторов авиакосмического профиля деятельности: моногр. СПб.: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2017. 96 с.
8. *Глазачев О.С., Дудник Е.Н.* Медико-физиологическое обоснование применения гипоксически-гипероксических тренировок в адаптивной физической культуре // Адаптивная физическая культура. 2012. Вып. 1(49). С. 2.
9. *Благинин А.А., Жильцова И.И., Михеева Г.Ф.* Гипоксическая тренировка как метод коррекции пограничных функциональных состояний организма операторов сложных эргатических систем. Нижневартовск: Изд. Нижневарт. гос. ун-та, 2015. 106 с.
10. *Levine B.D.* Intermittent hypoxic training: Fact and fancy // High Alt. Med. Biol. 2002. V. 3. № 2. P. 177.
11. *Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О.* Гипокситерапия. СПб.: ЭДБИ-СПб, 2003. 536 с.
12. *Faiss R., Girard O., Millet G.P.* Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia // Br. J. Sports Med. 2013. V. 47. Suppl 1. P. i45.
13. *Semenza G.L., Wang G.L.* A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // Mol. Cell. Biol. 1992. V. 12. № 12. P. 5447.
14. *Semenza G.L.* Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // Physiology. 2008. V. 24. P. 97.
15. *Трегуб П.П., Куликов В.П., Малиновская Н.А. и др.* HIF-1-альтернативные сигнальные механизмы активации и формирования толерантности к гипоксии/ишемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 4. С. 115.
16. *Semenza G.L.* O_2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // J. Appl. Physiol. 2004. V. 96. № 3. P. 1173.
17. *Лукьянова Л.Д.* Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. 215 с.
18. *Haase V.H.* Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors // Blood Rev. 2013. V. 27. № 1. P. 41.
19. *Серебровская Т.В., Никольский И.С., Ищук В.А., Никольская В.В.* Адаптация человека к периодической гипоксии: влияние на гемопоэтические стволовые клетки и иммунную систему // Вестник Международной академии наук (русская секция). 2010. № 2. С. 12.
20. *Lei J., Vodovotz Y., Tzeng E., Billiar T.R.* Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system // Nitric Oxide. 2013. V. 35. P. 175.
21. *Mitchell J.A., Ali F., Bailey L. et al.* Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium // Exp. Physiol. 2008. V. 93. № 1. P. 141.
22. *Godo S., Shimokawa H.* Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis // Radic. Biol. Med. 2017. V. 109. P. 4.
23. *Gimbrone M.A.* Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis // Am. J. Cardiol. 1995. V. 75. № 6. P. 67B.
24. *Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др.* Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // Российский кардиологический журнал. 2005. Т. 54. № 4. С. 94.
25. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of the endothelial cells of relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. V. 288. № 5789. P. 373.
26. *Dulak J., Józkowicz A., Dembinska-Kiec A. et al.* Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000. V. 20. № 3. P. 659.
27. *Мельникова Ю.С., Макарова Т.П.* Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 4. С. 659.
28. *Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др.* Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 6. С. 733.
29. *Гурфинкель Ю.И., Кацэ Н.В., Парфенова Л.М. и др.* Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Российский кардиологический журнал. 2009. Т. 76. № 2. С. 38.
30. *Гурфинкель Ю.И., Сасонко М.Л., Талов Н.А.* Коррекция параметров микроциркуляции крови и функции эндотелия при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2017. Т. 23. № 2. С. 1.
31. *Faller D.V.* Endothelial cell responses to hypoxic stress // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1999. V. 26. № 1. P. 74.
32. *Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А., Золовкина А.Г., Макаренко В.В.* Экспериментальное обоснование влияния прерывистой нормобарической гипокситерапии на эндотелий микрососудов у больных артериальной гипертензией // Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 1. С. 35.

33. *Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А., Павловская Л.И. и др.* К вопросу о механизмах гипотензивного эффекта прерывистой нормобарической гипоксии при артериальной гипертензии / Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Доклады Международной академии проблем гипоксии. М.: Бумажная галерея, 2005. Т. IV. С. 33.

34. *Манухина Е.Б., Малышев И.Ю.* Стресс-лимитирующая система оксида азота // Рос. физиол. журнал. 2000. Т. 86. № 10. С. 1283.

35. *Kimura H., Weisz A., Kurashima Y. et al.* Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide // Blood. 2000. V. 95. № 1. P. 189.

36. *Manalo D.J., Rowan A., Lavoie T. et al.* Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1 // Blood. 2005. V. 105. № 2. P. 659.

37. *Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // Circulation. 1995. V. 91. № 5. P. 1314.

38. *Стрелков Р.Б., Чижов А.Я.* Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург: Уральский рабочий, 2001. 177 с.

39. *Евдокимова Л.Н., Кулешов В.И.* Нормобарическая интервальная гипокситерапия при бронхолегочной патологии. Магнитогорск: Минитип, 2008. 176 с.

40. *Лесова Е.М., Филиппова Е.Б., Голубев В.Н., Дергачёв В.Б.* Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели гемодинамики при ортостатической нагрузке // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3(51). С. 109.

41. *Wee J., Climstein M.* Hypoxic training: clinical benefits on cardiometabolic factors // J. Sci. Med. Sport. 2015. V. 18. № 1. P. 56.

42. *Воробьев Л.П., Чижов А.Я., Потиевская В.И.* Возможности использование периодической нормобарической гипоксии для лечения гипертонии // Тер. архив. 1994. Т. 66. № 8. С. 12.

43. *Симоненко В.Б., Ермолаев А.Л., Потиевская В.И.* Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различной вариабельностью артериального давления // Клиническая медицина. 2003. Т. 81. № 11. С. 35.

44. *Мухарлямов Ф.Ю., Смирнова М.И., Бедрицкийу С.А., Лядов К.В.* Интервальные гипоксические тренировки при артериальной гипертонии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2006. № 2. С. 5.

45. *Jelkmann W.* Regulation of erythropoietin production // J. Physiol. 2011. V. 589. Pt. 6. P. 1251.

46. *Furchgott R.F., Ignarro L.J., Murrad F.* The nobel assembly at the Karolinska Institute has decided to award the 1998 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro and Ferid Murad for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system // Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition. 1998. V. 12. P. 105.

47. *Xue C., Rengasamy A., Lecras T.D. et al.* Distribution of NOS in normoxic vs. hypoxic rat lung: Upregulation of NOS by chronic hypoxia // Am. J. Physiol. 1994. V. 267. № 6. P. 667.

48. *Sasaki R., Masuda S., Nagao M.* Erythropoietin: multiple physiological functions and regulations of biosynthesis // Biosci. Biotechhnol. Biochem. 2000. V. 64. № 9. P. 1793.

49. *Geraci M.W., Gao B., Shepherd D.C. et al.* Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension // J. Clin. Invest. 1999. V. 103. № 11. P. 1509.

50. *Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Smirin B.V. et al.* Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia // Nitric Oxide. 1999. V. 3. № 5. P. 393.

51. *Malyshev I.Yu., Zenina T.A., Golubeva L.Yu. et al.* NO-Dependent Mechanisms of Adaptation to Hypoxia // Nitric Oxide. 1999. V. 3. № 2. P. 105.

52. *Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова И.П.* Ингибирование гиперпродукции оксида азота в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии на фоне действия ИЛ-1β снижает выживаемость крыс после острой гипоксии // Рос. физиол. журнал. 2019. Т. 105. № 12. С. 1514.

53. *Peng B., Kong G., Yang C., Ming Y.* Erythropoietin and its derivatives: from tissueprotection to immune regulation // Cell Death Dis. 2020. V. 11. № 2. P. 79.

54. *Sautina L., Sautin Yu., Beem E. et al.* Induction of nitric oxide by erythropoietin is mediated by the β common receptor and requires interaction with VEGF receptor 2 // Blood. 2010. V. 115. № 4. P. 896.

55. *Su K.H., Yu Y.B., Hou H.H. et al.* AMP-activated protein kinase mediates erythropoietin-induced activation of endothelial nitric oxide synthase // J. Cell. Physiol. 2012. V. 227. № 8. P. 3053.

56. *Soliz J., Joseph V., Soulage C. et al.* Erythropoietin regulates hypoxic ventilation in mice by interacting with brainstem and carotid bodies // J. Physiol. 2005. V. 568. Pt. 2. P. 559.

57. *Soliz J., Soulage C., Becskei C. et al.* Acute and chronic exposure to hypoxia alters ventilatory pattern but not minute ventilation of mice overexpressing erythropoietin // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. V. 293. № 4. P. R1702.

Adaptation to Intermittent Hypoxia: Influence on the State of Endothelial Function

V. P. Katuntsev[a, *], M. V. Baranov[a], S. Yu. Zakharov[a], T. V. Suchostavtseva[a], A. A. Puchkova[a], D. M. Stavrovskaya[a]

[a]*Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

**E-mail: vpkat@yandex.ru*

With the participation of 10 healthy male volunteers aged 19 to 31 years the influence of a 3-week course of normobaric intermittent hypoxic training (IHT) on the state of endothelial function (EF) was investigated. IHT were performed daily, lasting 60 minutes each, with an operating level of F_IO_2 equal to 9%, in a cyclic mode: "5 min hypoxia/5 min normoxia". The state of the EF and the pulse wave velocity (PWV, ΔPWV) were evaluated using the Tonocard device by a non-invasive method based on the ability of the endothelium to release a nitric oxide (NO) under reactive hyperemia. Adaptation to intermittent hypoxia was accompanied by a significant increase ($p < 0.05$) in the blood concentration of erythropoietin (Epo) on 34.3%, an increase of more than 2 times the number of reticulocytes, on 6.4% of the number of red blood cells and on 4.1% of the hemoglobin content. After the end of IHT the EF value significantly increased by 38.9% ($p < 0.05$), which could be due to an increase in endothelium-dependent relaxation of arterial muscular vessels. At the same time the values of PWV and ΔPWV, reflecting the characteristics of elastic-viscous properties of the vascular wall, remained at the same level as before the study. The data obtained are discussed from the position of possible trigger effects of the transcriptional factors inducible by hypoxia (HIF-1 and HIF-2), which create a broad molecular basis for activating endothelial cells, increasing the production of NO. Apart from increasing the production of red blood cells that is crucial to maintain oxygen homeostasis under reduced PO_2, Epo can obviously take part in regulation of hypoxic ventilatory response, activation of NO production by endothelial cells and angiogenesis during adaptation to hypoxia.

Keywords: intermittent hypoxic training, endothelial function, erythropoietin, nitric oxide.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 80–87

УДК 612.763:612.743

ОСОБЕННОСТИ КООРДИНАЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ БЕГОВОГО ШАГА У СПРИНТЕРОВ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ СПОРТИВНОГО МАСТЕРСТВА В СОСТОЯНИИ УТОМЛЕНИЯ

© 2021 г. И. В. Пискунов[1, *], Р. М. Городничев[1], С. А. Моисеев[1]

[1]ФГБОУ ВО Великолукская государственная академия физической культуры и спорта, Великие Луки, Россия

*****E-mail: ivan-acdc@rambler.ru*

Поступила в редакцию 17.12.2020 г.
После доработки 24.12.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

У двадцати бегунов на короткие дистанции разной спортивной квалификации исследовали координационную структуру бегового шага по данным кинематики и электрической активности мышц в состоянии утомления при беге по прямой и виражу. Показано, что структура бегового шага зависит от уровня спортивного мастерства. У спортсменов высокой квалификации по сравнению с низкоквалифицированными бегунами при беге в состоянии утомления отмечались: более длительная электрическая активность рабочих мышц; рациональные изменения реципрокных отношений мышц-антагонистов бедра и голени; длительная фаза отталкивания при беге по прямой и виражу. Результаты исследования свидетельствуют о том, что под влиянием утомления происходит модификация координационной структуры бегового шага, отражающаяся в значительных изменениях его пространственно-временны́х параметров и характеристик электроактивности мышц.

Ключевые слова: электромиография, 3*D*-видеоанализ, координационная структура бегового шага, регуляция произвольных движений, утомление, спринтерский бег.

DOI: 10.31857/S0131164621030152

Функциональное состояние организма спортсменов и координационная структура выполняемых ими движений в тренировочных и соревновательных условиях не являются стабильными, а претерпевают различные изменения, связанные с необходимостью решения разнообразных двигательных задач [1]. Продолжительное выполнение двигательных действий сопровождается развитием утомления, проявления которого определяются характеристиками двигательной деятельности. Часть специалистов считает основной причиной утомления понижение работоспособности нервных клеток и, прежде всего, нейронов, располагающихся в коре головного мозга [2, 3]. Другие исследователи видят причину утомления в понижении работоспособности самих мышц [4, 5]. В настоящее время преобладает концепция, согласно которой не может быть единой причины утомления при разнообразной двигательной деятельности, и утверждается, что механизмы понижения мышечной работоспособности зависят от характера работы – координационной структуры двигательных действий, длительности и интенсивности их выполнения [6–8].

Основное внимание в работах по изучению физиологических механизмов утомления направлено на установление физиологических и биохимических процессов, первично ответственных за снижение работоспособности и развитие утомления, поэтому, как правило, на основании результатов исследования дается лишь оценка состояния разных функций и систем организма в ходе развивающегося утомления [9, 10]. В имеющейся литературе приводятся данные о координационной структуре бегового шага – рациональных пространственно-временны́х и силовых параметрах, необходимых для обеспечения бега с различной скоростью [11, 12], описаны сведения о некоторых характеристиках электрической активности мышц в быстром беге по прямой у спринтеров высокой квалификации [13–17]. Однако, до сих пор, остаются малоизученными вызываемые напряженной мышечной деятельностью изменения координационной структуры спортивных двигательных действий, которые могут приводить к состоянию утомления. Очевидно, что одним из методологических подходов при исследовании процессов мышечного утомления может быть изучение особенностей управления спортивны-

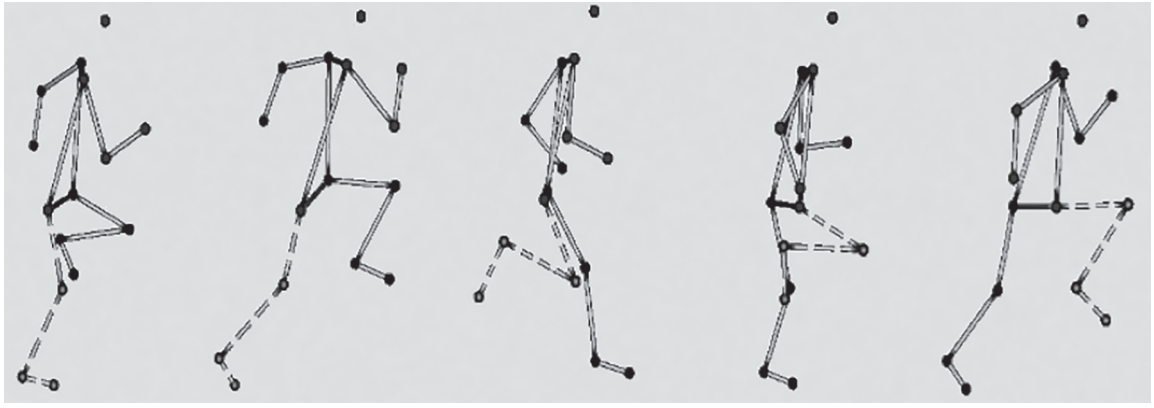

Рис. 1. 3*D*-модель спортсмена при беге по прямой.

ми двигательными действиями при их длительном и интенсивном выполнении, т.е. в состоянии утомления. Результаты исследований в этом направлении могут не только способствовать получению новых знаний о механизмах утомления, но и раскрыть некоторые механизмы регуляции активности мышц при выполнении скоростной мышечной работы у спринтеров различного уровня спортивного мастерства. В связи с вышесказанным, цель работы состояла в изучении у бегунов на короткие дистанции разной спортивной квалификации координационной структуры бегового шага по данным кинематики и электрической активности при скоростном беге по прямой и виражу в состоянии утомления.

МЕТОДИКА

В экспериментах принимали участие 20 спортсменов в возрасте от 18 до 25 лет, специализирующиеся в беге на короткие дистанции, разной спортивной квалификации – от III взрослого разряда до кандидата в мастера спорта (КМС). Испытуемые были разделены на две группы по 10 чел. в каждой. Первую группу составили спринтеры III разряда, вторая группа состояла из спринтеров I разряда и КМС. В первой части экспериментов испытуемые выполняли бег по прямой и виражу с максимальной скоростью, по три попытки с интервалами отдыха между ними до полного восстановления. Во второй части исследования спринтеры чередовали быстрый и медленный бег по прямой без остановки до 5–7 повторений, затем в аналогичных условиях выполняли бег по виражу. В этом случае в процессе отдыха между повторениями испытуемые возвращались бегом на исходную позицию, скорость бега при этом выбиралась самими спортсменами. Наступление состояния утомления определяли по снижению скорости бега на 10% и внешним признакам [18]. Регистрировали кинематические (длительность, дистанция, изменение суставного угла) и электромиографические (ЭМГ) (средняя амплитуда, частота биопотенциалов, длительность электроактивности, коэффициент реципрокности) параметры. Для регистрации параметров электрической активности мышц (ЭМГ) при выполнении бега использовали 16-канальный биомонитор “*ME* 6000” (Финляндия, 2008) с полосой пропускания частот от 10 до 10 КГц, оцифровку проводили с частотой 2000 Гц. В предварительной серии экспериментов регистрировали электрическую активность двадцати трех билатеральных скелетных мышц, которые предположительно могли обеспечить выполнение бега с максимальной скоростью с изменением направления движения [19]. Анализ зарегистрированной ЭМГ-активности позволил выявить семь ведущих мышц нижних конечностей, обеспечивающих быстрый бег. Биполярные поверхностные отводящие электроды располагали на ведущих мышцах левой ноги: *m. biceps femoris – BF*; *m. rectus femoris – RF*; *m. vastus medialis – VM*; *m. vastus lateralis – VL*; *m. soleus – Sol*; *m. gastrocnemius – GM*; *m. tibialis anterior – TA*.

Кинематические параметры бегового шага регистрировали с помощью системы 3*D*-анализа (*Qualisys*, Швеция). Светоотражающие маркеры размещали на антропометрических точках сегментов тела, а именно, на тазобедренном, коленном и голеностопном суставах. Камеры располагали по кругу на расстоянии, оптимальном для регистрации кинематических параметров. Таким образом, создавали 3*D*-модель спортсмена, позволяющую по кинематическим параметрам определить граничные моменты фаз двойного бегового шага (рис. 1).

Математико-статистическая обработка данных включала расчет среднего арифметического (M), ошибку среднего арифметического (m), коэффициент реципрокности. Коэффициент реципрокности мышц определяли как отношение ам-

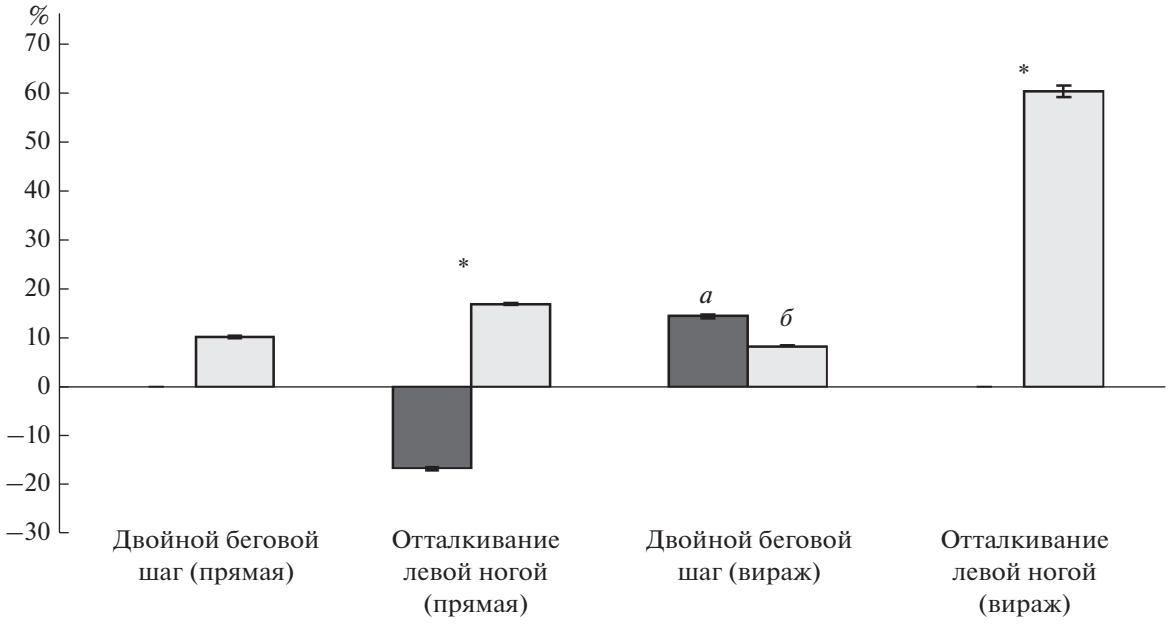

Рис. 2. Изменение временны́х параметров бегового шага в состоянии утомления при беге по прямой и виражу у спринтеров различной квалификации (%).
* – $p < 0.05$ – достоверность различий временны́х параметров между высококвалифицированными и низкоквалифицированными спринтерами; *а* – низкоквалифицированные спринтеры; *б* – высококвалифицированные спринтеры.

плитуды ЭМГ антагониста к амплитуде ЭМГ агониста и выражали в процентах. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистический анализ полученных результатов выявил существенную модификацию координационной структуры бегового шага под влиянием утомления, что проявлялось в значительных изменениях пространственно-временны́х характеристик и ЭМГ-параметров как при беге по прямой, так и при беге по виражу. Направленность и количественная выраженность этих изменений зависели от спортивной квалификации исследуемых спортсменов. В группе низкоквалифицированных бегунов длительность двойного бегового шага при беге по прямой в состоянии утомления не изменялась, но возрастала на 14.3% в беге по виражу, у бегунов высокой квалификации этот показатель увеличивался при беге по прямой и по виражу на 10.1 и 8.2% соответственно ($p < 0.05$). Испытуемые сравниваемых групп имели значительные отличия в динамике продолжительности фазы отталкивания в беговом шаге с правой ноги на левую. У низкоквалифицированных спринтеров под влиянием утомления продолжительность данной фазы достоверно снижалась на 16.7% в беге по прямой, но не изменялась в условиях бега по виражу. В группе спринтеров высокой квалификации длительность фазы отталкивания существенно возрастала в состоянии утомления при беге как по прямой, так и виражу на 16.8 и 60.2% соответственно ($p < 0.05$) (рис. 2).

На рис. 3 представлены граничные моменты, позволяющие объективно разделить двойной беговой шаг на 8 фаз, и ЭМГ-активность семи исследуемых мышц левой ноги высококвалифицированного бегуна. Такие паттерны электрической активности рабочих мышц характерны в целом и для других бегунов высокой квалификации (рис. 3). Из рис. 3 видно, что мышцы, обеспечивающие движение в суставах нижних конечностей при повторном беге с максимальной скоростью, вступают в работу, снижают и прекращают свою активность в определенной последовательности через различные интервалы времени. Как следует из визуального анализа представленных на этом рисунке ЭМГ, амплитуда ЭМГ-активности и частота генерируемых потенциалов действия изменяется в различных фазах бегового шага.

Увеличение длительности бегового шага и фазы отталкивания у высококвалифицированных бегунов обусловливалось более продолжительной ЭМГ-активностью рабочих мышц при развитии утомления. Так, при беге по прямой в обычном состоянии время активности рабочих мышц в фазе отталкивания в среднем по группе составляло 31.1 мс, при утомлении – 37.9 мс, при беге по виражу – 22.4 и 31.7 мс соответственно.

В процессе развития утомления изменялась координационная структура угловых перемеще-

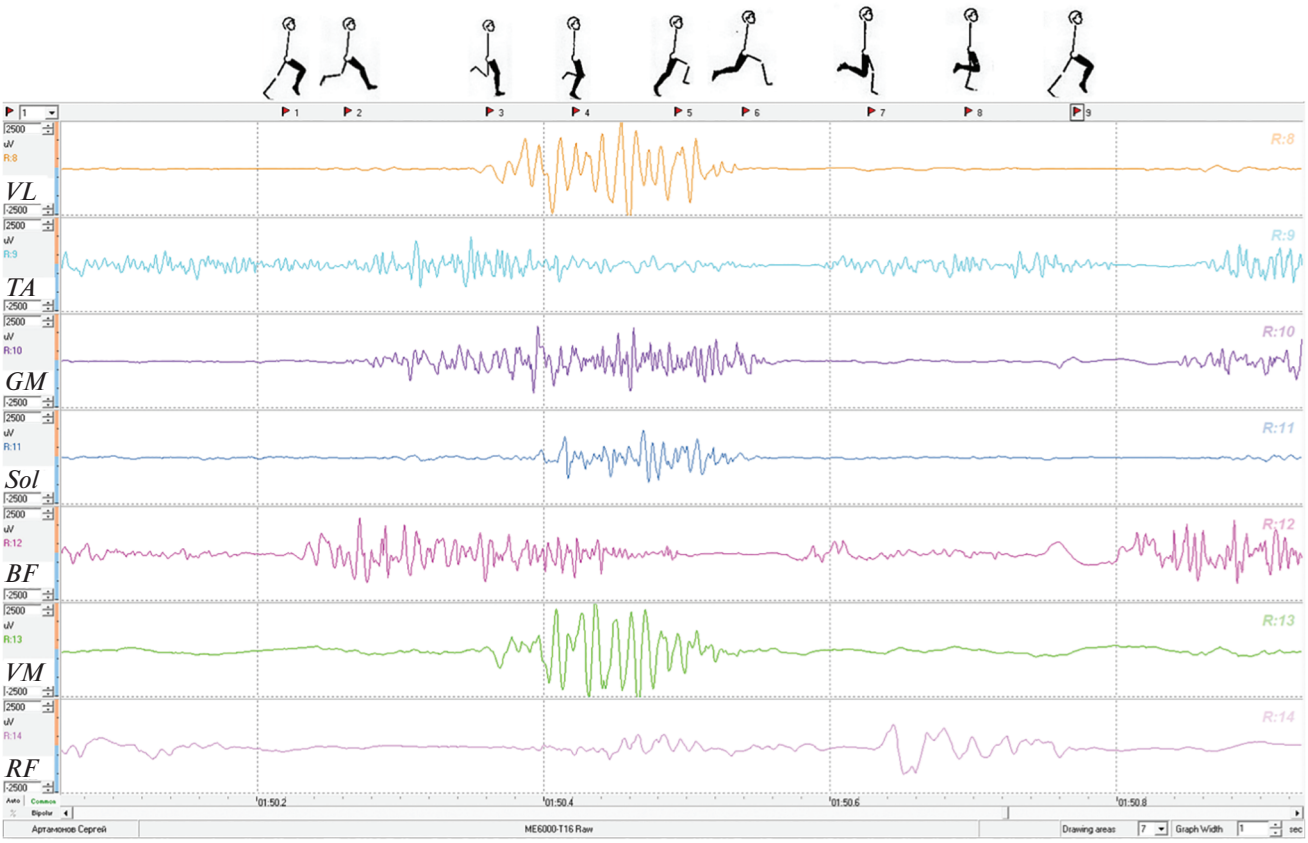

Рис. 3. Электромиограмма (ЭМГ) мышц левой ноги во время повторного бега с максимальной скоростью по виражу у спринтера высокой квалификации А.С.
Мышцы: *TA – m. tibialis anterior*; *GM – m. gastrocnemius*; *Sol – m. soleus*; *BF – m. biceps femoris*; *RF – m. rectus femoris*; *VM – m. vastus medialis*; *VL – m. vastus lateralis*. Граничные моменты: 1 – отрыв правой ноги от опоры; 2 – наибольший вынос стопы левой ноги; 3 – постановка левой ноги на опору; 4 – разгибание левой ноги в коленном суставе; 5 – отрыв левой ноги от опоры; 6 – наибольший вынос стопы правой ноги; 7 – постановка правой ноги на опору; 8 – разгибание правой ноги в коленном суставе; 9 – отрыв правой ноги от опоры.

ний в исследуемых суставах. Наиболее значимые изменения перемещений наблюдались в фазе отталкивания при обоих направлениях бега. У низкоквалифицированных бегунов в этой фазе состояние утомления сопровождалось достоверным уменьшением амплитуды разгибания в тазобедренном и коленном суставах и, наоборот, существенным увеличением амплитуды разгибания в голеностопном суставе при беге по прямой и виражу. В группе квалифицированных спринтеров при том и другом направлении бега амплитуда перемещений возрастала в коленном и голеностопном суставах, но в тазобедренном суставе при беге по прямой уменьшалась на 18.1% ($p < 0.05$).

Снижение амплитуды разгибания в тазобедренном суставе у низкоквалифицированных бегунов определялось достоверным уменьшением величины ЭМГ-активности *m. biceps femoris* с 163.6 ± ± 9.4 мкВ в обычном состоянии до 79.2 ± 3.5 мкВ при развитии утомления, а в коленном суставе – понижением активности *m. rectus femoris* с 123.1 ± ± 8.6 до 106.3 ± 6.4 мкВ соответственно. Амплитуда электроактивности других мышц варьировала практически в одинаковом диапазоне при каждом направлении бега у испытуемых обеих сравниваемых групп. Что касается увеличения разгибания в голеностопном суставе в состоянии утомления у бегунов низкой квалификации, регистрируемого при беге по прямой, то главной причиной этого факта являлось значительное возрастание амплитуды ЭМГ-активности *m. tibialis anterior* с 106.4 ± 7.7 до 241.2 ± 16.4 мкВ.

Координационная структура электрической активности рабочих мышц высококвалифицированных спринтеров в состоянии утомления имела более сложный характер и включала для обеспечения необходимой величины перемещений в исследуемых суставах не только механизм изменения амплитуды ЭМГ-активности, но и механизм преимущественного увеличения частоты потенциалов действия мышц при неизменной величине амплитуды их электроактивности. Так, увели-

Таблица 1. Влияние утомления на величину коэффициента реципрокности (%) в фазе отталкивания бегового шага у спринтеров разной квалификации при беге по прямой и виражу

Мышцы	Состояние	Направление бега	Спринтеры низкой квалификации	Спринтеры высокой квалификации
GM/TA	Обычное	Прямая	39.1 ± 2.4	44.1 ± 1.9
		Вираж	30.8 ± 3.2	213.0 ± 10.5**
	Утомление	Прямая	181.4 ± 5.6*	127.8 ± 4.6*
		Вираж	33.6 ± 2.7	185.8 ± 3.8**
Sol/TA	Обычное	Прямая	27.6 ± 1.8	69.3 ± 3.3
		Вираж	21.9 ± 0.9	421.2 ± 9.9**
	Утомление	Прямая	432.9 ± 11.7*	189.8 ± 8.3*, **
		Вираж	30.1 ± 2.1	391.2 ± 10.6**
RF/BF	Обычное	Прямая	141.4 ± 4.5	78.8 ± 4.4
		Вираж	140.6 ± 3.9	51.4 ± 3.1
	Утомление	Прямая	134.2 ± 6.1	57.3 ± 2.8
		Вираж	111.8 ± 4.2	37.1 ± 1.7

Примечания: Sol – m. soleus, GM – m. gastrocnemius, TA – m. tibialis anterior, BF – m. biceps femoris, RF – m. rectus femoris. * – достоверность различий значений, регистрируемых в обычном состоянии и при утомлении, $p < 0.05$. ** – достоверность различий коэффициента реципрокности между высококвалифицированными и низкоквалифицированными спринтерами, $p < 0.05$.

чение амплитуды разгибания в коленном суставе в состоянии утомления при беге по виражу достигалось повышением частоты потенциалов действия *m. vastus lateralis* с 46.4 ± 4 до 205.7 ± 19.8 Гц, хотя амплитуда ее ЭМГ-активности как в обычном состоянии, так и при утомлении варьировала в примерно одинаковом диапазоне от 48.1 до 63.6 мкВ. Аналогичная закономерность проявлялась и при перемещении стопы в голеностопном суставе, в этом случае частота электропотенциалов *m. tibialis anterior* возрастала с 224.3 ± 15.3 до 278.4 ± 11.5 Гц.

Важным установленным фактом, характеризующим модификацию регуляции мышечной активности в состоянии утомления у спортсменов разного уровня спортивного мастерства, является изменение координационных отношений мышц-антагонистов нижних конечностей в фазе отталкивания. Как следует из анализа данных, приведенных в табл. 1, у низкоквалифицированных бегунов в состоянии утомления при беге по прямой происходит достоверное увеличение коэффициента реципрокности исследуемых мышц-антагонистов голени (*GM/TA*; *Sol/TA*) и незначительное уменьшение этого показателя в мышцах-антагонистах бедра (*RF/BF*) (табл. 1).

Значительное повышение коэффициента реципрокности мышц-антагонистов голени достигалось преимущественно за счет снижения амплитуды ЭМГ-активности *m. gastrocnemius* и *m. soleus*. Так, амплитуда электроактивности *m. gastrocnemius* при беге по прямой снижалась с 272.3 ± 11.3 мкВ в обычном состоянии до 132.9 ±7.9 мкВ при наступлении утомления, а при беге по виражу – с 236.5 ± 12.3 до 190.7 ± 9.9 мкВ соответственно. Уменьшение коэффициента реципрокности в проксимальных мышцах-антагонистах (*RF/BF*) при наступлении утомления связано с преимущественным снижением амплитуды ЭМГ-активности *m. rectus femoris*, величина которой при беге по прямой в состоянии утомления снижалась на 13.9% по сравнению с этим показателем в обычном состоянии, а при беге по виражу на 26.7%. Зарегистрированная в этих условиях амплитуда ЭМГ-активности *m. biceps femoris* изменялась незначительно.

Изменение координационных отношений проксимальных и дистальных мышц-антагонистов нижних конечностей в состоянии утомления у высококвалифицированных спринтеров имело несколько иной характер. В отличие от бегунов низкой квалификации, коэффициент реципрокности мышц-антагонистов голени возрастал при наступлении утомления только при беге по прямой, но снижался в беге по виражу (табл. 1). В мышцах-антагонистах бедра наблюдалось уменьшение коэффициента реципрокности как при беге по прямой, так и при беге по виражу. Так же, как и у испытуемых другой группы, увеличение коэффициента реципрокности при беге по прямой обусловливалось в основном уменьшением амплитуды ЭМГ-активности *m. gastrocnemius* и *m. soleus* (агонисты), а его уменьшение при беге по виражу – понижением активности *m. tibialis anterior*. Что касается понижения коэффициента реципрокности мышц-антагонистов бедра в состо-

янии утомления, то механизмом этого процесса являлось преимущественное уменьшение амплитуды ЭМГ-активности *m. rectus femoris*, которая при беге по прямой снижалась с 272.1 ± 11.3 до 119.0 ± 8.4 мкВ, тогда как в динамике активности *m. bicipitis femoris* наблюдалась лишь тенденция к незначительному снижению на 6.8 мкВ ($p > 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения кинематических и ЭМГ-параметров в состоянии утомления зависели от спортивной квалификации исследуемых спортсменов. В процессе утомления при скоростном беге по прямой и виражу изменялись угловые перемещения в суставах, снижалась амплитуда электроактивности мышц в опорном периоде как у низкоквалифицированных, так и у высококвалифицированных спринтеров. Наиболее значительные различия у бегунов сравниваемых групп отмечались в динамике координационных отношений мышц-антагонистов нижних конечностей при осуществлении фазы отталкивания. Если у низкоквалифицированных спринтеров в состоянии утомления наблюдалось увеличение коэффициента реципрокности мышц-антагонистов голени при беге в обоих направлениях, то у спортсменов высокой квалификации – только при беге по прямой, а при беге по виражу данный показатель, наоборот, снижался. К тому же, у высококвалифицированных спринтеров величина коэффициента реципрокности при беге по прямой увеличивалась существенно меньше по сравнению с низкоквалифицированными спортсменами.

Хорошо известно, что механизмы развития утомления во многом определяются характеристиками выполняемой мышечной работы: мощностью и длительностью физической нагрузки; координационной сложностью спортивных двигательных действий; адаптивными реакциями, возникающими при выполнении напряженной двигательной деятельности [7, 20]. При циклической работе максимальной мощности, к которой относится бег на короткие дистанции, энергосбережение работающих мышц осуществляется исключительно анаэробным путем. В этом случае ни одна из вегетативных функций не достигает возможного максимума, который мог бы обеспечить необходимую скорость доставки кислорода к работающим мышцам [21]. В таких условиях эффективность скоростной двигательной деятельности во многом определяется физиологическими резервами организма спортсмена, которые обеспечивают скоростно-силовую работу. К этим физиологических резервам относятся: активация дополнительного количества двигательных единиц рабочих мышц; повышение частоты разрядов активированных двигательных единиц; степень одновременной активности отдельных двигательных единиц; своевременное вытормаживание мышц-антагонистов; срочность проведения возбуждения через синапсы, локализованные в структуре моторной системы [9, 10]. Общеизвестно, что физиологические резервы организма, за счет которых достигается необходимый в каждом виде спорта уровень развития физических качеств (быстрота, сила, выносливость, координационные способности и гибкость), существенно больше у высококвалифицированных спортсменов [22]. Изложенные выше сведения свидетельствуют о том, что более совершенная координационная структура бегового шага у спринтеров высокой квалификации отражает мобилизационные возможности физиологических резервов скоростно-силовой работы, сформированные в процессе многолетних систематических тренировок. Такая закономерность и лежит в основе обнаруженного в собственных исследованиях факта об особенностях регуляции электрической активности мышц нижних конечностей и пространственно-временны́х характеристик бегового шага у спринтеров различной квалификации при скоростном беге по прямой и виражу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что координационная структура бегового шага в состоянии утомления зависит от спортивной квалификации спринтеров. Высококвалифицированные спортсмены характеризовались более рациональной координационной структурой бегового шага в сравнении с низкоквалифицированными бегунами, что проявлялось в более значительном увеличении длительности двойного бегового шага при беге по прямой и продолжительности фазы отталкивания при беге по прямой и виражу, более длительной ЭМГ-активности рабочих мышц, использовании механизма преимущественного увеличения частоты потенциалов действия при относительно неизменной величине амплитуды их электроактивности, рациональным изменением реципрокных отношений мышц-антагонистов бедра и голени в фазе отталкивания. Результаты исследования могут быть обоснованием для оптимизации технического совершенствования координационной структуры бегового шага у бегунов на короткие дистанции в процессе многолетней подготовки.

Этические нормы. Все эксперименты проведены с соблюдением требований и принципов биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и одобрены биоэтическим комитетом Великолукской государственной академии физической культуры и спорта (Великие Луки).

Информированное согласие. Каждый участник представил добровольное письменное информи-

рованное согласие на участие в исследованиях, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков, а также характера предстоящего исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Корнякова В.В., Бадтиева В.А., Конвай В.Д.* Функциональная готовность спортсменов циклических видов спорта // Человек. Спорт. Медицина. 2020. Т. 20. № 1. С. 128.
2. *Маслов Н.Б., Блощинский И.А., Максименко В.Н.* Нейрофизиологическая картина генеза утомления, хронического утомления и переутомления человека-оператора // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 5. С. 123.
   Maslov N.B., Bloshchinskii I.A., Maksimenko V.N. [Neurophysiological picture and genesis of fatigue, chronic fatigue, and overfatigue in the human operator] // Fiziol. Cheloveka. 2003. V. 29. № 5. P. 123.
3. *Николлс Дж.Г.* От нейрона к мозгу: перевод с английского. М.: Издательство ЛКИ, 2008. 672 с.
4. *Башкин В.М.* Изменение быстроты мышечных сокращений в зависимости от выполненной тренировочной нагрузки // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта: научно-теоретический журнал. 2009. № 5(51). С. 10.
5. *Marco G., Alberto B., Taian V.* Surface EMG and muscle fatigue: multi-channel approaches to the study of myoelectric manifestations of muscle fatigue // Physiol. Meas. 2017. V. 38. № 5. P. 27.
6. *Городничев Р.М., Андрианова Е.Ю., Скляр Н.А.* Теоретические и практические аспекты спортивной борьбы: монография. Великие Луки: "Великолукская городская типография", 2008. 136 с.
7. *Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А.* Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте: монография / Под ред. Григорьева А.И. М.: Спорт, Человек, 2018. 320 с.
8. *Gandevia S.C.* Spinal and Supraspinal factors in human muscle fatigue // Physiol. Rev. 2001. V. 81. № 4. P. 1725.
9. *Мозжухин А.С., Давиденко Д.Н.* Роль системы физиологических резервов спортсмена в его адаптации к физическим нагрузкам / Физиологические проблемы адаптации. Тарту: Минвуз СССР, 1984. С. 84.
10. *Goodall S., Charlton K., Howatson G., Thomas K.* Neuromuscular fatigability during repeated-sprint exercise in male athletes // Med. Sci. Sports Exerc. 2015. V. 47. № 3. P. 528.
11. *Howard R.M., Conway R., Harrison A.J.* Muscle activity in sprinting: a review // Sports Biomech. 2018. V. 17. № 1. P. 1.
12. *Тюпа В.В.* Биомеханика бега. М.: ТВТ Дивизион, 2019. 290 с.
13. *Козлов И.М.* Электромиографическое исследование бега / Физиологическая характеристика высокой работоспособности спортсменов: сборник трудов институтов физической культуры. М.: Физкультура и спорт, 1966. С. 62.
14. *Luginbuehl H., Naeff R., Zahnd A. et al.* Pelvic floor muscle electromyography during different running speeds: an exploratory and reliability study // Arch. Gynecol. Obstet. 2016. V. 293. № 1. P. 117.
15. *Cerrah A.Oh., Ertan H., Soylu A.R.* The use of electromyography in sports science // J. Physical Education Sports Sci. 2010. № 2. P. 43.
16. *Collins B.W., Pearcey G.E.P., Buckle N.C.M. et al.* Neuromuscular fatigue during repeated sprint exercise: underlying physiology and methodological considerations // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2018. V. 43. № 11. P. 1166.
17. *Ланская О.В., Ланская Е.В., Пискунов И.В.* Биоэлектрическая активность мышц при спринтерском беге // Символ науки: международный научный журнал. 2016. № 1. С. 22.
18. *Илюшин О.В., Сунгатуллин А.Р.* Утомление и переутомление, их признаки и меры предупреждения // Наука и образование: новое время. 2018. Т. 6. № 29. С. 31.
19. *Пискунов И.В., Моисеев С.А., Городничев Р.М.* Электромиографическое исследование регуляции произвольных быстрых циклических движений ног при спринтерском беге по прямой и виражу // Журнал медико-биологических исследований. 2017. Т. 5. № 2. С. 5.
20. *Girard O., Mendez-Villanueva A., Bishop D.* Repeated sprint ability – part I: factors contributing to fatigue // Sports Med. 2011. V. 41. № 8. P. 673.
21. *Сейдахметов Е.Е.* Изменение техники спринтерского бега под влиянием утомления // Актуальная наука. 2019. № 1(18). С. 109.
22. *Платонов В.Н.* Двигательные качества и физическая подготовка спортсменов: монография. М.: Спорт, 2019. 656 с.

Features of the Running Step Coordination Structure for Sprinters of Different Sports Qualifications in a State of Fatigue

I. V. Piskunov[a], *, R. M. Gorodnichev[a], S. A. Moiseev[a]

[a]Velikiye Luki State Academy of Physical Education and Sports, Velikiye Luki, Russia

**E-mail: ivan-acdc@rambler.ru*

According to the data of kinematics and electrical activity of muscles in a state of fatigue when running in a straight line and in a bend there was studied the coordination structure of a running step of twenty short-distance runners of different sports qualifications. It is identified that the structure of the running step depends

on the level of sportsmanship. In comparison with low-skilled runners, when running in a state of fatigue, the athletes of high qualification were distinguished by: more prolonged electrical activity of working muscles; rational changes in in the reciprocal relations of the thigh and lower leg antagonist muscles; a long repulsion phase when running in a straight line and in a bend. The results of the study indicate that under the influence of fatigue, the coordination structure of the running step is modified, which is reflected in significant changes in its spatio-temporal parameters and muscle electroactivity characteristics.

Keywords: electromyography, 3D-video analysis, running step coordinating structure, voluntary movement's regulation, fatigue, sprint running.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 88–97

УДК 612.812

РОЛЬ СТИМУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ ОПОРЫ В ЛОКОМОТОРНЫХ ТРЕНИРОВКАХ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОГРАВИТАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

© 2021 г. Е. В. Фомина[1, 2, *], Н. Ю. Лысова[1], А. О. Савинкина[1], Р. Ю. Жедяев[1, **], Н. А. Сенаторова[1], Т. Б. Кукоба[1, 2]

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

[2]ФГБОУ ВО Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия

**E-mail: fomin-fomin@yandex.ru*

***E-mail: zhedyaev-r@mail.ru*

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.
После доработки 25.01.2021 г.
Принята к публикации 09.02.2021 г.

Анализ времени стимуляции рецепторов опоры в локомоторной тренировке выполнен индивидуально для 13 космонавтов за каждые сутки длительного космического полета (КП). Время стимуляции рецепторов опоры с интенсивностью, сопоставимой с таковой в условиях 1*G*, оказалось достаточно мало в сопоставлении с условиями Земли. Обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между временем стимуляции рецепторов опоры в локомоторных тренировках и величиной изменений электромиографического ответа камбаловидной мышцы на выполнение ходьбы после полета. Время стимуляции рецепторов опоры, можно рассматривать, как и величину нагружения по вертикальной оси тела и долю пассивного режима движения полотна дорожки, в качестве значимого показателя для персонифицированного подхода в организации профилактики гипогравитационных нарушений во время длительных КП.

Ключевые слова: гравитационная физиология, опорная афферентация, система профилактики, локомоторная тренировка, длительный космический полет, электромиографическая стоимость.

DOI: 10.31857/S013116462103005X

Гравитационная физиология как наука начала развиваться во время подготовки и реализации первых космических полетов (КП). Облик системы профилактики гипогравитационных нарушений в длительных КП основан на принципах, проверенных в наземных модельных экспериментах с первых лет освоения человеком космического пространства, и к настоящему времени сформирован во многом благодаря Инесе Бенедиктовне Козловской на основе понимания механизмов развития гипогравитационного двигательного синдрома. Негативные изменения в двигательной и сердечно-сосудистой системах прослеживались уже в полетах до пяти суток, но особо остро проблема профилактики гипогравитационных нарушений встала после 17-суточного автономного полета “Союз-9” в 1970 г. [1]. На современном этапе развития космической медицины, когда возникает вопрос о средствах профилактики в кораблях, разрабатываемых для Лунных экспедиций, необходимо помнить о важных уроках полета Виталия Севастьянова и Андрияна Николаева.

Серьезная отработка системы профилактики для длительных полетов была проведена под руководством А.И. Григорьева и И.Б. Козловской в наземных модельных экспериментах, где рекордным явился эксперимент с антиортостатической гипокинезией длительностью 370 дней [2]. Результаты экспериментов в условиях “сухой” иммерсии (СИ) позволили сформулировать концепцию о ведущей роли снижения интенсивности афферентного притока от опорного входа в условиях невесомости в развитии гипогравитационного двигательного синдрома. В условиях безопорности уменьшение интенсивности стимуляции рецепторов опоры приводит к снижению активности медленных спинальных мотонейронов, и, как следствие, к угнетению тонической активности медленных мышечных волокон, а в дальнейшем – к изменению “протеостаза”; механизмы этого явления на уровне сигнальных путей продолжают изучаться [3–5]. Снижение тонуса и силы мышц, наряду с изменениями афферентного синтеза, в свою очередь, ведут к перестройкам в системе моторного контроля, ухудшению регу-

ляции вертикальной позы и нарушению локомоций [6, 7]. Исследования, проведенные в коротких и длительных КП, согласуются с результатами модельных экспериментов, указывая на структурные и функциональные перестройки в мышцах, где одной из самых подверженных гравизависимым изменениям является камбаловидная мышца [8], что обусловлено ее участием в поддержании позы и широкой представленностью медленных мышечных волокон, наиболее страдающих в условиях КП, когда исчезает необходимость поддержания позы в гравитационном поле Земли. Коррекция гипогравитационных изменений в нервно-мышечной системе при использовании компенсатора опорной разгрузки в модельных экспериментах в условиях СИ [9–11] и в модельных экспериментах с антиортостатическим вывешиванием задних конечностей животных [5] подтвердила справедливость концепции ведущей роли опорной афферентации в организации позно-тонической активности.

Представления о механизмах развития гипогравитационного двигательного синдрома, характеризующегося атонией, атрофией, снижением выносливости и силовых способностей мышц, легли в основу формирования российской системы профилактики гипогравитационных нарушений, ключевым элементом которой являются тренировки на беговой дорожке. Исследования, проведенные в длительных КП на МКС, позволили выделить основные факторы локомоторных тренировок, определяющие эффективность профилактики гипогравитационных нарушений [12, 13].

Предположение о том, что время и интенсивность сенсорного притока от опорного входа влияют на степень послеполетных изменений в камбаловидной мышце, как наиболее чувствительной к отсутствию опорных сигналов, послужило гипотезой нашего исследования. В соответствии с гипотезой была выбрана цель настоящего исследования – оценка вклада стимуляции рецепторов опоры во время выполнения локомоторных тренировок в длительном КП в изменения электромиографической (ЭМГ) стоимости ходьбы после полета.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 13 космонавтов, совершивших экспедиции на МКС продолжительностью 165 ± 25 сут (возраст 47 ± 5 лет, вес 81 ± 8 кг).

Регистрация опорных реакций. Оценку интенсивности стимуляции опорного входа выполняли на основе регистрации величины вертикальных составляющих опорных реакций с помощью тензодатчиков давления, расположенных под полотном бегущей дорожки БД-2 (ГНЦ РФ-ИМБП, РАН, г. Москва), с частотой опроса 100–120 Гц, по техническим причинам регистрируется только вертикальная составляющая. В качестве показателя максимального значения величины вертикальной составляющей опорных реакций были рассчитаны значения среднего арифметического двадцати максимумов опорных реакций за каждую локомоторную тренировку. Первичную обработку данных выполняли с использованием специально разработанного программного обеспечения. Был определен общий объем вертикальных составляющих опорных реакций за сутки в диапазонах, выделенных в зависимости от интенсивности воздействия опоры относительно веса тела человека на Земле: от 0 до 32%, от 32 до 64%, от 64 до 100% и больше.

Электромиография. ЭМГ-характеристики локомоций изучали при выполнении ходьбы по мягкой опоре в заданном метрономом темпе 90 шагов в минуту до и после полета. Оценивали максимальную амплитуду сглаженной инвертированной ЭМГ камбаловидной мышцы и рассчитывали изменение максимальной амплитуды после КП по сравнению с предполетными показателями. Проанализировали информацию о послеполетных изменениях ЭМГ 12 космонавтов, так как один из космонавтов не дал согласие на участие в наземной части эксперимента.

Профилактика гипогравитационных нарушений во время космического полета. Все космонавты выполняли профилактические мероприятия согласно бортовой документации. На этапе первоначальной адаптации, до 10-х сут миссии, космонавты выполняли физические тренировки с нагрузкой до 50% от рекомендованной, в связи с перестройками в основных системах организма, обеспечивающих работоспособность. Общая продолжительность физических тренировок с 11 сут КП составляла 2.5 ч в сутки, включая подготовительные операции и гигиенические процедуры. Космонавты выполняли тренировки дважды в день, при этом локомоторные тренировки на беговой дорожке БД-2 выполняли ежедневно, физические тренировки на велоэргометре ВБ-3М (Россия) и силовом тренажере *ARED* (*Advanced Resistive Exercise Device*, США) чередовали через день.

В зависимости от дня микроцикла основная часть тренировочного протокола включала в себя:

1-й день микроцикла – 4 интервала быстрого бега со скоростью 14 км/ч продолжительностью по 1 мин, между интервалами в течение 2 мин выполнялась ходьба.

2-й день микроцикла – чередование двух интервалов бега в пассивном режиме (передвижение полотна беговой дорожки усилием ног) со скоростью 8 км/ч и одного интервала в активном режиме (передвижение полотна дорожки посред-

ством мотора) со скоростью 12 км/ч, продолжительностью 2 мин, между интервалами выполнялась ходьба или интервалы отдыха продолжительностью 2 мин.

3-й день микроцикла – интервалы бега продолжительностью 4 мин со скоростью до 13 км/ч. Особенности протоколов для каждого дня микроцикла были определены разработчиками физических тренировок для системы профилактики гипогравитационных нарушений – В.И. Степанцовым и А.В. Ереминым [14, 15] и сохранялись в большой мере традиционно. Все протоколы осуществляются переменным методом с небольшими различиями в максимальной скорости бега, вклад силового компонента обусловлен долей пассивного режима движения полотна дорожки.

Во всех тренировочных протоколах вначале выполнялась разминка в виде бега в течение 4 мин со скоростью 7 км/ч, далее – нагрузочная часть в пассивном режиме работы полотна дорожки, включавшая чередование ходьбы в пассивном режиме движения полотна с двумя интервалами двухминутного бега со скоростью 6–8 км/ч.

В завершение всех тренировочных протоколов выполнялся отрезок ходьбы в течение 2 мин со скоростью 5 км/ч и бега в течение 2 мин со скоростью 8 км/ч в активном режиме работы полотна дорожки, и отрезок ходьбы в пассивном режиме продолжительностью 1 мин.

Четвертый день микроцикла – свободный. В нашей выборке в этот день микроцикла часть космонавтов выполняла тренировки по личному протоколу ($n = 9$), а другая часть – предпочитала трехдневный микроцикл ($n = 4$), т.е. вместо дня отдыха начинала следующий микроцикл. Анализировали параметры каждой тренировки в длительном полете, далее вычисляли средние за месяц миссии и за весь полет. Основные параметры тренировок на дорожке – величина осевой нагрузки, соотношение пассивного и активного режима работы полотна бегущей дорожки, а также дистанция ежедневных локомоторных нагрузок – имели высокую вариативность. Рекомендованная величина осевой нагрузки составляет 70% от веса тела, и в основном космонавты следовали этой рекомендации. Однако наблюдали и исключения из этого правила, по медицинским показаниям величина осевой нагрузки могла снижаться, и нижний предел для нашей выборки составил 47% от веса тела на Земле, а один из космонавтов на заключительном этапе полета, по примеру партнеров по МКС, повышал эту величину до 92%. Рекомендованная доля пассивного режима движения полотна дорожки за тренировку различается по дням микроцикла, составляя в среднем 30% за 3 дня. В обследованной выборке этот параметр составил от 16 до 39% от общего локомоторного объема за день. Величина дистанции, пройденной за тренировку, также различалась по дням микроцикла и составляла в различные дни от 3000 до 6000 м. Ответ сердечно-сосудистой системы на локомоторную нагрузку учитывался на основе ежедневной регистрации частоты сердечных сокращений (*Polar*, Финляндия) во время тренировки, и достигала 180 уд./мин при выполнении интервалов бега. Высокая вариативность в величине осевой нагрузки по вертикальной оси тела, доле пассивного режима и дистанции тренировок обусловлена ограничением возможностей регламентирования тренировочного процесса в условиях реального КП.

Силовые тренировки с использованием тренажера *ARED* (США) космонавты выполняли через день. В процессе тренировки применяли два протокола, включавшие разные комплексы упражнений. Каждый протокол включал в себя упражнения для мышц ног (“Приседания” и “Подъемы на носки”). Величину “весового нагружения” в этих упражнениях подбирали каждому члену экипажа индивидуально. Космонавты использовали величину “весового нагружения” от 70 до 100% от веса тела на Земле и выполняли по 16–20 повторений в 3–4 подхода. В первые 10 сут КП использовали 50% от рекомендованной нагрузки. Далее каждые 3 нед. полета происходила коррекция параметров нагрузки в зависимости от уровня силовой подготовленности. Если космонавт справлялся с рекомендованной нагрузкой, то применяли волнообразный метод, т.е. 2–3 раза увеличивали величину “весового нагружения” (примерно на 10%), затем добавляли четвертый подход в упражнениях для мышц ног и спины. Затем рекомендовалось снизить величину “весового нагружения” до исходного уровня и на заключительном этапе полета увеличивали величину “весового нагружения” до максимальных значений, применявшихся в ходе полета.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных производили при помощи пакета программ *Statistica*-10 и включали построение распределений, расчет индивидуальных средних значений и дисперсии показателей. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий *Shapiro-Wilk's W*. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения, соответственно применяли непараметрические методы статистики. Взаимозависимость признаков была определена методом ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимой считалась корреляция при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднее время стимуляции рецепторов опоры в локомоторных тренировках составило 25 мин 56 с за сутки, при этом время воздействия опоры с ин-

тенсивностью больше веса тела – 3 мин 15 с, в диапазоне от 64 до 100% от веса тела – 9 мин 26 с, в диапазоне от 32 до 64% от веса тела – 9 мин 11 с, в диапазоне от 0 до 32% от веса тела – 4 мин 4 с (табл. 1). Общая продолжительность стимуляции рецепторов опоры за время локомоторной тренировки составила в группе космонавтов от 20 до 30 мин в сутки, при этом большая часть объема стимуляции опорного входа соответствовала величинам опорных реакций, не превосходящим вес тела космонавта. Время воздействия с интенсивностью больше веса тела составило от одной до шести минут в сутки по всей обследованной группе космонавтов. Время воздействия с интенсивностью опорных реакций более 64% от веса тела составила от семи до шестнадцати с половиной минут в сутки по всей обследованной группе космонавтов.

В предпоследний месяц КП время стимуляции рецепторов опоры, в результате локомоторных тренировок, в среднем составило 28 мин 15 с, время воздействия опоры с интенсивностью больше веса тела – 4 мин 3 с, в диапазоне от 64 до 100% от веса тела – 10 мин 25 с, в диапазоне от 32 до 64% от веса тела – 9 мин 2 с, от 0 до 32% от веса тела – 4 мин 7 с.

В последний месяц КП общее время стимуляции рецепторов опоры в локомоторных тренировках в среднем составило 28 мин 13 с в сутки. Время воздействия опоры с интенсивностью больше веса тела в среднем за сутки составило 4 мин 20 с, в диапазоне от 64 до 100% от веса тела – 9 мин 34 с, в диапазоне от 32 до 64% от веса тела – 9 мин 11 с, в диапазоне от 0 до 32% от веса тела – 4 мин 11 с.

Анализ протоколов силовых тренировок, выполнявшихся космонавтами в ходе КП, показал, что в упражнениях “Приседания” интенсивность воздействия на рецепторы опоры составляла от 73.1 до 179.5% от веса тела космонавта на Земле, в упражнении “Подъемы на носки” – от 89.6 до 229.8% от веса тела. Величина нагружения в силовых тренировках относительно веса тела космонавта значительно не различалась в обследованной выборке.

После определения общего времени взаимодействия с опорой, во время локомоторной тренировки и времени взаимодействия во всех выделенных диапазонах интенсивности, был выполнен анализ ЭМГ камбаловидной мышцы до и после полета. Пример нативной и инвертированной записи ЭМГ камбаловидной мышцы приведен на рис. 1.

Статистический анализ позволил выявить обратную связь послеполетных изменений ЭМГ камбаловидной мышцы при выполнении ходьбы на 3 сут после полета с общим временем стимуляции рецепторов опоры (коэффициент Спирмана $\rho = -0.650$) (рис. 2).

Однако связи с интенсивностью стимуляции во всех изученных диапазонах и изменениями ЭМГ камбаловидной мышцы обнаружено не было (табл. 2).

Предположительно в ходе КП порог чувствительности рецепторов опоры может снижаться, в этой связи общее время воздействия опоры оказывается более значимым фактором в сохранении свойств камбаловидной мышцы, чем интенсивность стимуляции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно концепции И.Б. Козловской, поток афферентных импульсов с рецепторов опоры обеспечивает организм информацией о величине гравитации, пребывание в условиях невесомости ведет первоначально к функциональным изменениям в мышечной системе, что проявляется в снижении тонуса, а позже – и к структурным перестройкам в мышцах [3, 4]. В большей степени отсутствие афферентного стимула оказывает влияние на тоническую мускулатуру, главным представителем которой является камбаловидная мышца, содержащая большое количество медленных мышечных волокон. Камбаловидная мышца отличается своей высокой активностью и наряду с другими постуральными мышцами (например, мышцами спины) обеспечивает статическую устойчивость в гравитационном поле Земли. Ее сократительная активность определяется двумя основными биомеханическими факторами, действующими на двигательную систему: осевой нагрузкой и силой реакции опоры. Оба фактора оказывают свое влияние в условиях земной гравитации и устраняются в условиях невесомости [5]. Этими особенностями камбаловидной мышцы и был обусловлен наш интерес к поиску взаимосвязи между послеполетными изменениями в ЭМГ при выполнении ходьбы и временем взаимодействия с опорой во время КП.

Интерес к изучению величины опорных реакций в условиях микрогравитации появился в конце прошлого столетия и сохраняется в настоящее время. Работы проводились в условиях, моделирующих эффекты невесомости, когда регистрировалась величина опорных реакций во время выполнения упражнений на вертикальной дорожке с вывеской [16, 17], а также в параболических полетах [18, 19]. В условиях МКС вертикальные составляющие опорных реакций регистрировались при выполнении бега на бегущей дорожке в активном режиме движения полотна, а также во время тренировок на велоэргометре и силовом тренажере [17, 20]. В этих работах было показано, что во время физических тренировок в условиях

Таблица 1. Распределение индивидуальных значений среднесуточного времени стимуляции рецепторов опоры в локомоторной тренировке по диапазонам интенсивности стимуляции от веса тела космонавтов

Космонавт	Время стимуляции (с/сут)				
	общее время стимуляции	интенсивность > > веса тела	интенсивность 64–100% от веса тела	интенсивность 32–64% от веса тела	интенсивность 0–32% от веса тела
A	1684	148	724	622	190
B	1411	75	351	831	155
C	1518	282	398	630	208
D	1852	185	565	617	485
E	1690	141	849	450	251
F	1648	66	733	672	177
G	1530	139	584	564	243
H	1664	408	429	545	282
I	1337	164	409	516	248
J	1220	103	509	420	188
K	1595	289	675	298	333
L	1359	233	470	392	264
P	1717	305	666	604	142
$M \pm \sigma$	1556 ± 181	195 ± 102	566 ± 154	551 ± 138	244 ± 90

Примечание: $M \pm \sigma$ – среднее значение ± дисперсия.

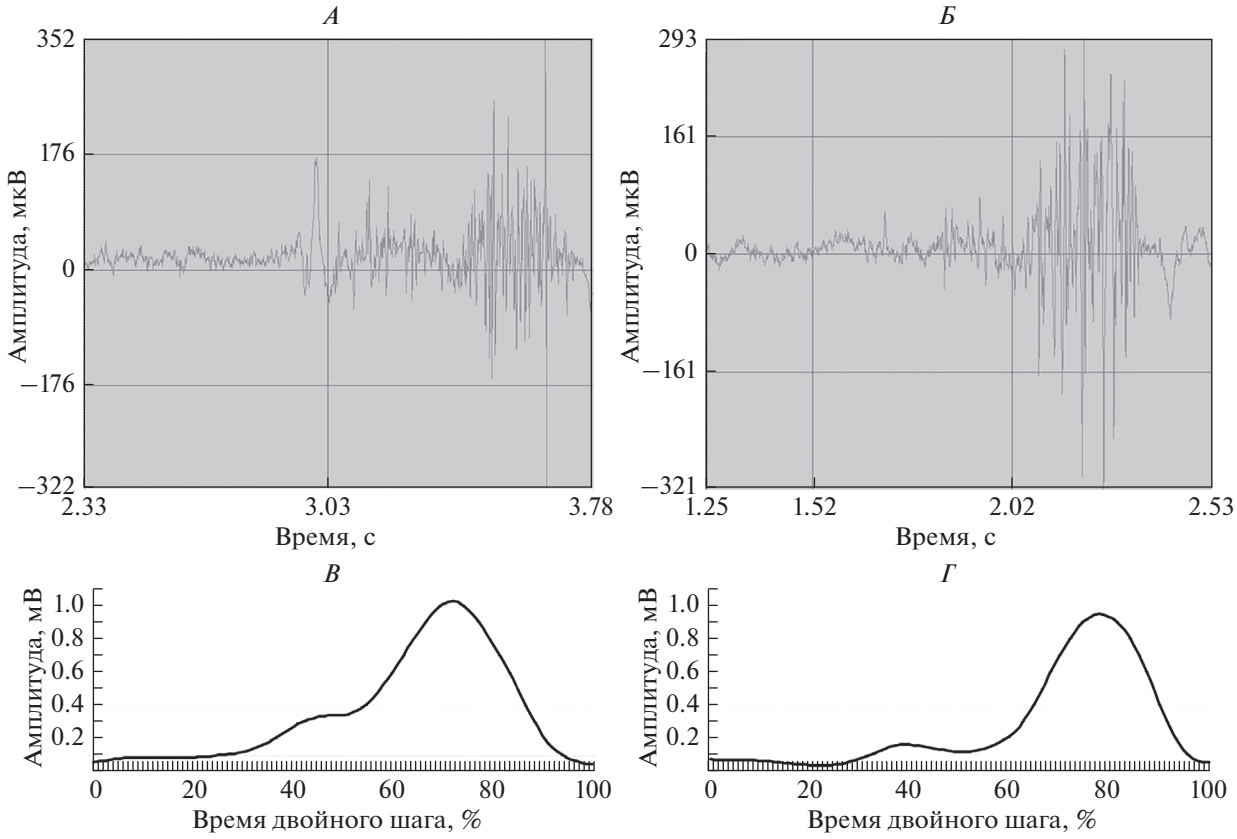

Рис. 1. Пример нативной (*А*, *Б*) и инвертированной (*В*, *Г*) записи электромиограммы камбаловидной мышцы до (*А*, *В*) и после (*Б*, *Г*) космического полета.

КП значения опорных реакций, близкие к наземным показателям, достигаются только во время локомоторных тренировок и во время силовых упражнений, выполняемых на одной ноге, таких как подъем на носок, приседание [21]. В условиях КП показана положительная взаимосвязь величины вертикальной составляющей максимальных опорных реакций со скоростью локомоций [19] и величиной аксиального нагружения [21]. Эти результаты уточнены в модельных исследованиях с различным распределением одной и той же аксиальной нагрузки между сегментами тела, показавших, что величина опорных реакций меняется с изменением распределения нагрузки [22].

В настоящее время индивидуальные особенности опорных реакций рассматриваются в качестве одного из возможных показателей для персонализации тренировочного процесса [23]. Дальнейшая проверка справедливости концепции о триггерной роли информации об опоре в разви-

Таблица 2. Значения корреляционного анализа изменений электромиографического ответа на выполнение ходьбы с временем стимуляции в различных диапазонах интенсивности стимуляции

Параметр		Общее время стимуляции	Интенсивность > > веса тела	Интенсивность 64–100% от веса тела	Интенсивность 32–64% от веса тела	Интенсивность 0–32% от веса тела
ΔЭМГ	ρ	**−0.650**	0.021	−0.280	−0.469	−0.042
	p	**0.022**	0.948	0.379	0.124	0.897

Примечание: жирным выделены значения при $p < 0.05$.

тии гипогравитационного двигательного синдрома реализуется в настоящее время в космическом эксперименте “Профилактика-2”. Одной из задач эксперимента является определение эффективности использования компенсатора опорной разгрузки, обеспечивающего стимуляцию опорных зон стоп в режиме нормальных локомоций (60 и 120 шагов в минуту), с целью создания афферентного притока с рецепторов опоры [9]. По условиям эксперимента, в длительных экспедициях на МКС в течение 3–6 дней в начале и в середине полета исключаются тренировки на беговой дорожке БД-2 и заменяются на тренировки с компенсатором опорной разгрузки.

Можно предположить, что индивидуальные особенности опорных реакций человека при выполнении ходьбы и бега на дорожке могут явиться дополнительным информативным параметром для системы поддержки принятия решений в управлении тренировочным процессом в автономном полете. Ранее в качестве таких параметров предлагалось использовать ЭКГ, частоту дыхания, психофизиологические характеристики человека [24]. Не смотря на более чем полувековую историю поиска эффективных мер противодействия гипогравитационным нарушениям в организме человека, задачу сохранения физической работоспособности в длительных КП нельзя считать решенной [25]. Поиск эффективных методов и средств профилактики гипогравитационных нарушений продолжается и в настоящее время [26–30]. Физические упражнения остаются основным методом сохранения уровня физической работоспособности человека в длительном КП [31, 32], так как в условиях КП все физиологические системы, определяющие физическую работоспособность человека, подвергаются как структурным, так и функциональным перестройкам различной степени [3, 33–35].

В настоящем исследовании впервые выполнен анализ времени стимуляции рецепторов опоры в локомоторной тренировке индивидуально для каждого космонавта за каждые сутки длительного КП, показано, что это время стимуляции достаточно мало в сопоставлении с условиями Земли. Вклад локомоторных тренировок в стимуляцию рецепторов опоры с интенсивностью, сопоставимой с таковой в условиях Земли, составляет по группе космонавтов от 1 мин 6 с до 6 мин 48 с за сутки полета, несколько увеличиваясь к заключительному этапу полета. Выделение времени взаимодействия с опорой в диапазонах, различающихся относительно веса тела на Земле, было обусловлено нашим предположением о преимущественном влиянии времени стимуляции с интенсивностью, сравнимой с условиями Земли, т.е. больше веса тела. Кроме того, в условиях КП рецепторы опоры, расположенные на стопе, могут оказаться менее чувствительны к более низкому уровню стимуляции, чем вес тела человека в условиях гравитации Земли, так как при длительном пребывании в условиях невесомости порог чувствительности рецепторов опоры преимущественно снижается [3]. В результате исследования выявлена значимая взаимосвязь только между общим временем стимуляции рецепторов опоры и послеполетными изменениями ЭМГ камбаловидной мышцы. Связь между временем взаимодействия в диапазонах различной интенсивности с изменениями ЭМГ камбаловидной мышцы при выполнении ходьбы не обнаружена. Можно предположить, что в сохранении ЭМГ-свойств камбаловидной мышцы ведущую роль играет взаимодействие с опорой, напоминание об опоре, а не интенсивность взаимодействия, однако это предположение нуждается в дальнейшей проверке.

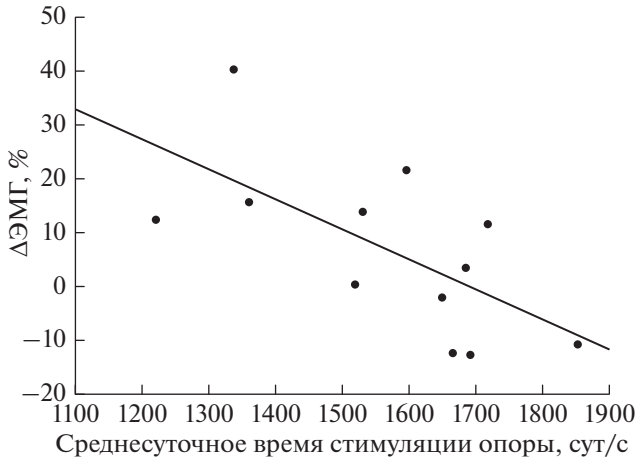

Рис. 2. Диаграмма рассеяния изменений электромиограммы камбаловидной мышцы при выполнении ходьбы после полета (ось ординат) и времени взаимодействия с опорой в локомоторной тренировке (ось абсцисс).
Коэффициент корреляции Спирмана $\rho = -0.650$.

В перспективе планируется оценка изменения вклада икроножной и передней большеберцовой мышц в реализацию ходьбы после длительного пребывания в условиях невесомости, что позволит дать обоснованные рекомендации по реализации реабилитационных мероприятий после полета. Расширение представления гравитационной физиологии о влиянии опоры на изменение свойств мышц возможно после анализа данных космического эксперимента “Профилактика-2”, где используется компенсатор опорной разгрузки в реальном КП.

ВЫВОДЫ

1. Продолжительность стимуляции рецепторов опоры за время локомоторной тренировки варьировала в диапазоне от 20 до 30 мин в сутки,

большая часть времени стимуляции опорного входа соответствовала величинам опорных реакций, не превосходящим вес тела космонавта на Земле.

2. Среднее время стимуляции рецепторов опоры в результате локомоторных тренировок в группе космонавтов, выполняющих тренировки согласно бортовой документации, составило 25 мин 52 с за сутки, среднее время воздействия опоры с интенсивностью больше веса тела составило 3 мин 1 с.

3. Увеличение времени взаимодействия с опорой во время локомоторной тренировки в длительном космическом полете сопровождалось уменьшением послеполетных изменений ЭМГ камбаловидной мышцы при выполнении ходьбы. Этот вывод можно считать предварительным; дальнейшие исследования будут направлены на проверку его достоверности.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и были одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем 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.

Финансирование работы. Работа поддержана базовым финансированием РАН 63.1.

Благодарности. Авторы выражают благодарность космонавтам, принявшим участие в эксперименте, сотрудникам Центра подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина и врачам экипажей за предоставленную возможность проведения до- и послеполетных обследований.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Воробьев Е.И., Егоров А.Д., Какурин Л.И., Нефедов Ю.Г.* Медицинское обеспечение и основные результаты обследования экипажа космического корабля “Союз-9” // Космическая биология. 1970. № 6. С. 26.
2. *Григорьев А.И., Козловская И.Б., Маркин А.А. и др.* Годичная антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) – физиологическая модель межпланетного космического полета. М.: РАН, 2018. 288 с.
3. *Козловская И.Б.* Гравитация и позно-тоническая двигательная система // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 3. С. 5.
Kozlovskaya I.B. Gravity and the tonic postural motor system // Human Physiology. 2018. V. 44. № 7. P. 725.
4. *Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С.* Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 5. С. 507.
Grigor’ev A.I., Kozlovskaia I.B., Shenkman B.S. [The role of support afferents in organisation of the tonic muscle system] // Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova. 2004. V. 90. № 5. P. 508.
5. *Шенкман Б.С., Мирзоев Т.М., Козловская И.Б.* Тоническая активность и гравитационный контроль постуральной мышцы // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 6. С. 58.
6. *Киренская А.В., Козловская И.Б., Сирота М.Г.* Влияние иммерсионной гипокинезии на характеристики ритмической активности двигательных единиц камбаловидной мышцы // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 4. С. 627.
Kirenskaya A.V., Kozlovskaya I.B., Sirota M.G. Effect of immersion hypokinesia on rhythmic activity of soleus motor units // Human Physiology. 1986. V. 12. № 4. P. 275.
7. *Sayenko D., Artamonov A.A., Ivanov O.G., Kozlovskaya I.B.* Effect of 6 days of support withdrawal on characteristics of balance function // ESA Special Publication. 2005. V. 585. P. 31.
8. *Fitts R.H., Riley D.R., Widrick J.J.* Physiology of a microgravity environment invited review: microgravity and skeletal muscle // J. Appl. Physiol. 2000. V. 89. № 2. P. 823.
9. *Попов А.А., Меркульева Н.С., Вещицкий А.А. и др.* Влияние опорного стимула на кинематику локомоторных движений в условиях моделируемой микрогравитации / Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. Воронеж, 18–22 сентября 2017. С. 286.
10. *Popov D.V., Saenko I.V., Vinogradova O.L., Kozlovskaya I.B.* Mechanical stimulation of foot support zones for preventing unfavorable effects of gravitational unloading // J. Gravit. Physiol. 2003. V. 10. № 1. P. 59.
11. *Мельник К.А., Миллер Т.Ф., Шпаков А.В., Козловская И.Б.* Изменение электромиографических параметров локомоций при механической стимуляции опорных зон стоп во время 7-суточной сухой иммерсии // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. Т. 41. № 6–1. С. 41.
12. *Фомина Е.В., Лысова Н.Ю., Савинкина А.О.* Осевая нагрузка при выполнении локомоторных тренировок в условиях невесомости как фактор эффективности профилактики гипогравитационных нарушений // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 1. С. 56.
Fomina E.V., Lysova N.Y., Savinkina A.O. Axial Load during the Performance of Locomotor Training in Microgravity as a Factor of Hypogravity Countermeasure Efficiency // Human Physiology. 2018. V. 44. № 1. P. 47.
13. *Fomina E.V., Lysova N.Y., Kukoba T.B. et al.* One-year mission on ISS is a step towards interplanetary missions // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2017. V. 88. № 12. P. 1094.
14. *Степанцов В.И., Тихонов М.А., Еремин А.В.* Физическая тренировка как метод предупреждения ги-

подинамического синдрома // Космич. биол. и авиакосм. мед. 1972. Т. 6. С. 64.

15. *Степанцов В.И., Еремин А.В.* Зависимость между характером физической тренировки и переносимостью поперечных перегрузок / Физиологические проблемы детренированности. М.: ВНИИФК, 1970. С. 267.
16. *McCrory J.L., Derr J., Cavanagh P.R.* Locomotion in simulated zero gravity: ground reaction forces // Aviat. Space Environ. Med. 2004. V. 75. № 3. P. 203.
17. *Genc K.O., Mandes V.E., Cavanagh P.R.* Gravity replacement during running in simulated microgravity // Aviat. Space Environ. Med. 2006. V. 77. № 11. P. 1117.
18. *Cavanagh P., Rice A., Glauberman M., Sudduth A. et al.* Ground reaction forces during reduced gravity running in parabolic flight // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2017. V. 88. № 8. P. 730.
19. *Gosseye T.P., Willems P.A., Heglund N.C.* Biomechanical analysis of running in weightlessness on a treadmill equipped with a subject loading system // Eur. J. Appl. Physiol. 2010. V. 110. № 4. P. 709.
20. *De Witt J.K., Ploutz-Snyder L.L.* Ground reaction forces during treadmill running in microgravity // J. Biomech. 2014. V. 47. № 10. P. 2339.
21. *Genc K.O., Gopalakrishnan R., Kuklis M.M et al.* Foot forces during exercise on the International Space Station // J. Biomech. 2010. V. 43. № 15. P. 3020.
22. *Guo N., Fan X., Wu Y. et al.* Effect of constraint loading on the lower limb muscle forces in weightless treadmill exercise // J. Healthc Eng. 2018. V. 2018. ID 8487308. https://doi.org/10.1155/2018/8487308
23. *Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N., Yegorov A.D. et al.* Russian counermeasure systems for adverse effects of microgravity on long-duration ISS flights // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2015. V. 86. № 12. P. 24.
24. *Сонькин В.Д., Егоров А.Д., Зайцева В.В. и др.* Экспертная система управления физическими тренировками экипажа в длительном космическом полете // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2003. Т. 37. № 5. С. 41.
Son'kin V.D., Egorov A.D., Zaitseva V.V. et al. [An expert system for controlling the physical training program of crews on long-term space missions] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2003. V. 37. № 5. P. 41.
25. *Lacquaniti F., Ivanenko Y.P., Sylos-Labini F. et al.* Human locomotion in Hypogravity: from basic research to clinical applications // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 893.
26. *Cromwell R.L., Scott J.M., Downs M. et al.* Overview of the NASA 70-day bed rest study // Med. Sci. Sports Exerc. 2018. V. 50. № 9. P. 1909.
27. *Mahoney S.J., Dicks N.D., Lyman K.J. et al.* Acute Cardiovascular, Metabolic, and Muscular Responses to Blood Flow Restricted Rowing Exercise // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2019. V. 90. № 5. P. 440.
28. *Konda N.N., Karri R.S., Winnard A. et al.* A comparison of exercise interventions from bed rest studies for the prevention of musculoskeletal loss // NPJ Microgravity. 2019. V. 5. Article 12.
29. *Steele J., Androulakis-Korakakis P., Perrin C. et al.* Comparisons of resistance training and 'cardio' exercise modalities as countermeasures to microgravity induced physical deconditioning: New perspectives and lessons learned from terrestrial studies // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 1150.
30. *Maffiuletti N.A., Green D.A., Vaz M.A., Dirks M.L.* Neuromuscular electrical stimulation as a potential countermeasure for skeletal muscle atrophy and weakness during human spaceflight // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 1031.
31. *Козловская И.Б., Ярманова Е.Н., Фомина Е.В.* Российская система профилактики: настоящее и будущее // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47. № 1. С. 13.
Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N., Fomina E.V. [Russian system of countermeasures: the present and future] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2013. V. 47. № 1. P. 13.
32. *Ryder J.W., Fullmer P., Buxton R.E. et al.* A novel approach for establishing fitness standards for occupational task performance // Eur. J. Appl. Physiol. 2019. V. 119. № 7. P. 1633.
33. *Coulombe J.C., Senwar B., Ferguson V.L.* Spaceflight-induced bone tissue changes that affect bone quality and increase fracture risk // Curr. Osteoporos. Rep. 2020. V. 18. № 1. P. 1.
34. *Prisk G.K.* Effects of Partial Gravity on the Function and Particle Handling of the Human Lung // Curr. Pathobiol. Rep. 2018. V. 6. № 3. P. 159.
35. *Nicogossian A.E., Williams R.S., Huntoon C.L et al.* Space Physiology and Medicine from Evidence to Practice. 4th ed. New York: Springer, 2016. 509 p.

Role of Support Receptor Stimulation in Locomotor Training for the Prevention of Hypogravitational Disorders

E. V. Fomina[a, b, *], N. Yu. Lysova[a], A. O. Savinkina[a], R. Yu. Zhedyaev[a, **], N. A. Senatorova[a], T. B. Kukoba[a, b]

[a] *Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia*

[b] *Moscow Pedagogical State University, Moscow, Russia*

**E-mail: fomin-fomin@yandex.ru*

***E-mail: zhedyaev-r@mail.ru*

The analysis of support receptors stimulation time per day in locomotor training was carried out individually for thirteen cosmonauts who have completed a long space flight. The time of support receptors stimulation

with an intensity comparable to that under 1G conditions was shorter compared to Earth conditions. Negative correlation was found between average daily time of support stimulation and the magnitude of changes in the post-flight electromyographic response of soleus muscle to walking. It is proposed to consider the time of support receptors stimulation along with such parameters as value of axial loading and the proportion of trackbed passive mode of movement as a significant indicator for personalized approach to the organization of prevention of hypogravitational disorders during long-term space flights.

Keywords: gravitational physiology, support afferentation, prevention system, locomotor training, long-term space flight, electromyographic cost.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 98–104

УДК 612.821

РАЗРАБОТКА И МОДИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕВЕСОМОСТИ В ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ НА МЕЖДУНАРОДНОЙ КОСМИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ

© 2021 г. Е. Н. Ярманова*

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

**E-mail: zhana@imbp.ru*

Поступила в редакцию 01.02.2021 г.
После доработки 08.02.2021 г.
Принята к публикации 09.02.2021 г.

Статья посвящена описанию истории разработки и совершенствования средств российской системы профилактики негативных эффектов космических полетов за последние два десятилетия и вклада И.Б. Козловской в это направление. Описаны результаты физиологических испытаний эффективности новых и модернизированных средств в условиях наземных модельных экспериментов и перспективы развития системы профилактики.

Ключевые слова: средства профилактики, тренажеры, Международная космическая станция, невесомость, физиологические испытания.

DOI: 10.31857/S013116462103019X

Разработка Российской системы профилактики неблагоприятного воздействия микрогравитации на организм человека – одно из главных достижений российской космической физиологии. Ведущую роль в создании и постоянном совершенствовании системы профилактики сыграла Инеса Бенедиктовна Козловская. На основе ее многолетних экспериментальных работ и сформированной концепции гипогравитационного двигательного синдрома [1–3] была разработана система физических упражнений, включающая как главный, обязательный элемент беговые упражнения в интервальном режиме с притягом, т.е. с имитацией опорных нагрузок, сопоставимых с таковыми на Земле (до 70% от веса тела) для стимуляции опорных зон стоп, “запускающих” нормальное функционирование системы моторного контроля и, собственно, мышечного аппарата [4–7]. Помимо этого, физические упражнения включают обязательные силовые упражнения для поддержания силовых возможностей мышц, а также велоэргометрические упражнения в режиме, обеспечивающем тренировку сердечно-сосудистой системы [8]. Кроме физических упражнений в российскую систему профилактики входят дополнительные средства, которые могут применяться как совместно с упражнениями для усиления эффектов, так и отдельно в качестве нагрузочных устройств в случае невозможности выполнения упражнений. Очевидно, что для специфических условий космического полета требуется разработка специальных нагрузочных устройств. Так, система “притяга” дает космонавту возможность оставаться на полотне дорожки при выполнении беговых упражнений, специализированные силовые тренажеры позволяют выполнять силовые упражнения без использования нагружения свободными весами (“блины” при упражнениях со штангой). Приходится также учитывать требования безопасности работы внутри космического корабля, в частности, предъявляются высокие требования к виброизоляции нагрузочных устройств. Поэтому создание нагрузочных и дополнительных профилактических устройств – это совместная работа инженеров и физиологов. Умение Инесы Бенедиктовны Козловской обосновать требования физиологов позволял поставить работу таким образом, чтобы инженеры не только не пренебрегали советами, но и настаивали на совместных разработках исходной документации и совместных испытаниях.

2 ноября 2000 г. была запущена в эксплуатацию Международная космическая станция (МКС). На станцию прибыл первый международный экипаж. К прилету первого экипажа в Российском сегменте (РС) станции были установлены российские средства профилактики, в основном заимствованные с орбитальной станции “МИР”:

велотренажер “ВБ-3”; электромиостимулятор “Тонус-3”; профилактический нагрузочный костюм (ПНК) “Пингвин-3”, позволяющий избирательно нагружать различные группы мышц за счет работы специальных резиновых тяжей; комплект “Чибис” для оценки и тренировки способности к удержанию артериального давления при характерном для земных условий перераспределении крови в организме при изменениях положения тела; комплект эспандеров для силовых упражнений и американская бегущая дорожка *TVIS*.

В 1999 г. на Институт медико-биологических проблем РАН (ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва) была возложена обязанность по созданию средств профилактики для российского сегмента МКС. Инеса Бенедиктовна, отвечающая за эту программу, как человек целеустремленный, постоянно ищущий, наполненный новыми идеями, предложила направления разработки и модернизации средств профилактики и началась многолетняя совместная работа, в которой И.Б. Козловская убедительно доносила свои идеи до инженеров, которые их успешно реализовывали. Несмотря на свою занятость в научных проектах института, она активно участвовала в создании тренажеров для экипажей МКС на всех стадиях создания изделий – от разработки технических заданий и заканчивая испытаниями опытных образцов.

За 20 лет успешной кооперации инженеров и физиологов института были разработаны, отработаны на Земле и доставлены на борт МКС российские высокочастотный и низкочастотный электромиостимуляторы для поддержания соответственно силовых и аэробных возможностей мышц – комплекты “Стимул-01 ВЧ” и “Стимул-01 НЧ”, силовой нагружатель (комплект “НС-1М”) для резистивных тренировок, модифицированный нагрузочный костюм “Пингвин-3” с системой измерения нагрузок, тренажер “Бегущая дорожка БД-2”. Для проведения модельных наземных экспериментов с беговыми нагрузками на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН был создан и введен в эксплуатацию стенд-подвеска для тренажера “Бегущая дорожка БД-2” с системой виброизоляции.

Ключевое положение в системе профилактики занял тренажер “Бегущая дорожка БД-2”, который был установлен на российском сегменте МКС вместо американской бегущей дорожки *TVIS*. Как любое новое средство, не прошедшее достаточного объема наземных испытаний, в первых полетах американская бегущая дорожка *TVIS*, изначально установленная на российском сегменте МКС, не обеспечивала стабильного выполнения программы физических тренировок. В ходе экспедиций с МКС-1 по МКС-6 дорожка не эксплуатировалась в течение 87 дней, что было связано как с отказами виброизоляционной системы *VIS* (8 дней), так и самой бегущей дорожки *Treadmill* (79 дней). В работе *TVIS* постоянно возникали ограничения, касавшиеся не только основных характеристик работы тренажера, скоростей бега и величины, создаваемой при беге продольной осевой нагрузки на тело космонавта, но и режимов его эксплуатации.

Такая ситуация с эксплуатацией ключевого средства профилактики не могла устраивать ответственного за систему профилактики на борту МКС – Инесу Бенедиктовну Козловскую. Необходимо было кардинально решить проблему – разработать и установить на российский сегмент МКС российскую бегущую дорожку. На пути решения этой задачи было много организационно-технических и методических проблем: не только разработать тренажер и систему виброизоляции для тренажера, чтобы соблюсти требования к микрогравитации на МКС, но и добиться разрешения на установку российской бегущей дорожки в российском сегменте МКС. Было необходимо провести в полном объеме наземную отработку тренажера в комплексе с системой виброизоляции, а значит разработать наземный стенд-подвеску для тренажера “Бегущая дорожка БД-2” и провести физиологические испытания на стенде (рис. 1).

В результате проведенных совместных работ в 2013 г. в служебном модуле МКС был установлен тренажер “Бегущая дорожка БД-2”, который успешно эксплуатируется экипажами и в настоящее время. Впервые, по рекомендациям Инесы Бенедиктовны, в российских бегущих дорожках было реализовано измерение опорных реакций при ходьбе и беге, запрограммированы циклограммы выполнения трехдневных тренировок, а также обеспечена возможность бега в свободном режиме и возможность создания личной циклограммы тренировки. Еженедельно осуществлялся сброс на Землю регистрируемых результатов тренировок.

Появление на борту силового нагружателя “НС-1М” также имело свою историю. В свое время “СКБ ЭО” (Специализированное конструкторское бюро экспериментального оборудования при ИМБП РАН, г. Москва) был создан опытный образец тренажера “ТКМ-1”, который обеспечивал выполнение разносторонних физических тренировок: ходьбы и бега, силовых упражнений и тренировок на велотренажере. Тренажер “ТКМ-1” использовали в наземном эксперименте, однако доставка такого комплексного тренажера на МКС была невозможна из-за отсутствия места на российском сегменте для его размещения. Для обеспечения проведения силовых тренировок в состав тренажера “ТКМ-1” входили электромагнитные муфты. На РС МКС в тот момент для проведения силовых тренировок российских космонавтов использовали эспандеры. Инеса Бенедиктовна предложила на базе электромагнитных

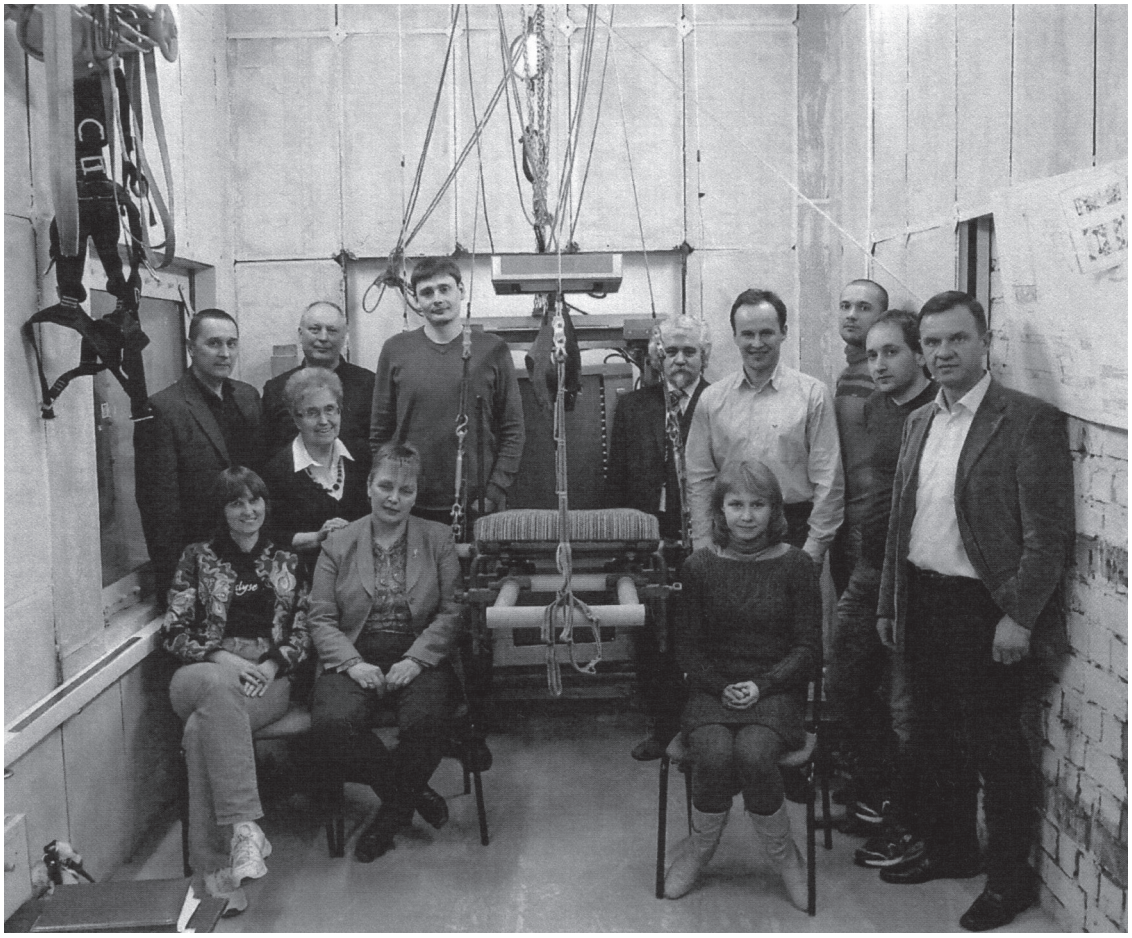

Рис. 1. Команда инженеров и физиологов на физиологических испытаниях тренажера “БД-2” в Самаре.

муфт создать комплект силовых нагружателей, а в связи с отсутствием места для размещения их на РС МКС – разместить силовые электромагнитные муфты на раме велотренажера “ВБ-3”, дополнив их пультом управления и блоком управления, также размещаемых на велотренажере. Так на РС МКС появился нагружатель силовой “НС-1М”, обеспечивающий выполнение силовых тренировок космонавтов с величиной нагрузки до 70 кг (рис. 2).

Профилактический нагрузочный костюм ПНК “Пингвин-3”, предназначенный для компенсации дефицита нагрузки на скелетно-мышечную систему, позволял изменять натяжение эластичных тяг по субъективным ощущениям. Эффективность костюма в профилактике развития негативных изменений в скелетно-мышечной системе была показана на стадии его разработки: амплитуда ЭМГ-активности мышц ног в ходе осуществления велоэргометрии достоверно возрастала; при выполнении велоэргметрического теста со ступенчатой нагрузкой применение костюма увеличивало метаболическую стоимость усилий на 20–30% [9]. В более поздних исследованиях было показано, что применение костюма “Пингвин-3” в ходе 5-суточной опорной разгрузки в большой мере предотвращало развитие гипогравитационной гиперрефлексии, изменений микроциркуляции, увеличение длины тела, развитие синдрома боли в спине, атонии мышц спины, а также снижение скоростно-силовых свойств мышц нижних конечностей [10–12].

Положительные эффекты от костюма “Пингвин” были обнаружены также и в условиях другой модели физиологических эффектов микрогравитации – при проведении 60-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ) ежедневно в течение 8 ч. Каждый час испытуемые выполняли упражнения по сгибанию-разгибанию ног в коленном суставе. Результаты 60-суточной АНОГ с использованием костюма сравнивали с данными 120-суточной АНОГ без его использования и отметили, что в контрольной группе на 60-е сут АНОГ наблюдается уменьшение размеров мышечных волокон (на 14.2% у волокон медленного типа и 12.4% – у волокон быстрого типа), при этом у группы испытателей, использующих ко-

Рис. 2. Проведение физиологических испытаний комплекта “НС-1М”.

стюм “Пингвин”, данных изменений обнаружено не было [13]. Применение костюма аксиальной нагрузки “Пингвин” на фоне как 2-месячной, так и 4-месячной АНОГ предотвращало атрофию медленных скелетных волокон камбаловидной мышцы [14]. В результате, И.Б. Козловская поставила перед инженерами задачу модифицировать ПНК “Пингвин-3”, укомплектовав его системой объективной регистрации нагрузки. В последствии костюм успешно прошел испытания на борту МКС и в состав бортовых средств был включен модифицированный вариант костюма аксиального нагружения “Пингвин-3 СИН”, снабженный системой объективной регистрации нагрузки, при этом были испытаны эффекты нагрузок, распределение которых по звеньям тела различались как по величине, так и по направленности. Было показано, что в режиме асимметричной нагрузки с большим нагружением тяг передней половины тела, космонавт, стараясь сохранить вертикальное положение, поддерживает постоянное напряжение в мышцах спины, задней поверхности бедер и голеней, что создает в них значительный тренировочный эффект.

Еще одним “пассивным” средством профилактики является электростимуляция скелетных мышц, основанная на восстановлении нормального уровня электрической активности мышц за счет применения электрического тока с параметрами импульсации, характерными для паттерна иннервации быстрых (50–60 Гц) или медленных (10 Гц) двигательных единиц. В 70-е гг. XX века в СССР проводили исследования эффектов электростимуляции на фоне длительной постельной гипокинезии. Так, в двух сериях исследований оценивали эффективность электростимуляционной тренировки с помощью аппарата “Тонус-2” [15]. В первой серии в ходе 49-суточной гипокинезии в 2-х группах испытуемых, каждая по 4 чел., применяли 2 различных режима электромиостимуляции, а испытуемые третьей, контрольной группы находились в условиях гипокинезии без дополнительных воздействий. У испытуемых контрольной группы в *m. soleus* было обнаружено достоверное снижение площади поперечного сечения мышечных волокон всех типов, тогда как у

Рис. 3. Проведение сравнительных испытаний американского велотренажера *CEVIS* и российского велотренажера “ВБ-3” в Хьюстоне.

добровольцев, применявших электромиостимуляционную тренировку, размер мышечных волокон не менялся или даже возрастал.

Эффекты низко- и высокочастотной электромиостимуляции мышц ног исследовались в целой серии модельных экспериментов в условиях “сухой” иммерсии (СИ). Эти исследования продемонстрировали, что ежедневное использование низкочастотной стимуляции может противодействовать снижению скоростно-силовых свойств трехглавой мышцы голени, особенно при достаточно высокой интенсивности стимуляции (более 13 В). Сравнительная оценка эффективности низкочастотной стимуляции мышц нижних конечностей, по сравнению с высокочастотной стимуляцией в течение 7-дневной СИ, показала превосходство низкочастотной стимуляции в профилактике двигательных дисфункций [16, 17]. В ходе этих экспериментов положительные эффекты нейромышечной электростимуляции также были связаны с разгрузкой правого сердца и выявлялись по показателям ЭКГ [18]. Применение высокочастотной электромиостимуляции оказывало положительный эффект на пищеварительную систему, предотвращая повышение уровня пепсиногена, панкреатической амилазы и билирубина, а также увеличение секреции инсулина, однако не влияло на ультразвуковые картины гемодинамической перестройки как в печени, так и в брюшной полости [19].

Стимуляторы низкочастотный “Стимул-01-НЧ” и высокочастотный “Стимул-ВЧ”, предназначенные для профилактики мышечной детренированности и атрофии скелетных мышц, были разработаны и доставлены на РС МКС вместо электростимулятора “Тонус-3”. Еще на станции “МИР” Инесой Бенедиктовной совместно с австрийскими коллегами была отработана методика низкочастотной стимуляции, обеспечивающей поддержание аэробных возможностей и выносливости мышц [20, 21]. Комплект “Стимул-01 НЧ” – это носимый электромиостимулятор, предназначенный для тренировки мышц нижних конечностей и спины и позволяющий космонавтам проводить электромиостимуляционную тренировку без отрыва от проведения рабочих операций. Комплект “Стимул-ВЧ” является высокочастотным электромиостимулятором и предназначен для раздельной электромиостимуляции мышц нижних и верхних конечностей, спины и шеи космонавта, обеспечивая тренировочный и восстановительный режимы мышц по определен-

ным программам. Активное участие Инесы Бенедиктовны позволило создать комплект “Стимул-01-НЧ” в рекордные для разработки аппаратуры сроки – 3 года.

В результате этих работ на борту МКС были сформированы и эксплуатируются в настоящее время активные и пассивные средства профилактики, которые дополняют друг друга, обеспечивая сохранение здоровья и работоспособности космонавтов.

В последние годы коллективами инженеров и физиологов ИМБП начаты работы по созданию российского силового тренажера, который обеспечивает не только резистивные тренировки космонавтов с величинами нагрузок до 250 кг, но и тестирование силовых свойств мышц.

Инеса Бенедиктовна была членом международной группы по профилактике ММОР, какое-то время, являясь ее председателем. Хотя группа по своим функциональным обязанностям является медицинской, Инеса Бенедиктовна добилась включения в нее инженеров ГНЦ РФ – ИМБП РАН и Центра подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина. На протяжении 20 лет мы вместе работали в международной группе по профилактике. И.Б. Козловскую интересовали не только методические вопросы, но и возможности средств профилактики, разработанных партнерами. Так, по ее настойчивым требованиям перед поставкой на МКС, были проведены наземные физиологические испытания американской бегущей дорожки *TVIS*, совместно проведены сравнительные физиологические испытания американского велотренажера *CEVIS* и российского велотренажера “ВБ-3М”, на американской летающей лаборатории КС-135 был отработан российский притяг для бегущей дорожки (рис. 3).

У международных партнеров Инеса Бенедиктовна пользовалась огромным авторитетом, она делилась своим опытом и знаниями, поэтому беседы проходили по многу часов. Не раз можно было увидеть очередь из желающих встретиться с ней. У нее хватало сил и времени не только активно участвовать в разработке и модернизации средств профилактики, но и на внедрение разработанных бортовых методик и средств в земную медицину. Так, были созданы и внедрены в практику нейрореабилитации костюм “Регент” (ООО ЦАМ Т, г. Москва), лечебный низкочастотный электромиостимулятор, механический стимулятор опорных зон стоп “Корвит”. Планы Инесы Бенедиктовны Козловской были направлены на развитие средств профилактики при полетах на Луну и Марс. Они заключались в методической отработке компенсатора опорной нагрузки, который в настоящее время используется в космическом эксперименте “Профилактика-2”, создании костюма (мягкого мультимодального экзоскелетона), объединяющего методику низкочастотной электромиостимуляционной тренировки с методикой компенсации дефицита нагрузок на скелетно-мышечную систему, создании так называемого виртуального тренера, разработке экзокостюма (экзоскелета) с функцией адаптивного воздействия на целевые мышцы пользователя. Инеса Бенедиктовна упрямо смотрела в будущее, несмотря на свои 90 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kozlovskaya I., Dmitrieva I., Grigorieva L. et al.* Gravitational mechanisms in the motor system. Studies in real and simulated weightlessness / Stance and Motion // Eds. Gurfinkel V. S., Ioffe M.Y., Massion J. New York, NY: Plenum, 1988. P. 37.
2. *Козловская И.Б.* Гравитационные механизмы в двигательной системе / Современный курс классической физиологии. Избранные лекции // Под ред. Наточина Ю.В., Ткачука В.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 1.
3. *Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С.* Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 5. С. 507.
4. *Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Sayenko D.G. et al.* Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity // Acta Astronaut. 2007. V. 60. № 4–7. P. 285.
5. *Козловская И.Б., Ярманова Е.Н., Фомина Е.В.* Российская система профилактики: настоящее и будущее// Авиакосм. и эколог. мед. 2013. Т. 47. № 1. С. 13.
   Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N., Fomina E.V. [Russian system of countermeasures: the present and future] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2013. V. 47. № 1. P. 13.
6. *Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N., Yegorov A.D. et al.* Russian Countermeasure Systems for Adverse Effects of Microgravity on Long-Duration ISS Flights // Aerosp. Med. Hum. Perf. 2015. V. 86. № 12. P. 24.
7. *Фомина Е.В., Лысова Н.Ю., Савинкина А.О.* Осевая нагрузка при выполнении локомоторных тренировок в условиях невесомости как фактор эффективности профилактики гипогравитационных нарушений // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 1. С. 56.
   Fomina E.V., Lysova N.Yu., Savinkina A.O. Axial load during performing locomotor training in microgravity as a factor of hypogravity countermeasure efficiency // Human Physiol. 2018. V. 44. № 1. P. 47.
8. *Григорьев А.И., Дитлайн Л.Ф., Козловская И.Б., Соуин Ч.Ф.* Профилактические мероприятия в кратковременных и длительных космических полетах / Косм. Биол. и Мед. Т. IV. Здоровье, работоспособность, безопасность космических экипажей. М.: Наука, 2002. Т. 4. С. 252.
   Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B., Sawin C.F., Mueller S.A. Countermeasures to Short-Term and Long-Term Space Flight / Space Biology and medicine. V. IV. Health, Perfomance, and Safety of Space Crews. The American Institute of Aeronautics and Astronautics, Inc. P. 157.
9. *Барер А.С., Козловская И.Б., Тихомиров Е.П. и др.* Влияние профилактического нагрузочного костю-

ма “Пингвин” на метаболизм человека при движениях // Авиакосм. и эколог. мед. 1998. Т. 32. № 4. С. 4.
Barer A.S., Kozlovskaya I.B., Tikhomirov E.P. et al. [Effect of loading suit “Penguin” on human metabolism during movements] // Aviakosm. Ekolog. Med. 1998. V. 32. № 4. P. 4.

10. *Шигуева Т.А., Закирова А.З., Томиловская Е.С., Козловская И.Б.* Влияние аксиального костюма “Пингвин” на характеристики спинального рефлекса в условиях безопорности / Материалы конф. XI Междунар. научно-практич. конф. “Пилотируемые полеты в космос”. Звездный городок, Моск. обл., 10–12 ноября 2015. С. 483.
11. *Tomilovskaya E.S., Rukavishnikov I.V., Shigueva T.A. et al.* Role of axial and support unloading in development of hypogravitational motor syndrome / 39th ISGP Meeting & ESA Life Sciences Meeting, Noordwijk, Netherlands. 2018.
12. *Суворов А.В., Памова А.П., Федорович А.А.* Особенности микроциркуляции в условиях “сухой” иммерсии // Авиакосм. и эколог. мед. 2017. Т. 51. № 6. С. 32.
Suvorov A.V., Pamova A.P., Fedorovich A.A. [Specifics of microcirculation in the conditions of “Dry” Immersion] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2017. V. 51. № 6. P. 32.
13. *Шенкман Б.С., Виноградова О.Л., Мазин М.Г. и др.* Физиологическая стоимость физической нагрузки и объем митохондрий рабочих мышц у людей в условиях длительной гипокинезии. эффекты резистивных локальных нагрузок // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 2. С. 75.
Shenkman B.S., Vinogradova O.L., Mazin M.G. et al. Physiological Cost of Physical Exercise and Mitochondrial Volume in Working Muscles of Subjects Exposed to Long-Term Hypokinesia: Effects of Local Resistance Exercise // Human Physiology. 2003. V. 29. № 2. P. 195.
14. *Ohira Y., Yoshinaga T., Ohara M. et al.* Myonuclear domain and myosin phenotype in human soleus after bed rest with or without loading // J. Appl. Physiol. 1999. V. 87. № 5. P. 1776.
15. *Черепахин М.А., Какурин Л.И., Ильина-Какуева Е.И., Федоренко Г.Т.* Оценка эффективности электростимуляции мышц в профилактики расстройств, связанных с длительным ограничением двигательной активности у человека // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1977. Т. 11. № 2. С. 64.
16. *Koryak Y.A., Kozlovskaya I.B., Khimoroda N.N.* Low-frequency neuromuscular electrical stimulation training of human skeletal muscles in conditions of gravitational unloading // Eur. J. Nat. Hist. 2008. № 1. P. 86.
17. *Козловская И.Б.* Фундаментальные и прикладные проблемы иммерсионных исследований // Авиакосм. и эколог. мед. 2008. Т. 42. № 5. С. 3.
Kozlovskaya I.B. [Fundamental and applied problems of immersion studies] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2008. V. 42. № 5. P. 3.
18. *Ешманова А.К., Иванов Г.Г., Кабулова А.З. и др.* Показатели ЭКГ высокого разрешения и дисперсионного картирования ЭКГ при воздействии амплодипина и миостимуляции на фоне 7-суточной “сухой” иммерсии // Авиакосм. и эколог. мед. 2009. Т. 43. № 1. С. 40.
Eshmanova A.K., Ivanov A.Z., Kabulova A.Z. [ECG high resolution and dispersion ECG mapping under the influence of amlodipine and myostimulation against a background of a 7-day Dry Immersion] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2009. V. 43. № 1. P. 40.
19. *Соловьева А.А., Седова Е.А., Томиловская Е.С. и др.* Функциональная активность печени в условиях иммерсии и влияние на нее средств профилактики // Авиакосм. и эколог. мед. 2014. Т. 48. № 2. С. 16.
Solovieva A., Sedova E., Tomilovskaya E. et al. Functional activity of the liver under the conditions of immersion and effects of the countermeasures // Human Physiology. 2016. V. 42. № 7. P. 740.
20. *Mayr W., Freilinger G., Rafolt D. et al.* Functional Electrical Stimulation (FES) as a Countermeasure against Muscular Atrophy in Long-Term Space Flights – First Application on Board of MIR-Station / IFESS 2000 and NP 2000 Proceedings: 5th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society and 6th Triennial Conference “Neural Prostheses: Motor Systems”. 2000. Aalborg, Denmark. P. 27.
21. *Rafolt D., Mayr W., Freilinger G. et al.* Functional electrical stimulation (FES) to prevent muscular atrophy in long-term space flights // Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik. 2009. V. 45. № 1. P. 279.

Development and Improvement of Countermeasure Means Against Negative Effects of Weightlessness in Long-Term Space Flights on International Space Station

E. N. Yarmanova*

Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia

**E-mail: zhana@imbp.ru*

The paper describes the history of development and improvement of the means of the Russian system of countermeasure of negative effects of space flights over the past two decades, and contributions from I.B. Kozlovskaya in this direction. The results of physiological tests of the efficacy of new and upgraded means under the conditions of ground-based model experiments and the perspectives for the development of the countermeasure system are described.

Keywords: countermeasure means, training devices, International Space Station, weightlessness, physiological testing.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 105–123

ОБЗОРЫ

УДК 612.821

УПРАВЛЕНИЕ ДВИЖЕНИЯМИ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННЕГО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ НА ЗЕМЛЕ И В КОСМОСЕ

© 2021 г. Ю. С. Левик*

ФГБУН Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

**E-mail: yurilevik@yandex.ru*

Поступила в редакцию 02.12.2020 г.
После доработки 08.12.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

В 2020 г. ушли от нас Инеса Бенедиктовна Козловская и Виктор Семенович Гурфинкель. Их научное наследие огромно и к нему будут вновь и вновь обращаться исследователи, работающие в разных областях физиологии. В данном обзоре рассматриваются исследования В.С. Гурфинкеля, относящиеся к изучению работы сенсомоторной системы на земле и в условиях невесомости. Эти исследования заставили пересмотреть многие прежние представления об организации системы управления движением, позволили выработать новые концепции, взглянуть на устоявшиеся положения с новой стороны. В.С. Гурфинкель сформулировал и экспериментально обосновал представления о том, что мозг формирует внутренние модели собственного тела и окружающей среды. Эта система внутреннего представления обеспечивает интерпретацию сенсорных сигналов и модификацию, возникающих в ответ на них двигательных реакций. В.С. Гурфинкель с коллегами также показали, что адаптация сенсомоторных систем к невесомости, по-видимому, принципиально отличается от адаптации в других системах, в первую очередь, тем, что основные изменения происходят на уровне информационных процессов в системе внутреннего представления.

Ключевые слова: система внутреннего представления, поддержание позы, сенсомоторное взаимодействие, сенсорный конфликт, стабилография, иллюзии, невесомость, схема тела.

DOI: 10.31857/S0131164621030097

Со времен Ч. Шеррингтона и И.П. Павлова в физиологии движений господствовала рефлекторная теория. В рамках этой теории сложные двигательные акты описывались как комплексы множества рефлексов и их “переключений”. Однако такая интерпретация столкнулась с множеством трудностей, так что возникла потребность в новой теории. При поддержании позы и выполнении произвольных движений мозг должен решать проблему координации афферентной информации от множества источников и управления сложной многосуставной структурой тела человека. Н.А. Бернштейн предложил новый подход, выдвигающий на первый план не “реакции”, а “акции”, активные действия. Его схема многоуровневой иерархической организации движений включала уровни, имеющие дело с пространственными и топологическими аспектами движений [1]. В.С. Гурфинкель и его ученики и коллеги развили новые идеи и применили их к управлению движениями у человека и животных. Эти идеи базируются на представлении о том, что мозг формирует систему внутреннего представления, включающую внутренние модели собственного тела и окружающей среды. Система внутреннего представления обеспечивает интерпретацию сенсорных сигналов и модификацию двигательных реакций, возникающих в ответ на эти сигналы. Можно полагать, что сам по себе управляющий центр не мог бы справиться с управлением сложными пространственно ориентированными движениями, затрагивающими большое число звеньев тела, если бы ЦНС не создавала внутреннее представление об управляемом объекте, его интегральный образ. Тело включает подвижные звенья, поэтому ЦНС должна уметь ставить в соответствие тактильные сигналы и кинестезию. С другой стороны, мозг должен “понимать”, что кинестетическая конечность и конечность, воспринимаемая зрительно – это одно и то же. Поэтому модель тела должна быть не одномодальной, а мультимодальной или даже, скорее, надмодальной. Не следует отождествлять модель тела с сенсорным гомункулусом – наличие таких гомункулусов скорее является предпосылкой для ее построения и калибровки. Система внутреннего представления должна включать не только модель собственного тела, но и систему

координат, в которой описывается ориентация и движение тела относительно внешнего пространства. Вопрос о системах отсчета, используемых ЦНС, также является одним из ключевых для понимания закономерностей сенсомоторного обеспечения позы и движений.

История вопроса

В пользу существования таких внутренних моделей, вырабатываемых мозгом, говорят клинические данные. В первую очередь, это многочисленные наблюдения фантома ампутированной конечности – феномена, известного с глубокой древности и впервые описанного Амбруазом Паре в 16 веке. Другим источником представлений о схеме тела явились сведения о том, что некоторые формы церебральной патологии тоже приводят к возникновению искаженных представлений о собственном теле и окружающем пространстве. На основе этих наблюдений *H. Head* и *G. Holmes* в 1911 г. высказали предположение о том, что в течение жизни благодаря синтезу разнообразных ощущений, исходящих из различных частей тела, в коре головного мозга создается “постуральная модель тела”, т.е. представление об относительной величине ее частей, их взаимосвязи, положении и т.д. [2]. В создании этого образа тела принимают участие тактильные, проприоцептивные и зрительные сигналы. С того времени накопились многочисленные наблюдения нарушений восприятия собственного тела и внешнего пространства при поражениях мозга. В свое время *M. Critchley* [3] классифицировал эти нарушения приблизительно в порядке нарастания сложности поражения. Более свежая классификация приводится в работе [4]. Она несколько отличается от классификации *M. Critchley*, хотя принципиально новых моментов в ней не так много:

1) Синдром “Алисы в стране чудес” – искаженное восприятие размера, массы и формы тела или его положения в пространстве, включая макросоматогнозию, микросоматогнозию и *Out of Body Expirience* (*OBE*).

2) Аллохирия (или дисхирия) – неверная локализация сенсорных стимулов (тактильных, зрительных, слуховых) – их отнесение к противоположной половине тела или внешнего пространства.

3) Аллодиния – боль, обусловленная стимулом, который обычно не вызывает боли.

4) Синдром “анархической руки” – ненамеренные, но целенаправленные и автономные движения верхней конечности и межконечностный конфликт.

5) Анозогнозия – отсутствие осознания собственного дефекта, например гемиплегии.

6) Аутоскопия – видение собственного тела в экстраперсональном пространстве.

7) Аутопрозопагнозия – неспособность распознать свое собственное лицо.

8) Аутотопагнозия – ошибочная локализация частей тела и связанных с телом ощущений.

9) Агнозия формы тела – дефицит распознавания частей тела.

10) *Body Integrity Identity Disorder* (*BIID*) – настойчивое требование ампутации совершенно здоровых частей тела.

11) Специфическая афазия на названия частей тела.

12) Синдром Котара (*Cotard*) – иллюзорное представление о том, что человек мертв, несуществует, разлагается или потерял свою кровь или внутренние органы.

13) Деперсонализация – измененное, отстраненное или ослабленное субъективное восприятие.

14) Дисморфофобия – искаженное восприятие собственного внешнего вида.

15) Исчезающая конечность – неспособность к восприятию наличия и положения невидимой конечности.

16) Агнозия пальцев – неспособность индивидуально распознать и назвать пальцы.

17) Синдром Герштмана – пальцевая агнозия, аграфия, акалькулия, и трудности различения правое – левое.

18) *Heautoscopy* – зрительная галлюцинация с восприятием собственного двойника на некотором расстоянии.

19) Гетеротопагнозия – указание на части тела другого человека при задании показать части собственного тела.

20) Макро/микросоматогнозия – искаженное восприятие размера собственного тела или его частей (больше или меньше).

21) Зеркальный синдром – неспособность распознать свое отражение в зеркале.

22) Мизоплегия – ненависть по отношению к одной из частей собственного тела.

Тем не менее, система внутреннего представления не сводится только к схеме собственного тела. В работе [5] регистрировали активность клеток теменной коры японских макак. Были обнаружены так называемые бимодальные клетки, которые реагировали на прикосновение к ладони и на зрительные стимулы в этой области. Затем макак, которые в норме не пользуются орудиями, обучали в условиях фиксации в приматологическом кресле доставать пищу с помощью инструмента, напоминающего грабельки. После обучения рецептивные поля бимодальных нейронов расширялись и начинали включать области, достижимые с помощью инструмента. Этот пример

показывает, что система внутреннего представления включает несколько моделей, относящихся к разным зонам пространства и разным сенсорным модальностям. Здесь можно вспомнить старые представления о "*Raumschalen*" – зонах пространства, отличающихся по ведущим видам афферентации и способам действий в них, а также о выводах Н.А. Бернштейна о том, что каждый уровень управления движениями имеет свои ведущие виды афферентации. Поэтому ставить равенство между терминами "схема тела" и "система внутреннего представления" было бы неправильно.

Схема тела и восприятие у здоровых людей

Несмотря на всю ценность клинических наблюдений, им все-таки присущи определенные ограничения. Так, невозможно оценить соотношение реального и воспринимаемого положения, зависимость состояния внутренней модели от различных источников афферентации и т.п. Поэтому большой интерес представляют исследования, воспроизводящие характерные черты ампутационного фантома на здоровом человеке в условиях блокады проведения импульсов, поступающих в мозг от кожных, суставных и мышечных рецепторов руки по чувствительным нервам. Блокировать чувствительность можно, вводя анестетик в плечевое сплетение или останавливая кровоток в руке с помощью жгута или пневматической манжетки (ишемическая деафферентация). Оказалось, что в этих условиях наблюдается своего рода "экспериментальный фантом", "диссоциация", рассогласование реального и воспринимаемого положения конечности, достигающее, порой, значительных величин [6, 7]. Отметим, что при ишемической деафферентации, несмотря на резкое снижение проприоцептивного притока, ни у одного испытуемого не появлялось ощущения отсутствия или "исчезновения" руки, либо ее дистальных звеньев. Кроме того, в любой момент времени деафферентированная конечность воспринималась как занимающая вполне определенное положение в пространстве. Этот факт можно объяснить тем, что осознание положения кинематических звеньев происходит не на основе "сырой" или даже сильно переработанной проприоцептивной информации, а на базе сложной информационной структуры – "схемы конечности", ее внутренней модели, обладающей значительной степенью автономии. При изменении или резком снижении афферентации нарушается привязка этой модели к физическому пространству, может наблюдаться и дрейф отдельных ее параметров (например, уменьшается длина звеньев), но сама модель сохраняется и служит базой для восприятия.

В.С. Гурфинкель также получил интересные данные о связи схемы тела и восприятия тактильных стимулов [8]. Оказалось, что при тактильном раздражении поверхности тела восприятие следа движущегося по коже стимула зависит от того, какой участок тела раздражается и как он ориентирован в пространстве. Так, когда испытуемый держал кисть руки, согнутой в локте под прямым углом, ладонью к себе (в положении супинации), то наносимые на ладонь символы воспринимались нормальными, а при повороте кисти ладонью от себя те же стимулы интерпретировались как зеркальные. Таким образом, для правой руки в одном случае правой частью фигуры считалась часть, обращенная к большому пальцу, а в другом случае наоборот. Иначе говоря, ориентация по отношению к положению траектории в пространстве оказывалась важнее, чем ориентация по отношению к рецептивному полю.

Разработка методических подходов к изучению роли системы внутреннего представления в управлении движениями

Как бы ни были интересны приведенные выше данные, они относятся к особенностям осознанного восприятия. Между тем, согласно Н.А. Бернштейну на осознаваемом уровне отражается лишь небольшая часть работы нервной системы при выполнении пространственно ориентированных действий. Большинство интегративных действий, выполняемых внутренней моделью тела, осуществляется на более низких уровнях системы управления движениями и протекает на подсознательном уровне. Поэтому о роли системы внутреннего представления в управлении движениями можно узнать больше, перейдя от преимущественно психологических к физиологическим методам исследования. Такой переход требовал двух предпосылок. Первая – создание рассогласования внутреннего представления о положении и движении тела или отдельных его звеньев с реальной ситуацией. Вторая – нахождение таких непроизвольных двигательных реакций, которые были бы чувствительны к изменению конфигурации тела или его ориентации и, следовательно, могли бы служить объективными индикаторами возникновения подобного рассогласования. Это позволило бы исследовать такие вопросы, как степень детализации описания тела во внутренней модели, роль центральных структур и периферических обратных связей в формировании внутренней модели, соотношение консервативных и оперативных элементов схемы тела, роль системы внутреннего представления в распределении тонической активности мышц, системы отсчета, используемые мозгом для формирования внутреннего представления о конфигурации тела и его ориентации относительно внешнего пространства.

Для получения ответов на эти вопросы требовались методы для вызова несоответствия между реальным положением частей тела и его описанием в системе внутреннего представления или для создания ситуации неопределенности, в которой интерпретация афферентных сигналов будет зависеть от внутреннего представления, в частности, от системы отсчета, выбранной нервной системой.

Вибростимуляция мышечных рецепторов широко используется в исследованиях регуляции позы и движения. Такая стимуляция обычно вызывает укорочение стимулированных мышц и соответствующее движение, но если движение предотвращается жесткой фиксацией, возникает иллюзия движения в противоположном направлении. Этот эффект был использован для создания проприоцептивных иллюзий. Кроме того, был использован эффект кажущегося возвращения повернутой головы в нормальное положение при длительном ее удержании в этом положении. Для создания неоднозначных афферентных сигналов использовались повороты частей тела относительно друг друга с низкими скоростями, которые были ниже порога вестибулярного восприятия.

Для изучения влияния состояния системы внутреннего представления на постуральные автоматизмы был разработан оригинальный набор методик для повышения активности тоногенных структур с использованием вибростимуляции мышечных рецепторов или пост-активационных эффектов.

На первом этапе предпринимались попытки выяснить, как действует состояние системы внутреннего представления конфигурации тела при реализации некоторых постуральных реакций. Решение этой экспериментальной задачи, во-первых, требовало выбора тех реакций, которые были бы чувствительны к изменениям относительных положений частей тела, и, во-вторых, создания условий для изменений внутреннего представления, которые не обязательно соответствовали бы изменениям реальной конфигурации тела.

Что касается выбора постуральных реакций, которые облегчили бы получение информации об автоматическом уровне схемы тела, В.С. Гурфинкель и его коллеги, прежде всего, сосредоточили усилия на шейно-тонических эффектах, которые вызываются поворотами и наклонами головы, и являются широко известными постуральными автоматизмами.

Тонические эффекты на шею, изучавшиеся на таламических и децеребрированных животных, вместе с вестибулярными эффектами считались наиболее важными рефлексами, обеспечивающими поддержание позы. Однако довольно трудно продемонстрировать соответствующие реакции у здоровых людей. Эти реакции могут наблюдаться только в случае интенсивных мышечных усилий, усталости или у пациентов с поражениями головного мозга. В.С. Гурфинкель предположил, что эффекты поворота головы относительно корпуса могут проявиться, если уровень активности центральных структур, отвечающих за контроль тонуса постуральной мускулатуры, будет каким-то образом увеличен [9]. В этом предположении он также принял во внимание старые наблюдения И.С. Беритова, который обнаружил, что поворот головы оказывал влияние на мышцы ног у децеребрированной кошки только тогда, когда уровень мышечного напряжения был достаточно высоким, но не максимальным. Когда уровень жесткости децеребрированного препарата уменьшался, поворот головы не вызывал перераспределения напряжения мышц конечностей.

Итак, для наблюдения шейных влияний у человека необходимо было разработать методы, способные повысить уровень активности центральных тоногенных структур. Было обнаружено, что этого можно достичь двумя способами: 1) путем длительной активации мышечных рецепторов вибростимуляцией; 2) с использованием, так называемого, постконтракционного эффекта [10], т.е. непроизвольного напряжения, развивающегося в мышцах после предварительного произвольного усилия.

Влияние наклонов головы на мышцы рук можно было наблюдать в простейшем эксперименте с пост-эффектом. В этом эксперименте испытуемый пытался поднять руки, растягивая резиновый жгут, прижимавший их к корпусу, развивая средний уровень усилияв течение 60 с. Затем он расслаблял мышцы, жгут падал на пол и не препятствовал последующему непроизвольному движению рук. При нормальном положении головы пост-активационный эффект (поднятие рук) развивался симметрично. При наклоне головы вправо или влево возникла асимметрия: пост-активационный эффект заметно уменьшался на стороне наклона, и рука падала. Если голова была наклонена изначально, то пост-активационный эффект был асимметричным с самого начала.

Влияние поворота головы на мышцы ног изучали в положении сидя. Испытуемый сидел в высоком кресле, голени висели свободно, стопы не касались пола. Перед голенями был помещен жесткий стержень, и испытуемые, стремясь разогнуть ноги в коленных суставах, прикладывали небольшое изометрическое усилие к этому стержню. После выдерживания этого усилия в течение 40–60 с испытуемый расслаблял разгибатели колена, и стержень убирался. Через 2–3 с начиналось непроизвольное разгибание ног в коленных суставах, сохранявшееся около 1 мин. Если голова находилась в среднем положении, разгибание

ног в коленных суставах (и электрическая активность *m. quadriceps*) было симметричным. Поворот головы влево или вправо сопровождался значительным ослаблением разгибания ног на "подбородочной" стороне и некоторым усилением разгибания на "затылочной" стороне.

Подобные же эффекты наблюдались, когда вместо пост-эффекта использовалась вибрация ахиллова сухожилия. У сидящего субъекта вибрация ахиллова сухожилия вызывала активацию четырехглавых мышц и разгибание в коленных суставах. Такое разгибание носило тонический характер и продолжалось до конца вибростимуляции. Если испытуемый поворачивал голову вправо, активность разгибателей правого колена уменьшалась, а активность левого колена несколько увеличивалась. Поворот налево полностью изменял реакцию. Были продемонстрированы и многие другие примеры влияния поворота и наклона головы и корпуса. Эти данные послужили основой для дальнейших исследований роли системы внутреннего представления в постуральном контроле.

Что касается диссоциации между внутренним представлением о положении головы в пространстве и ее реальным положением, то она вызывалась различными способами. В частности эту диссоциацию создавали, вызывая проприоцептивные иллюзии посредством вибрации мышц, используя феномен субъективного "возвращения" воспринимаемого положения головы к средней линии во время длительного удержания в поворотном положении, помещая испытуемого в неоднозначную ситуацию, когда его туловище очень медленно вращается относительно неподвижной головы, и даже с помощью гипнотического внушения поворота головы.

Постуральные реакции в условиях рассогласования реального и воспринимаемого положения звеньев тела

В одной серии экспериментов иллюзия поворота головы вызывалась вибрацией мышц шеи. Односторонняя вибрация мышц шеи с частотой 60–80 Гц вызывала тонический эффект, сокращение стимулируемых мышц и поворот головы. Однако, если положение головы относительно тела было фиксированным, та же самая вибрация вызывала отчетливую иллюзию поворота головы в противоположном направлении. Влияние реального и иллюзорного поворота головы на состояние мышц ног наблюдалось в условиях повышенной тонической активности, созданной описанными выше методами. Оказалось, что иллюзорное изменение положения головы влияло на распределение мышечного тонуса даже сильнее, чем реальный поворот головы (не только разгибание одной ноги, но и появление сгибания в другой ноге) [11].

Диссоциация между реальным положением головы и отражением ее положения в системе внутреннего представления, проявлялась также в эксперименте с "возвратом" головы. Испытуемого, сидящего в кресле с закрытыми глазами, просили повернуть голову и удерживать ее в этом положении. Раз в 2 мин испытуемый с помощью джойстика указывал предполагаемое положение головы в пространстве. Одновременно регистрировалось распределение тонуса в мышцах ног. Из записей положения джойстика было видно, что голова медленно "возвращается" в среднее положение; характерное время почти полного субъективного возвращения было около 8–10 мин. Параллельно с этим происходило изменение тонуса мышц ног. Перед поворотом головы активность мышц ног была симметричной; поворот головы вызывал асимметрию, которая начинала уменьшаться через 4 мин и полностью исчезала через 8–10 мин. Открытие глаз восстанавливало восприятие реального положения головы и в то же время восстанавливало асимметрию мышечного тонуса. И в этом случае перераспределение постуральной мышечной активности было связано с изменениями в системе внутреннего представления относительного положения сегментов тела [12].

В лаборатории В.С. Гурфинкеля также изучались изменения вестибуломоторных реакций человека, возникающие в результате диссоциации между реальным и иллюзорным положением тела. Так, в исследовании Б.Н. Сметанина и др. [13] было показано, что иллюзия движения тела стоящего испытуемого, возникающая в результате вибрации мышц голени, вызывает такое же усиление вестибуломоторных реакций на гальваническую стимуляцию, что и произвольный наклон тела. В другом исследовании [14] было установлено, что изменение направления вестибуломоторной реакции после поворота головы не является результатом прямого взаимодействия вестибулярной и шейной афферентации, а зависит от центральных механизмов, ответственных за целостное восприятие конфигурации тела. Изменение внутреннего представления о положении головы под воздействием вышеупомянутого явления "возврата" также приводит к изменению направления вестибуломоторных реакций [15].

Итак, было показано, что постуральные автоматизмы модулируются внутренним представлением о конфигурации тела. Однако можно предположить, что система внутреннего представления включает в себя не только модель собственного тела, но и систему отсчета, в которой описываются ориентация и движение тела относительно внешнего пространства. В зависимости от ситуа-

ции и двигательной задачи организм может использовать систему отсчета, привязанную к туловищу, голове, внешнему пространству или какому-либо движущемуся объекту. Важный шаг в демонстрации роли внутренних моделей в моторном контроле был сделан в исследованиях влияния перехода от одной системы отсчета к другой на так называемые шейно-глазодвигательные реакции (*COR*).

Такой выбор объекта исследования был обусловлен важностью проприоцептивной информации от мышц шеи для стабилизации головы, контроля взгляда, распределения мышечного тонуса и восприятия положения тела относительно вертикали. Исследования тонических воздействий мышц шеи на мышцы ног, описанные выше, показали, что эти воздействия не ограничиваются простыми рефлекторными реакциями, а зависят от внутреннего представления конфигурации тела. Эти результаты позволили предположить, что влияние шеи на экстраокулярные мышцы также не является исключительно рефлекторным, но может включать компоненты, зависящие от внутреннего представления движения головы относительно туловища и от особенностей положения корпуса. Классический подход к изучению шейных рефлексов использует вращение туловища относительно неподвижной головы, так как это исключает эффекты, связанные с вестибулярной стимуляцией. Известно, что на низкой скорости эти повороты воспринимаются как вращение головы относительно неподвижного туловища. Этот факт показывает, что в отсутствие дополнительных источников информации система внутреннего представления имеет тенденцию использовать привязанную к туловищу систему координат и интерпретировать взаимное движение головы и туловища как вращение головы относительно неподвижного туловища. Однако такое предпочтение не является абсолютным, и в условиях этого эксперимента можно легко спровоцировать переход от эгоцентрической системы координат (привязанной к телу) к аллоцентрической (привязанной к внешнему пространству).

В.С. Гурфинкель разработал оригинальную экспериментальную парадигму. Человек с закрытыми глазами находился в кресле, установленном на подвижной платформе, совершавшей синусоидальные повороты влево и вправо на ±20°. Частота этого вращения лежала в диапазоне 0.007–0.05 Гц и подбиралась индивидуально. В этих условиях вращение кресла вызывало иллюзорные ощущения поворотов головы и большие движения глаз. “Внешний объект” представлял собой прочную несмещаемую рукоятку, жестко прикрепленную к массивному неподвижному столу. Рукоятка была в пределах досягаемости испытуемого во всех положениях стула, на котором он сидел. Горизонтальная составляющая движений глаз регистрировалась с помощью электроокулографии (ЭОГ). Испытуемому давалось указание расслабиться и не делать сознательных попыток контролировать направление взора. По устной команде он должен был захватить рукоятку, жестко прикрепленную к столу. После эксперимента испытуемому предлагалось рассказать о своих ощущениях.

При свободной голове минимальная скорость (0.007 Гц) не вызывала ощущения поворотов тела ни у одного из испытуемых. Большинство испытуемых не чувствовали, что тело поворачивается до частоты 0.02–0.03 Гц, а некоторые испытуемые воспринимали тело как неподвижное даже при максимальной частоте 0.05 Гц. При неподвижной голове (надетый на голову шлем жестко крепился к потолку) все испытуемые воспринимали вращение стула как повороты головы относительно неподвижного тела.

Иллюзия поворота головы сопровождалась антикомпенсаторными движениями глаз в направлении иллюзорного движения. Захват жесткой рукоятки, зафиксированной относительно пола, вызывал заметные изменения в восприятии: появлялось ощущение поворота тела в пространстве (в направлении реальных поворотов туловища). Движения глаз после исчезновения иллюзии становились намного меньше, если человек берет жесткую рукоятку, что приводит к исчезновению иллюзии. Интенсивность ощущения скорости вращения туловища возрастала с увеличением скорости движения кресла. Одновременно с появлением ощущения движения тела исчезало ощущение поворотов головы. Следует подчеркнуть, что в используемом диапазоне частот ни один из испытуемых не сообщал об ощущениях движений тела, пока он не захватывал рукоятку, прикрепленную к полу комнаты. Тем не менее, у всех испытуемых захват рукоятки вызывал ощущение вращения тела, соответствующее реальному движению. Напротив, захват гибкого стержня не вызывал такого эффекта [16].

Вероятно, схватывание жесткой рукоятки и гибкого стержня вызывало более или менее сходные паттерны тактильной и проприоцептивной афферентной информации. Однако эти две, казалось бы, очень похожие ситуации приводили к совершенно разным типам восприятия. По-видимому, жесткая рукоятка воспринималась как объект с нулевой податливостью, а тонкий стержень – как объект, способный деформироваться, скользить или наклоняться относительно тела. Следует подчеркнуть, что знания свойств окружающих тел (податливых и гибких или жестких и неподвижных) и неподвижности земной поверхности не связаны с уровнем рефлексов – это уровень внутреннего представления собственного тела и внешнего мира.

Вывод о том, что эффект контакта с внешним объектом зависит не только от модальностей возникающей афферентации, но и от значения контакта в контексте априорных представлений о свойствах ближайшего окружения, был подтвержден двумя наблюдениями: 1) захват рукоятки может быть заменен давлением ноги на неподвижный внешний объект (что вызывает совершенно другую афферентную картину, которая, однако, имеет одинаковое содержание с точки зрения пространственной информации) и 2) изменение проприоцептивного афферентного входа под воздействием мышечной вибрации не устраняет эффект захвата рукоятки, поскольку вибрация изменяет только один компонент сенсорного комплекса, соответствующего контакту со стационарным объектом.

Важно подчеркнуть, что тактильный контакт с твердым объектом вызывает переход от внутреннего представления, основанного на системе координат, связанной с собственным телом (корпусом в качестве референтного объекта), к системе отсчета, привязанной к внешнему миру. Это убедительно демонстрирует, что в ЦНС переход из одной системы координат в другую не ограничивается изменением точки начала координат, осей координат или поворота этих осей. Этот переход включает в себя изменение интерпретации поступающей сенсорной информации, что может вызывать нетривиальные перцептивные и моторные эффекты.

Оказалось, что изменение направления взора, вызванное вращением головы, не является чисто рефлекторным движением и сильно зависит от интерпретации относительных движений сегментов тела системой внутреннего представления. Этот вывод мог бы получить существенные дополнительные доказательства, если бы оказалось, что движения глаз могут быть инициированы вращением в других частях позвоночника. В отличие от шеи у них нет известной физиологической “инфраструктуры” для такой специфической реакции, как шейно-глазодвигательный рефлекс (*COR*). Однако скручивание на уровне поясницы или таза относительно ступней можно выполнять только в положении стоя, что потребовало модернизации эксперимента.

Экспериментальная установка представляла собой поворотный круг с электроприводом, способным поворачиваться влево и вправо относительно вертикальной оси. Амплитуда вращения могла регулироваться в диапазоне от $\pm 6^\circ$ до $\pm 20^\circ$, а частота вращения платформы – от 0.007 до 0.05 Гц. Набор крепежных приспособлений позволял фиксировать голову, голову и плечо, голову, плечевой пояс и таз относительно потолка экспериментальной комнаты. Приспособления, соединенные с подвижной кареткой, предотвращали вращение неподвижной части тела относительно внешнего пространства, но не препятствовали колебаниям тела в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Таким образом, можно было скручивать тело на небольшие углы на трех разных уровнях: 1) на уровне шеи (фиксация головы шлемом к потолку); 2) на уровне поясницы (фиксация головы и плечевого пояса или только плечевого пояса); 3) вращение ног относительно таза (фиксация всей верхней части тела, включая таз). Повороты платформы при отсутствии контакта с дополнительной опорой, вызывали заметные горизонтальные движения глаз. При фиксации тела испытуемого на уровне головы, плеч или таза направление взора (ЭОГ) изменялось синусоидально, но в противоположном направлении относительно движения платформы. Иначе говоря, движение глаз происходило в направлении иллюзорного вращения и являлось антикомпенсаторным.

Стоя на платформе с неподвижно закрепленной головой, все испытуемые сообщали, что чувствовали повороты головы или всего тела относительно ступней, в то время как туловище и ноги сохраняли постоянное положение в пространстве [17].

Эти результаты подтвердили данные предыдущих экспериментов, связанных с изменением системы внутреннего представления. Так, исследования влияния гальванической стимуляции лабиринтов на вертикальную позу показали, что в условиях сенсорного конфликта направление отклонения тела под действием тока определяется не реальной ориентацией головы относительно тела, а субъективными ощущениями испытуемого. Если изменялось восприятие вертикали из-за визуальной иллюзии после непродолжительного ношения призматических очков, то изменялся и наклон тела во фронтальной плоскости. Наличие обнаруженных в данном исследовании влияний со стороны зрительной системы, меняющих распределение тонуса постуральных мышц, свидетельствует о том, что может быть и обратное влияние на систему внутреннего представления со стороны окуломоторной системы. Такое влияние, возможно, является компонентом ориентационных синергий, которые относятся к базовому поведенческому репертуару. Наблюдавшиеся нами движения глаз могли быть проявлением работы таких механизмов, связывающих вращение тела в пространстве с направлением взгляда. Однако в данном случае речь идет об иллюзорных поворотах, т.е. это влияние проявляется на уровне внутреннего представления.

Итак, система внутреннего представления, которая позволяет определить взаимную ориентацию звеньев тела и их положение в пространстве, является необходимой предпосылкой для орга-

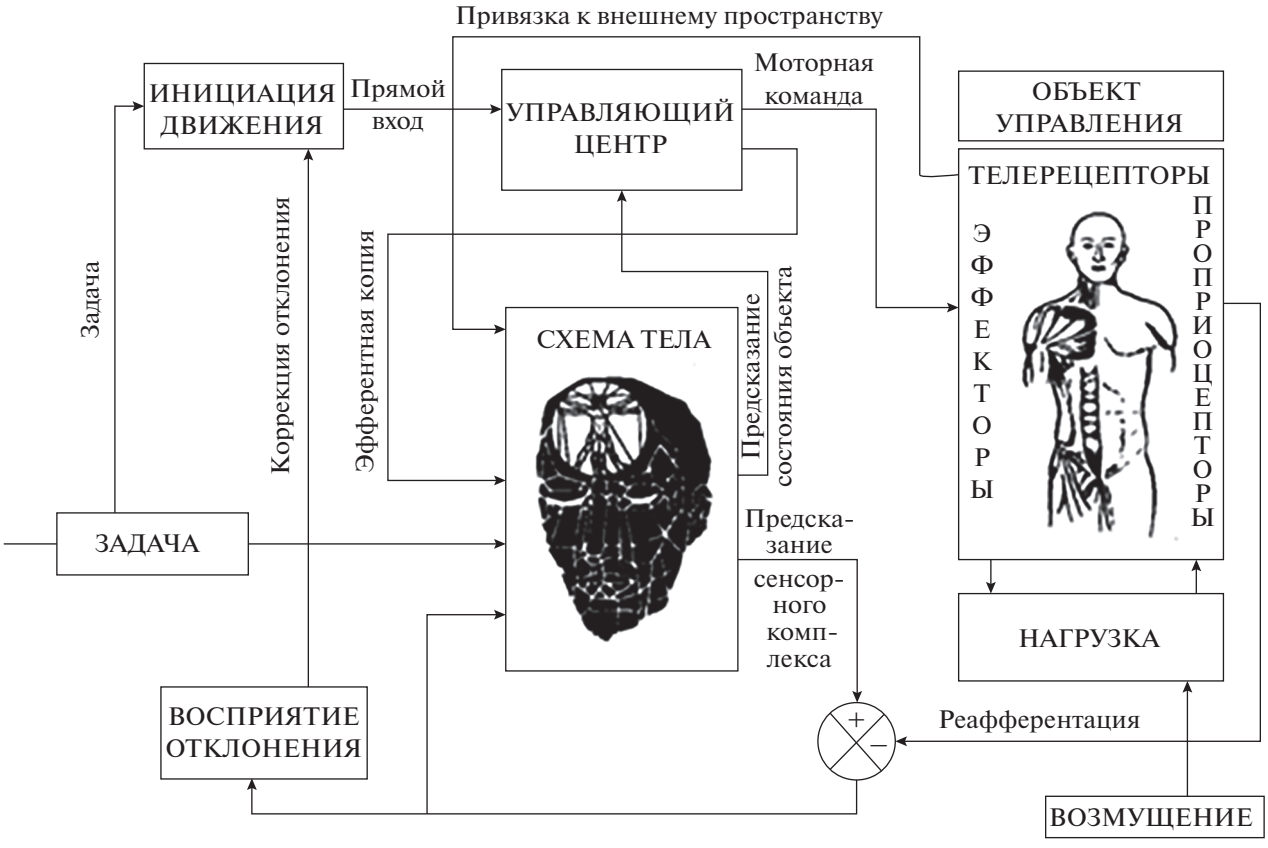

Рис. 1. Возможная организация сенсомоторного взаимодействия и управления движениями согласно В.С. Гурфинкелю (по [23]).

низации восприятия и действия. Вместе с тем, вопрос о том, как формируется эта система, каково в ней соотношение врожденных и приобретенных элементов, какова роль различных афферентных источников в ее функционировании, остается во многом неясным [18]. Можно предполагать, что правильное представление о размере и конфигурации звеньев тела должно базироваться на интеграции зрительной и проприоцептивной информации. Действительно, и проприоцепция, и зрение являются основными источниками сведений о положении тела и его звеньев в пространстве [19]. В литературе часто дискутируют о том, какой из этих входов более важен [20, 21]. Иногда предполагалось, что зрение является калибрующим для проприоцепции, другие исследователи, наоборот, считали, что “мышечное чувство” калибрует зрение. Необходимо подчеркнуть, что проприоцепция может обеспечить привязку к эгоцентрической системе координат, т.е. системе координат, связанной с телом, в то время как зрение является ведущим при определении положения относительно внешнего пространства, т.е. в аллоцентрической системе координат [21, 22]. Что касается формы звеньев тела и их размерных характеристик, то, по всей видимости, их определение должно базироваться на хранящихся в памяти представлениях, объединяемых понятием “схема тела” (рис. 1, [23]). Вместе с тем, в лаборатории В.С. Гурфинкеля было показано, что при отсутствии зрительного контроля представления о форме и размере руки оказываются искаженными [24, 25]. Этот вывод был подтвержден и другими исследователями в ряде недавних работ [21, 26].

Эксперименты по изучению моторного контроля в условиях невесомости

Система внутреннего представления и адаптация к невесомости. Двигательная система наземных животных исторически формировалась под значительным влиянием гравитационных сил. К концу 70-х гг. прошлого века уже были описаны некоторые феномены, наблюдающиеся в двигательной системе в условиях измененной гравитации. Так важным этапом в исследовании позного контроля в условиях пониженного тяготения стала работа В.А. Богданова, В.С. Гурфинкеля и В.Е. Панфилова [27]. Использованный ими стенд для вывешивания тела человека в наклонном положении обеспечивал испытуемому пять степеней свободы, а верхняя точка крепле-

ния системы была неподвижна, и испытуемый передвигался по конической поверхности. Оказалось, что в условиях моделированного пониженного тяготения поза и локомоции человека характеризуются сгибательной установкой. Был сделан, подтвердившийся впоследствии вывод о том, что удобная стойка космонавта на поверхности Луны будет характеризоваться сгибательной установкой в крупных суставах. Однако следует подчеркнуть другое любопытное обстоятельство. Авторы отмечали, что первое вставание испытателей на почти вертикальную опорную поверхность стенда сопровождалось чувством неуверенности. Они вставали на цыпочки, передвигали ногами, отыскивая устойчивое положение. Выполнение команды стоять по стойке “смирно” сопровождалось нарушением равновесия. После первых 20–30 мин пребывания на стенде испытуемые передвигались уже более уверенно и сохраняли устойчивое вертикальное положение как в удобной стойке, так и по команде “смирно”. Надо полагать, что это требовало выработки нового представления о вертикальности, независимого от отолитов вестибулярного аппарата. Сейчас можно предполагать, что это представление опиралось на опорную афферентацию – ведь прижим к опоре, хотя и с силой равной всего 1/6 веса сохранялся. Сохранялся и паттерн перераспределения давления и изменения моментов в голеностопных суставах при отклонении от положения равновесия. Согласно работе [28] именно эти факторы служат для выработки представления о вертикали, уставки, относительно которой регулируется вертикальная поза и которая может не совпадать ни с гравитационной вертикалью, ни с направлением оси тела. Интересно, что по сообщениям испытателей субъективная вертикаль совпадала с постуральной. Положение тела после адаптации казалось нормальным, несмотря на то, что этому противоречила не только вестибулярная, но и зрительная информация – лежащие на боку здания и т.п.

К концу 70-х гг. прошлого века уже были описаны некоторые феномены, наблюдающиеся в двигательной системе в условиях измененной гравитации, а именно: формирование флексорной “эмбриональной” установки тела (поза усталой обезьяны), атония мышц-экстензоров, снижение максимальной силы и массы мышц. Первоначально предполагалось, что эти изменения являются следствием отсутствия адекватной информации с вестибулярного входа. Однако, уже в то время, в экспериментах с антиортостатической гипокинезией было показано, что пониженная активность двигательной системы на Земле также приводит к развитию указанных феноменов, аналогичных наблюдаемым в невесомости [29].

Работы В.С. Гурфинкеля и его коллег в области космической физиологии, в первую очередь, были направлены на изучение процессов, протекающих на высших уровнях управления движениями, особенностей программирования движений, изменений в системе внутреннего представления. Эта направленность интересов не случайна. В.С. Гурфинкель рассматривал исследования на борту орбитальных станций (ОС) как уникальную возможность посмотреть, как ЦНС человека приспосабливается к функционированию в необычных условиях микрогравитации, с которыми она никогда не встречалась ранее. Возможность работы сенсомоторной системы в невесомости вовсе не очевидна. Недаром одна из первых программ советско-французских исследований в космосе носила название “Физали” от слова “физалия”, т.е. португальский кораблик – вид колониальных гидроидных полипов из отряда сифонофор. Выбор этого названия предполагал, что человек в невесомости, лишившись опоры и гравитационной вертикали, превратится по своему двигательному поведению во что-то вроде медузы, утратив представление о верхе и низе, где право и лево, потеряв мышечный тонус и способность к сложным координированным действиям. Казалось бы, такой взгляд имеет под собой некоторые основания. В невесомости нарушается работа отолитового аппарата, исчезает опорная афферентация, снижение мышечного тонуса должно повлиять на проприоцепцию. Часто отмечают, что сохранным остается зрение, однако следует помнить, что зрение – это не только процесс формирования изображения на сетчатке. В зрительном восприятии огромную роль играют движения глаз, а нарушения в работе вестибулярного аппарата должны неизбежно сказаться на вестибулоглазодвигательных реакциях. Тем не менее, работоспособность человека в КП сохраняется. Он способен выполнять сложные координированные действия, пусть медленнее и с большим числом ошибок, чем на Земле. С чем может быть связана эта способность к адаптации? Почему вообще система управления движениями продолжает работать?

Для человека характерно большое разнообразие и богатство поз: стоя, сидя и лежа; симметричных и асимметричных; простых и сложных. Сенсомоторная система должна работать во всех этих позах, при разной ориентации звеньев тела относительно вектора силы тяжести. Такая способность может быть определенного рода преадаптацией к условиям невесомости. Для животных, которые занимают всегда строго определенную ориентацию по отношению к гравитационному вектору, например, никогда не лежат на спине или на боку, исчезновение силы тяжести должно иметь более драматические последствия. Конечно, этот фактор вряд ли является главным. Однако идея о том, что возможность адаптации человека к условиям КП тесно связана со способно-

стью его мозга к построению внутренних моделей собственного тела и внешней среды, в том числе для резко изменившихся условий, представлялась плодотворной.

Эксперимент "Поза". Такая концепция повлекла за собой и выбор соответствующих методических подходов. Необходимо было воздействовать на разные физиологические системы и исследовать сенсомоторное взаимодействие на разных уровнях. Эти подходы нашли воплощение уже в первом советско-французском эксперименте "Поза", проводившемся в 1982 г. на борту ОС "Салют 7". В этом эксперименте изучали вклад различных сенсорных систем в поддержание равновесия и позное обеспечение произвольных движений. Дело в том, что поза является результатом функционирования антигравитационной системы и отражением функционирования целого комплекса физиологических механизмов. В состав этого комплекса входят сенсорные системы разной модальности, спинальные и стволовые механизмы вестибулярных и зрительных постуральных рефлексов, а также внутренняя модель тела (схема тела), обеспечивающая сенсомоторное взаимодействие, направленное на реализацию этой задачи и ее воплощение в конкретное распределение активности скелетной мускулатуры.

В конкретные задачи эксперимента "Поза" входил анализ процесса адаптации постуральной системы к условиям невесомости, проверка гипотезы о повышенной роли зрения в управлении движениями в этих условиях и оценка состояния рефлекса на растяжение.

Классические представления о механизмах регуляции позы, состояли в том, что поддержание положения тела и восстановление нарушенного равновесия осуществляются за счет различных постуральных рефлексов. Однако, если взаимоположение звеньев тела достигается посредством антигравитационных рефлексов, то в невесомости задача сохранения выпрямленной вертикальной позы стала бы чрезвычайно сложной из-за снятия статических моментов в суставах, исключения одной из референтных систем – гравитационной вертикали, изменения вестибулоспинальных влияний, исчезновения опорной афферентации. Напротив, если, несмотря на эти изменения, подержание позы будет возможно, это было бы весомым аргументом того, что регуляция осуществляется на базе центральной программы, с использованием механизмов схемы тела.

Анализ механографических данных и киноматериалов показал, что привычное взаимоположение звеньев тела относительно друг друга при инструкции стоять прямо в общих чертах сохранялось [30]. Следует заметить, что если в самом начале полета имел место значительный наклон тела вперед относительно опорной площадки, то уже на 3-и сут полета при нормальном зрении поза космонавта была близка к наземной [31].

Увеличенный наклон тела вперед был связан с перераспределением активности мышц сгибателей и разгибателей голеностопного сустава. В невесомости исчезает статический момент относительно голеностопного сустава, а пассивные упругие силы разгибателей сустава вызывают пассивный наклон тела назад. Поэтому для сохранения привычного положения тела необходима активация передних большеберцовых мышц. Их повышенная активность наблюдалась уже на 2-е сут, несколько ослабляясь к седьмым суткам.

Итак, в невесомости человек способен воспроизвести привычную для него вертикальную позу. При этом, как и на Земле, выключение периферического зрения или зрения вообще вызывало наклон тела вперед. Величина этого наклона в невесомости была значительно большей, чем на Земле.

Позная активность проявляется и при движениях. Так в наземных условиях быстрому подъему руки предшествуют изменения электрической активности мышц туловища и ног (так называемые упреждающие позные реакции), в частности, вспышка активности двуглавой мышцы бедра и вытормаживание электрической активности трехглавой мышцы голени, которые продолжаются и после начала движения руки.

Подъем руки вызывает отклонение тела назад, сопровождающееся увеличением активности мышц сгибателей и разгибателей голеностопного сустава (так называемые компенсаторные реакции). Оба этих компонента, как упреждающий, так и компенсаторный, уменьшают эффект возмущения и обеспечивают динамическую стабилизацию позы.

В условиях невесомости кинематика изменений положения тела практически соответствовала кинематике, наблюдавшейся в наземных условиях. В полном объеме в течение 7-суточного полета сохранялись и компенсаторные реакции. Однако упреждающие позные реакции изменялись. Уже на вторые сутки исчезало вытормаживание электромиографии (ЭМГ) трехглавой мышцы голени и появлялось вытормаживание передней большеберцовой мышцы. Вспышка активности двуглавой мышцы бедра сохранялась на 2-е сут полета, но затем снижалась или исчезала совсем. Кроме того, к 7-м сут появлялось вытормаживание четырехглавой мышцы бедра, и постепенно усиливалось и становилось все более ранним вытормаживание передней большеберцовой мышцы.

При движении подъема на носки, которое можно рассматривать как переход из одной фиксированной позы в другую, как кинематические,

так и ЭМГ-характеристики полностью сохранялись в течение всего полета.

Возбудимость рефлекса на растяжение передних большеберцовых мышц измеряли при внезапном резком движении опорной платформы вперед. На Земле такое движение вызывало через 100–120 мс выраженную вспышку активности. В начале полета эта фазическая активность была примерно такой же, как в наземных условиях, однако она постепенно снижалась от суток к суткам. Такое снижение возбудимости не сопровождалось нарушениями позного равновесия [31].

Все эти результаты можно рассматривать как аргумент в пользу наличия центральной программы регуляции вертикальной позы. Можно полагать, что в невесомости система управления позой и движениями использует схему тела, выработанную в условиях земной гравитации и продолжающую функционировать в ее отсутствие. Как известно, схема тела является очень устойчивой структурой, сохраняющей полное описание тела даже после ампутации отдельных его звеньев (фантом ампутированных).

Полученные в эксперименте “Поза” данные позволили также развить представления о двухуровневой архитектуре регуляции физиологических функций применительно к процессам адаптации к невесомости. Обнаруженная в этом эксперименте довольно быстрая перестройка фоновой активности постуральных мышц и некоторые другие изменения, возникающие в невесомости уже на 2-е сут, свидетельствуют о наличии быстрой фазы адаптации, т.е. об оперативной перестройке. К концу полета появлялись признаки более медленной адаптации, проявлявшиеся в исчезновении упреждающей активности двуглавой мышцы бедра, снижении ответа на растяжение и других изменениях. Это свидетельствует о перестройке базисных регуляторных механизмов и медленной адаптации к невесомости, осуществляемой путем подавления программ, требующих больших затрат энергии и ставших бесполезными в новой ситуации.

Эксперимент “Поза” не только принес ценные научные результаты, но и показал возможность проведения сложных нейрофизиологических экспериментов на борту ОС, что впоследствии привлекло к исследованиям в невесомости большое число ведущих специалистов из разных стран: Франции, США, Бельгии, Испании.

Эксперименты “Физали” и “Иллюзия”. В следующей серии экспериментов “Физали”, проводившейся на ОС “Мир” в 1988 г., к исследованиям регуляции позы добавились исследования движений глаз, распознавания сложных тактильных стимулов и воспроизведения движений, задаваемых системой внутреннего представления.

Исследования произвольных движений были продолжены анализом синергии Ж. Бабинского, предотвращающей падение при наклоне корпуса. Эта синергия разрушается при поражениях мозжечково-вестибулярного комплекса. Поэтому было интересно исследовать подобную синергию в условиях невесомости, когда с одной стороны нарушена работа вестибулярного аппарата, а с другой – наклоны не создают угрозы падения. Производились наклоны туловища с максимальной скоростью на 35° вперед или назад, стопы были фиксированы к полу [32]. Оказалось, что в полете общая картина аксиальной синергии сохранялась. Движение верхней части тела сопровождалось направленным в противоположную сторону движением нижней. При наклонах назад углы сгибания в коленных суставах и смещения таза вперед были даже больше, чем в наземных условиях.

Сохранность аксиальной синергии в невесомости, когда критической необходимости в такой сложной и специализированной синергии нет, свидетельствует в пользу управления по центральной программе. Тот факт, что эта синергия реализуется изменившимся набором мышц говорит о том, что с точки зрения ЦНС ведущей является пространственная картина аксиальной синергии, а не последовательность активации мышц.

Еще одно исследование, начатое в рамках программы “Физали” [33] и продолженное во время трех полетов в 1992–1993 гг. (эксперимент “Иллюзия”) [34], было направлено на изучение проприоцептивной системы при помощи вибрационной стимуляции мышечных рецепторов. Эта стимуляция удобна тем, что она вызывает как двигательные ответы в виде тонического вибрационного рефлекса и других позных реакций, так и центральные эффекты в виде иллюзий движения и положения тела.

Вибрация мышцы с частотой 60–80 Гц инициирует интенсивный поток афферентных сигналов от рецепторов мышечных веретен. У стоящего человека такая вибрация вызывает постуральные реакции, а в случае, когда движение не может быть реализовано из-за механических ограничений – сенсорные эффекты (иллюзии движения). Так, при стоянии с закрытыми глазами в наземных условиях, вибрация ахилловых сухожилий вызывает наклон всего тела назад, а передних большеберцовых мышц или задней группы мышц шеи – наклон вперед. Если наклоны тела блокировать жесткой фиксацией, то возникают иллюзорные ощущения наклона тела. При стимуляции мышц ног эти иллюзорные движения направлены в сторону, противоположную направлению двигательных реакций; при вибрации мышц шеи иллюзии имеют то же направление, что и двигательные ответы.

И на Земле, и в невесомости при вибрации мышц тело отклонялось как единое целое за счет изменения голеностопных углов. Отклонения тела в ответ на вибрацию ахилловых сухожилий в первую неделю полета были сопоставимы с зарегистрированными на Земле. На 20-е сут полета амплитуда ответа снижалась в 4–5 раз. Реакции на вибрацию передних большеберцовых мышц в невесомости либо отсутствовали, либо были очень малыми. Вибрация мышц шеи вызывала отклонение тела в противоположную сторону (назад) по отношению к реакциям в наземных условиях (вперед). Изменения позы при вибростимуляции в невесомости протекали примерно вдвое медленнее.

Сопоставление ЭМГ, зарегистрированных на земле и в полете, показало, что мышцы, которые на Земле увеличивают свою активность в ответ на вибрацию, в невесомости не активировались. Вместо этого ЭМГ-ответы возникали в их антагонистах. Таким образом, при сохранном типе двигательных ответов картина мышечной активности в невесомости была иной. Это подтвердило представление о том, что позные реакции на вибрацию – это не просто рефлекторные ответы, а сложные реакции центрального происхождения.

Сенсорные эффекты вибрации (иллюзии движения) в невесомости также возникали. При фиксации в области таза на Земле иллюзии легче вызывались вибрацией передних большеберцовых мышц, в невесомости – вибрацией ахилловых сухожилий. В невесомости при наличии осевой нагрузки возникали иллюзии такого же типа, как на Земле. Без осевой нагрузки вибрация передних большеберцовых мышц в начале полета вызывала иллюзии наклона тела назад, однако позднее, примерно к 20-м суткам, появлялись иллюзии подъема всего тела по вертикали, которых на Земле не бывает. При создании осевой нагрузки восстанавливались иллюзии наклона тела, характерные для наземных условий. Вероятно, что появление новых иллюзий во время длительного полета связано с изменением модуса использования мышц в локомоторной и позной активности и соответствующими перестройками в системе внутреннего представления пространства.

Итак, несмотря на изменения на уровне мышечных рецепторов, стимуляция проприоцептивной системы вибрацией, вызывает весь спектр известных на Земле реакций – локальные и отдаленные рефлекторные ответы, позные реакции, иллюзии движения. Вибрационные иллюзии движения облегчаются и со временем приобретают новые качества (иллюзия подъема по вертикали).

В программе “Физали” изучали также движения глаз [35, 36]. Исследования реакции установки взора при скачкообразном перемещении мишени, прослеживания плавных движений, воспроизведения саккадических и плавных следящих движений по памяти, стабилизации взора при движении головы, показали, что основные виды глазодвигательной активности сохраняются и могут быть реализованы в условиях орбитального полета.

Интересные результаты были получены при исследовании оптокинетического нистагма [37, 38]. Известно, что на его статические и динамические характеристики оказывает влияние отолитовая часть вестибулярного аппарата. Влиянием отолитовых органов объясняют, в частности, асимметрию вертикального оптокинетического нистагма в зависимости от направления стимула вверх или вниз. В начальный период пребывания в невесомости наблюдаются изменения характеристик вертикального оптокинетического нистагма (инверсия асимметрии), которые в более поздние сроки, начиная с 3–5 сут, компенсируются. В этот период появляются и другие стойкие изменения характеристик нистагма, которые сохраняются и в течение первой недели после приземления. Наибольшие изменения претерпевал такой параметр, как положение центра фиксации, представляющий собой фактически смещение постоянной составляющей оптокинетического нистагма, т.е. являющийся его “статической” характеристикой. Полученные результаты показали, что динамические эффекты в течение длительного полета компенсируются, а статические эффекты сохраняются, проявляясь и в ранний послеполетный период.

Высокая адаптивность системы управления движениями глаз свидетельствует о том, что и ее деятельность, скорее всего, в значительной мере контролируется системой внутреннего представления пространства.

Два эксперимента в программе “Физали” были направлены на исследование схемы тела и системы тактильного восприятия, а также движений, воспроизводящих мысленный образ.

Связь процессов переработки тактильной информации с функционированием схемы тела исследовалась в эксперименте по распознаванию сложных тактильных стимулов, так называемого кожного чтения [13]. На земле восприятие положения звеньев тела зависит от проприоцептивных и интероцептивных входов, которые подвержены влиянию тяжести, в восприятие положения также вносит вклад информация, поступающая с отолитов. Таким образом, исследование кожного письма в невесомости могло дать сведения о эгоцентрической системе отсчета и механизмах восприятия положения тела.

Для экспериментов в космосе была специально разработана вибротактильная матрица, стержни которой активировались последовательно, так чтобы сформировать нужный стимул. Проба со-

стояла в предъявлении одного из трех символов “9”, “R” и “1” в одной из четырех ориентаций. После предъявления стимула обследуемый должен был распознать его и нажать кнопку с соответствующим символом в нужной ориентации на клавиатуре. Эксперименты проводились на ладони в двух положениях (к себе и от себя), и на бедре при разогнутой ноге (вертикальная поза), и при угле 90° в коленном и тазобедренном суставах. Исследование было выполнено на двух космонавтах до, во время и после советско-французского КП (миссия Арагац, ноябрь–декабрь 1988 г.).

До работ на станции “Мир” были проведены контрольные обследования на 9 здоровых испытуемых. Как на Земле, так и в полете, символы на ладони, повернутой к себе, воспринимались как “прямые”, а на ладони, повернутой от себя – как “зеркальные отражения”. В обоих условиях космонавты воспринимали символы на бедре как “прямые” как в разогнутом, так и в согнутом положении ноги. В условиях микрогравитации, как и на Земле, число ошибок при стимуляции бедра было значительно больше, чем при стимуляции ладони. Во время стимуляции бедра часто наблюдались ошибки (кроме случайных), связанные с инверсией верха и низа. Невесомость не вела к значимым изменениям в латентностях ответа. Показатели после полета не отличались от предполетных данных.

В трехмерном пространстве задача интерпретации плоских двумерных образов не имеет единственного решения и зависит от выбора системы отсчета. Поэтому можно сделать вывод, что система отсчета, используемая человеком для интерпретации тактильных стимулов в невесомости та же, что на земле. Потеря информации о гравитационной вертикали и изменения проприоцептивной чувствительности не нарушают способности к интерпретации тактильных сигналов. Это значит, что тактильные представления базируются не только на первичных афферентных источниках, но и на схеме тела и на внутреннем представлении ближнего экстраперсонального пространства, обеспечивающих формирование основных осей системы координат.

Потеря гравитационной системы отсчета в КП открывает уникальную возможность исследования системы пространственной ориентации человека и выделения вклада гравитационных факторов. Поэтому цель одного из экспериментов состояла в исследовании роли связанной с телом системы отсчета в восприятии ориентации тела и оценке того, как ЦНС использует эту систему отсчета в простой моторной задаче – управлении движениями руки [39]. В этом эксперименте обследуемых просили рисовать рукой в воздухе эллипсы с продольной осью, ориентированной либо параллельно, либо перпендикулярно продольной оси тела. Величина длинной оси, как правило, составляла от 60 до 100 см, отношение длинной и короткой оси было около 2 к 1. Рисование одного эллипса занимало 2–3 с. Необходимо было с закрытыми глазами нарисовать без перерыва три эллипса с длинной осью, параллельной оси тела и три эллипса с длинной осью, перпендикулярной оси тела. В целом можно отметить, что реализация поставленной задачи в условиях невесомости не нарушалась, ориентация эллипса относительно продольной оси тела оставалась практически такой же как на Земле. Таким образом, можно полагать, что в невесомости остаются сохранными механизмы, ответственные за сохранение общей ориентации тела, в частности его продольной оси, и за реализацию пространственно ориентированных движений. Следовательно, отсутствие гравитационной вертикали не исключает возможности формирования достаточно точной системы координат для ближнего экстраперсонального пространства.

Этот вывод нашел подтверждение в эксперименте, где анализировалось влияние гравитации на движения руки между двумя мишенями, расположенными одна выше другой [40]. На Земле траектория кончика пальца была искривлена, причем эта кривизна была больше при движении вверх, чем при движении вниз. В невесомости это различие сохранялось, свидетельствуя, тем самым, что действие гравитации учитывается на стадии планирования пространственно ориентированных движений.

ЦНС может определять вертикальное направление различными путями. Отолиты внутреннего уха позволяют определять направление вектора силы тяжести в системе координат, связанной с головой, зрительные ориентиры окружающей среды могут использоваться для определения вертикали в ретинооптических координатах, сила тяжести, действующая на руку с грузом, позволяет определять вертикальное направление в системе координат, связанной с рукой. Наконец, важнейшим фактором является опорная информация от рецепторов стопы и информация о мышечных моментах, необходимых для поддержания вертикальной позы. В принципе, на Земле постоянное направление силы тяжести может быть использовано для согласования этих различных систем отсчета.

Эксперименты “Виминаль”, “Когнилаб” и “Ориентация”. Для изучения роли силы тяжести в формировании и согласовании различных систем отсчета при сенсомоторных преобразованиях и влияния невесомости на операторскую деятельность была разработана серия психофизиологических тестов, выполнявшихся на ОС “Мир” в программах “Виминаль”, “Когнилаб” и “Ориентация” в период с 1988 по 1999 гг.

В эксперименте “Виминаль” использовалась двухстепенная подпружиненная рукоятка, отклонение которой было пропорционально прикладываемому усилию, а в эксперименте “Когнилаб” – трехстепенная рукоятка с программируемыми управляемыми усилиями, позволяющая использовать три режима работы: изометрический, изотонический и смешанный. На Земле часть экспериментов проводилась в наклонном кресле, позволявшем создавать рассогласование между гравитационной и проприоцептивной вертикалью [41].

Изучали способность операторов воспроизводить по памяти различные положения рукоятки. В первые дни пребывания в невесомости было отмечено существенное снижение точности установки рукоятки в сторону завышения угла. В ходе полета эти ошибки достаточно быстро уменьшались, и к концу двухнедельного полета результаты соответствовали данным наземных обследований.

Для проверки предположения о том, что основным источником ошибок является неадекватная оценка усилий, тест был повторен в программе “Когнилаб” с рукояткой, имеющей три режима работы [41, 42]. Оказалось, что влияние невесомости было наименьшим при изотоническом режиме, а наибольшим – в изометрическом. Таким образом, невесомость действительно больше влияла на обратные связи по силе, а не по положению. Изменения в обратной связи по силе в невесомости успешно компенсировались введением зрительной обратной связи, что следует из результатов эксперимента по слежению за зрительной целью с помощью силовой рукоятки [43].

Уровень развиваемой силы может оцениваться с помощью двух различных механизмов. С одной стороны, ЦНС может измерять контактную силу непосредственно через кожные и сухожильные афференты, с другой стороны, она может использовать косвенную информацию о мышечном усилии, получаемую из уровня посылаемой к мышцам моторной команды. Для точной оценки внешней нагрузки за счет такого “чувства усилия” ЦНС должна различать два компонента: силу для компенсации гравитационных сил и силу, противодействующую внешнему усилию. В этом случае логично ожидать, что в отсутствие гравитации точность оценки внешнего усилия будет существенно снижена. Если же ЦНС опирается на прямые измерения усилия, точность восприятия будет страдать меньше. Эту гипотезу проверяли в задаче сравнения усилий, действующих на руку космонавта в противоположных направлениях: вверх и вниз [44]. Оказалось, что сила, приложенная к руке извне в направлении вниз, воспринимается в невесомости меньшей, чем в условиях земной гравитации. Следовательно, обследуемые основывали свою оценку не только на основе прямого измерения силы. Это хорошо согласуется с гипотезой “чувства усилия”.

Другой эксперимент, проведенный на борту станции, показал, что ЦНС учитывает вес отдельных звеньев тела и при планировании целенаправленных движений руки. В этом эксперименте анализировались ошибки при указывании мест предъявления зрительных мишеней по памяти [45, 46]. В наземных условиях наблюдалась характерная картина ошибок: все обследуемые указывали на точки ниже мест предъявления мишеней. В невесомости наблюдался сдвиг точек вверх, так что абсолютная ошибка приближалась к нулю. В ходе полета происходило смещение среднего конечного положения руки вниз, т.е. распределение ошибок становилось ближе к предполетному. После полета наблюдалось постепенное возвращение к предполетной ситуации. Эти данные демонстрируют адаптацию центральной программы целевого движения руки к условиям невесомости и ее реадаптацию к условиям нормальной гравитации.

Проверяли также как изменяются временные характеристики движения в условиях КП [47]. Обследуемые нажимали кнопку синхронно с звуком метронома с интервалом 350–470 мс и должны были продолжать нажатия в том же ритме по памяти после выключения метронома. В невесомости мало менялась средняя величина интервалов, но заметно возрастала их вариативность, причем это увеличение было больше в начале полета. Невесомость более существенно влияла на вариативность внутреннего генератора ритма, чем на вариативность реализации двигательных ответов. Считается, что одной из структур ЦНС, ответственных за регуляцию быстрых ритмичных движений, может быть мозжечок, получающий обширные вестибулярные и проприоцептивные входы, состояние которых в полете изменяется. Изменение фоновой активности коры мозжечка может влиять на способность к поддержанию ритма в невесомости.

Известно, что ЦНС имеет четкое представление о зрительной вертикали и горизонтали. Человек определяет, симметрична фигура или нет, быстрее и с меньшим количеством ошибок, если ось симметрии расположена вертикально или горизонтально, а не наклонно. Этот феномен получил название “эффект наклона” (*oblique effect*). Однако неясно, каким образом ЦНС определяет эти доминантные ориентации и используется ли для этого направление гравитационного вектора.

В рамках программы “Виминаль” этот вопрос тоже изучали. В точке фиксации взора кратковременно предъявляли плоские многоугольники. Оказалось, что *oblique effect* в невесомости не исчезал, время и процент ошибок мало изменялись [48]. На Земле вертикальная ось симметрии име-

ла преимущество над горизонтальной осью. Однако за три недели преимущество вертикальной оси постепенно исчезало. Это может указывать на адаптацию к ситуации, в которой традиционная важность вертикали теряет свое значение.

В программе "Когнилаб" исследования восприятия симметрии были расширены [49]. К многоугольникам добавили фигуры в виде совокупностей точек. Кроме того, фигуры стали предъявлять не только в точке фиксации, но и в одной половине поля зрения, с тем, чтобы избирательно стимулировать полушария мозга. Интересно было проверить, используют ли правое и левое полушария мозга одну и ту же систему отсчета для восприятия симметрии, и сравнить их чувствительность к воздействию невесомости при выполнении этой задачи.

Результаты показали, что во всех условиях ориентация оси симметрии оказывала статистически достоверное влияние на распознавание. При предъявлении стимула в точке фиксации вертикальная ось, как правило, распознавалась быстрее и с меньшим числом ошибок, чем горизонтальная. При предъявлении стимула в одной половине поля зрения горизонтальная ось симметрии распознавалась легче вертикальной и наклонной. Это подтвердило известные данные о том, что доминирование вертикальной оси снижается при предъявлении стимула на угловом удалении от точки фиксации.

Интересно, что не обнаружилось полушарной асимметрии в распознавании симметрии, так как время ответа и частота ошибок были одинаковыми при предъявлении стимулов в правой или левой половине поля зрения. Тип фигуры не оказывал влияния на распознавание симметрии фигур, предъявляемых в одной половине поля зрения, за исключением общего повышения трудности распознавания фигур из точек. Кроме того, при нецентральном предъявлении распознавание симметрии не менялось под действием невесомости.

При центральном предъявлении результаты были совершенно иными. Для вертикальной ориентации оси симметрии время ответа снова было самым коротким. Доминирование вертикали оси для многоугольников имело тенденцию к уменьшению под действием невесомости. Это подтвердило прежние данные и показало, что преимущество вертикальной оси отражает предпочтение стимулов, совпадающих по направлению с гравитацией. Для фигур из точек превосходство вертикальной ориентации в невесомости усиливалось. Такие результаты говорят о том, что распознавание симметрии может осуществляться на разных уровнях ЦНС с различной степенью использования незрительной сенсорной информации.

Оказалось также, что невесомость не оказывает заметного влияния на выполнение мысленного вращения трехмерных фигур сложной конфигурации и мысленное прослеживание движущихся объектов [50, 51].

Известно, что вертикальная линия той же длины, что и горизонтальная, обычно воспринимается более протяженной. Для проверки гипотезы о роли гравитации в этой зрительной иллюзии провели подобный тест в невесомости и в наземных условиях, используя наклонное кресло, создающее рассогласование между гравитационной вертикалью и осью тела. Асимметрия сохранялась как в полете, так и при наклоне человека на Земле. Таким образом, иллюзия не зависит от гравитации, а определяется свойствами системы координат, привязанной к сетчатке глаза и/или телу человека.

Исследовали также точность распознавания наклонов линий. Ставилась задача сравнения двух стимулов в виде линий, предъявляемых последовательно на экране в различной ориентации (7 положений референтного стимула от –22.5° до 112.5°, где 0° и 90° соответствовали горизонтальному и вертикальному направлению, соответственно) [52]. Обследуемые должны были после предъявления референтного стимула выставить тестовый стимул в ту же ориентацию. На Земле ошибки были малыми и, как правило, не превышали одного градуса. Абсолютная величина ошибки была практически одинаковой для вертикальной, горизонтальной и наклонной ориентации. Однако вертикально и горизонтально ориентированные линии выставлялись быстрее и с меньшей вариативностью. Аналогичные результаты были получены и в полете.

На основании этих данных можно было заключить, что зрительная система ориентации в незначительной степени использует гравитацию, а в основном привязана к телу человека и в тех случаях, когда это возможно, к окружающим предметам. Однако этому противоречили результаты, полученные на Земле в опытах с наклонным креслом. При наклоне кресла вправо или влево преимущество горизонтали и вертикали исчезало. Это не было вызвано противовращением глаз, не удалось и выявить доминантную ориентацию с другим углом, промежуточным между гравитационной и проприоцептивной вертикалью. Обычно система зрительного восприятия использует мультимодальную систему отсчета, объединяющую проприоцептивную, зрительную и вестибулярную информацию, но в отсутствии гравитации для нее достаточно проприоцептивной системы координат.

Активно исследуя контуры объекта с помощью руки без зрительного контроля, можно получить представление о положении объекта в пространстве и его форме. Этот процесс получил название гаптического восприятия. Отмечено,

что при гаптическом восприятии искажения в восприятии длины или расстояния сходны с искажениями, характерными для зрительной системы.

В экспериментах, аналогичных описанным выше для зрительного восприятия, исследовали доминантные направления для гаптически воспринимаемых ориентаций. Космонавтов просили манипулировать рукояткой с обратной связью по усилию, которая программировалась так, чтобы ее перемещения были возможны только в очень узком коридоре заданной ориентации. В каждой пробе он сначала воспринимал ориентацию референтного коридора, а затем выставлял тестовый коридор в ту же ориентацию [53].

Как и для зрительного восприятия, в наземных условиях точность установки рукоятки в заданное положение была очень высокой, средняя ошибка при всех ориентациях коридора была меньше 2°. Однако, в отличие от зрительного восприятия как на Земле, так и в невесомости, не было выявлено какой-либо выраженной зависимости величины ошибки, ее вариативности и времени ответа от угла. В связи с этим возник вопрос: что будет в задаче, которая требует согласования систем зрительного и гаптического восприятия. В такой задаче обследуемый должен был перемещать рукоятку вдоль узкого коридора, как в тесте по гаптическому восприятию, но потом выставлял линию на экране, так, чтобы она соответствовала воспринимаемой гаптической ориентации [54].

Точность выполнения этого задания была много хуже, чем при выполнении тестов по чисто зрительному или чисто гаптическому восприятию. Ошибка при некоторых референтных углах достигала, а иногда даже превышала 10°. Существенно возросло и стандартное отклонение, т.е. эта задача выполнялась со значительно меньшей точностью и стабильностью. Кроме того, снова появился выраженный *oblique effect*. Эффект был даже сильнее, чем для чисто зрительного теста, так что он не может быть полностью объяснен влиянием зрительной системы. Картина распределения ошибок выглядела так, будто зрительные ответы стремятся по направлениям к вертикали и горизонтали.

Аргументом в пользу того, что гравитация важна для преобразования информации от гаптической к зрительной форме, могут быть и результаты наземных экспериментов с наклонным креслом. Как и в чисто зрительной задаче *oblique effect* в вариативности ответов исчезал, когда обследуемого наклоняли вправо или влево.

В наземных условиях человек большей частью перемещается по плоскости – ему доступны направления “вперед–назад” и “вправо–влево”. В условиях невесомости возможно свободное плавание, и человек получает свободу перемещений по третьей координате: “вверх–вниз”. Чтобы проанализировать обработку трехмерной пространственной информации, были проведены эксперименты по исследованию способности людей – запоминать трехмерные структурированные среды. Обследуемые пассивно перемещались через визуальную виртуальную среду, которая состояла из серии соединенных туннелей, в одном из двух режимов прохождения [55]. При вертикальном прохождении собственное вращение при обходе углов в туннелях ограничивалось поворотами по оси рыскания. При горизонтальных перемещениях испытуемые смотрели вперед в направлении движения. Однако при перемещении вверх или вниз по вертикальным сегментам трехмерных туннелей обследуемые, обращенные лицом к стене туннеля, оставались в вертикальном положении, как при движении вверх и вниз в стеклянном лифте. В режиме свободного прохождения испытуемые при движении вертикально как бы поднимались или ныряли лицом вперед; таким образом, в этом режиме участник исследования мог испытывать визуальный поток, совместимый с вращением вокруг любой из 3 канонических осей. В наземном эксперименте испытуемых просили определить, соответствует ли конфигурация тестового туннеля туннелю, через который они только что прошли, или нет. Результаты выполнения этой задачи были лучше, когда обследуемые оставались “в вертикальном положении” по отношению к виртуальной среде. Наличие этого эффекта предполагает, что гравитация обеспечивает ключевую систему отсчета, используемую при переключении между эгоцентрическим и аллоцентрическим представлениями трехмерного виртуального мира. Чтобы проверить, действительно ли именно направленный эффект гравитации ведет к предпочтению режима вертикального перемещения, данная экспериментальная парадигма была адаптирована к полету на орбите и выполнена космонавтами на борту МКС. Исчезновение силы тяжести не сразу повлияло на разницу результатов между этими двумя режимами, так что информация от отолитовых рецепторов, видимо не несет прямой ответственности за этот дифференциальный эффект. Тенденции изменения ответов в течение 10-дневной миссии, однако, заставляют предположить, что способность к внутреннему представлению трехмерных перемещений в невесомости может меняться [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работы В.С. Гурфинкеля и его учеников и последователей позволили сформулировать систему представлений о роли системы внутреннего представления в управлении позой и движениями. Мозг не мог бы справиться с управлением слож-

ными пространственно ориентированными движениями, затрагивающими большое число звеньев тела, если бы ЦНС не создавала внутреннее представление об управляемом объекте, его интегральный образ. При этом внутренняя модель тела является не блоком, оптимизирующим или адаптирующим управление, которое, пусть менее точно, но могло бы осуществляться и без нее. Эту модель следует считать существенным и незаменимым элементом в системе регуляции позы и движений. Анализ физиологических и клинических данных показал, что система внутреннего представления является комплексом сложных мозговых механизмов, лежащих в основе многих функций, связанных с собственным телом и ближним экстраперсональным пространством. Эти функции не только обеспечивают такие чувства, как чувство нахождения внутри собственного тела, чувство контроля за своими действиями, ощущение границ, разделяющих мир на “я” и “не я”, и принадлежности частей тела, но и позволяют осуществлять управление позой и движениями в сложных, постоянно изменяющихся условиях. Действия, которые у животных считаются классическими примерами рефлекторных позных автоматизмов, у человека в сильной степени определяются состоянием внутренней модели, т.е. тем, как описывается взаимное положение звеньев в системе внутреннего представления. Важной функцией системы внутреннего представления является формирование систем отчета для планирования и реализации двигательных актов. Выбор системы отсчета во многом определяется априорными сведениями об объектах внешнего мира, с которыми человек поддерживает контакт (жесткость, несмещаемость и др.). При этом переход из одной системы координат в другую ведет к изменению интерпретации сенсорных сигналов и модификации двигательных реакций, возникающих в ответ на эти сигналы.

В.С. Гурфинкель показал, что адаптация сенсомоторных систем к невесомости, по-видимому, принципиально отличается от адаптации в других системах, в первую очередь, тем, что основные изменения происходят на уровне информационных процессов, т.е. системы внутреннего представления. Важное значение имеют “перепрограммирование” сенсомоторных систем, выработка новых навыков функционирования в изменившихся условиях. Благодаря многим полученным данным адаптацию можно рассматривать как процесс обучения.

Финансирование работы. Исследование поддержано грантом РФФИ 18-015-00222.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бернштейн Н.А.* О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 225 с.
2. *Head H., Holmes G.* Sensory disturbances from cerebral lesions. Brain, 1911/12. V. 34. P. 102.
3. *Critchley M.* Disorders of corporeal awareness / The body percept // Eds. Wapner S., Werner H. N.Y.: Random Hous, 1965. P. 68.
4. *de Vignemont F.* Body schema and body image–pros and cons // Neuropsychologia. 2010. V. 48. № 3. P. 669.
5. *Maravita A., Iriki A.* Tools for the body (schema) // Trends Cogn. Sci. 2004. V. 8. № 2. P. 79.
6. *Gross Y., Melzack R.* Body image: dissociation of real and perceived limbs by pressure-cuff ischemia // Exp. Neurol. 1978. V. 61. № 3. P. 680.
7. *Гурфинкель В.С., Дебрева Е.Е., Левик Ю.С.* Роль внутренней модели в восприятии положения и планировании движения // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 5. С. 769.
Gurfinkel V.S., Debreva E.E., Levik Y.S. [Role of internal model in the position perception and planning of arm movement] // Fiziologiya Cheloveka. 1986. V. 12. № 5. P. 769.
8. *Gurfinkel V.S., Levik Yu.S., Popov K.E., Lestienne F.* Egocentric references and human spatial orientation in microgravity – I. Perception of complex tactile stimuli // Exp. Brain Res. 1993. V. 95. № 2. P. 339.
9. *Gurfinkel V.S., Levik Y.S., Lebedev M.A.* Immediate and remote postactivation effects in the human motor system // Neurophysiology. 1989. V. 21. № 3. P. 247.
10. *Kohnstamm O.* Demonstration einer katatonieratigen Erscheinung beim Gesunden (Katatonusversuch) // Neurol. Zentr. Bl. 1915. V. 34. P. 290.
11. *Гурфинкель В.С., Левик Ю.С., Лебедев М.А.* Концепция схемы тела и моторный контроль. Схема тела в управлении позными автоматизмами / Интеллектуальные процессы и их моделирование. Пространственно-временная организация // Под ред. Чернавского А.В. М.: Наука, 1991. С. 24.
12. *Gurfinkel V.S., Levik Y.S.* Perceptual and automatic aspects of postural body scheme / Brain and Space // Ed. Paillard J. Oxford University Press, 1991. 147.
13. *Попов К.Е., Сметанин Б.Н., Гурфинкель В.С. и др.* Пространственное восприятие и вестибуломоторные реакции у человека // Нейрофизиология. 1986. Т. 18. № 6. С. 779.
Popov K.E., Smetanin B.N., Gurfinkel V.S. et al. Spatial perception and vestibulomotor responses in man // Neurophysiology. 1986. V. 18. № 6. P. 548.
14. *Сметанин Б.Н., Попов К.Е., Гурфинкель В.С., Шлыков В.Ю.* Влияние реальных и иллюзорных движений на вестибуломоторную реакцию человека // Нейрофизиология. 1988. Т. 20. № 2. С. 250.
Smetanin B.N., Popov K.E., Gurfinkel V.S., Shlykov V.Yu. Effect of movement and illusion of movement on human vestibulomotor response // Neurophysiology. 1988. V. 20. № 2. P. 192.
15. *Гурфинкель В.С., Попов К.Е., Сметанин Б.Н. и др.* Изменения направления вестибуломоторных ответов во время адаптации к длительному статическому повороту головы у человека // Нейрофизиология. 1989. Т. 21. № 2. С. 210.

Gurfinkel V.S., Popov K.E., Shlykov V.Yu. et al. Changes in the direction of vestibulomotor response in the course of adaptation to protracted static head turning in man // Neurophysiology. 1989. V. 21. № 2. P. 159.

16. *Gurfinkel V.S., Levik Y.S.* The suppression of cervico-ocular response by haptokinetik information about contact with a rigid immobile object // Exp. Brain Res. 1993. V. 95. № 2. P. 359.
17. *Левик Ю.С., Шлыков В.Ю., Гурфинкель В.С., Иваненко Ю.П.* Движения глаз, вызываемые изменениями внутреннего представления о конфигурации тела // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 5. С. 68.
Levik Yu.S., Shlykov V.Yu., Gurfinkel V.S., Ivanenko Yu.P. Eye Movements Induced by Changes in the Internal Representation of Body Posture // Human Physiology. 2005. V. 31. № 5. P. 554.
18. *Holmes N.P., Spence C.* The body schema and the multisensory representation(s) of peripersonal space // Cognitive Processing. 2004. V. 5. № 2. P. 94.
19. *Volcic R., Maarten W.A., Wijntjes Erik C. et al.* Cross-modal visuo-haptic mental rotation: comparing objects between senses // Exp. Brain Res. 2010. V. 203. № 3. P. 621.
20. *Kuling I.A., Marieke van der Graaff C.W., Eli Brenner, Jeroen B.J.* Smeets. Matching locations is not just matching sensory representations // Exp. Brain Res. 2017. V. 235. № 2. P. 533.
21. *Van Beers R.J., Wolpert D.M., Haggard P.* When feeling is more important than seeing in sensorimotor adaptation // Curr. Biol. 2002. V. 12. № 10. P. 834.
22. *Volcic R., Kappers A.M.L.* Allocentric and egocentric reference frames in the processing.of three-dimensional haptic space // Exp. Brain Res. 2008. V. 188. № 2. P. 199.
23. *Гурфинкель В.С., Левик Ю.С.* Сенсорные комплексы и сенсомоторная интеграция // Физиология человека. 1979. Т. 5. № 3. С. 399.
Gurfinkel V.S., Levik Yu.S. Sensory Complexes and Sensorimotor Integration // Human Physiology. 1979. V. 5. № 3. P. 269.
24. *Киреева Т.Б., Левик Ю.С., Холмогорова Н.В.* Взаимодействие зрительной и проприоцептивной информации в восприятии положения руки // Российский журнал биомеханики. 2005. Т. 9. № 2. С. 74.
25. *Холмогорова Н.В., Левик Ю.С.* Влияние измененных зрительных условий на восприятие своей и чужой руки // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 3. С. 74.
Holmogorova N.V., Levik Yu.S. Effects of Modulations of the Visual Conditions on Subjects' Perception of Their Own and Another Person's Hand // Human Physiology. 2018. V. 44. № 3. P. 300.
26. *Perera A., Newport R., Kenzie K.J.* Changing hands: persistent alterations to body image following brief exposure to multisensory distortions // Exp. Brain Res. 2017. V. 235. № 6. P. 1809.
27. *Богданов В.А., Гурфинкель В.С., Панфилов В.Е.* Изменения позы человека при стоянии в условиях пониженного тяготения // Биофизика. 1970. Т. 15. № 1. С. 179.
28. *Терехов А.В., Левик Ю.С., Солопова И.А.* Механизмы коррекции референтного положения в системе регуляции вертикальной позы // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 3. С. 40.
Terekhov A.V., Levik Yu.S., Solopova I.A. Mechanisms of reference posture correction in the system of upright posture control // Human Physiology. 2007. V. 33. № 3. P. 289.
29. *Гурфинкель В.С., Пальцев В.И., Фельдман А.Г., Эльнер А.М.* Изменения некоторых двигательных функций человека после длительной гипокинезии / Проблемы косм. биол. М.: Наука, 1969. Т. 13. С. 148.
30. *Clement G., Gurfinkel V.S., Lestienne F. et al.* Adaptation of postural control to weightlessness // Exp. Brain Res. 1984. V. 57. № 1. P. 61.
31. *Clément G., Gurfinkel V.S., Lestienne F. et al.* Changes of posture during transient perturbations in microgravity // Aviat. Space Environ. Med. 1985. V. 56. № 7. P. 666.
32. *Massion J., Obadia A., Gurfinkel V. et al.* Axial synergies under microgravity conditions // J. Vestib. Res. 1993. V. 3. № 3. P. 275.
33. *Roll J.P., Gilhodes J.C., Quoniam C. et al.* Sensorimotor and perceptual function of muscle proprioception in microgravity // J. Vestib. Res. 1993. V. 3. № 3. P. 259.
34. *Roll R., Gilhodes J.C., Roll J.P. et al.* Proprioceptive information processing in weightlessness // Exp. Brain Res. 1998. V. 122. № 4. P. 393.
35. *André-Deshays C., Israël I., Charade O. et al.* Gaze control in microgravity. 1. Saccades, pursuit, eye-head coordination // J. Vestib. Res. 1993. V. 3. № 3. P. 331.
36. *Israël I., André-Deshays C., Charade O. et al.* Gaze control in microgravity. 2. Sequences of saccades toward memorized visual targets // J. Vestib. Res. 1993. V. 3. № 3. P. 345.
37. *Clément G., Berthoz A., Popov K.E.* Effects of prolonged weightlessness on horizontal and vertical optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus in humans // Exp. Brain Res. 1993. V. 94. № 3. P. 456.
38. *Clément G., Vieville T., Lestienne F., Berthoz A.* Modification of gain asymmetry and beating field of vertical optokinetic nystagmus in microgravity // Neurosci. Lett. 1986. V. 63. № 3. P. 271.
39. *Gurfinkel V.S., Levik Yu.S., Popov K.E. et al.* Egocentric references and human spatial orientation in microgravity - II. Body-centred coordinates in the task of drawing ellipses with prescribed orientation // Exp. Brain Res. 1993. V. 95. № 2. P. 343.
40. *Papaxanthis C., Pozzo T., Popov K.E., McIntyre J.* Hand trajectories of vertical arm movements in one-g and zero-g environments. Evidence for a central representation of gravitational force // Exp. Brain Res. 1998. V. 120. № 4. P. 496.
41. *Липшиц М.И., Гурфинкель Е.В., Мацакис И., Лестьен Ф.* Влияние невесомости на сенсомоторное взаимодействие при операторской деятельности: проприоцептивные обратные связи // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1993. Т. 27. № 1. С. 26.
42. *Липшиц М.И., Макинтайр Д., Поляков А.В.* Исследование влияния невесомости на воспроизведение заданного положения при различных режимах ра-

боты рукоятки / Проблемы нейрокибернетики. Ростов-на–Дону, 1999. С. 96.

43. *Липшиц М.И., Гурфинкель Е.В., Мацакис И., Лестьен Ф.* Влияние невесомости на сенсомоторное взаимодействие при операторской деятельности: зрительная обратная связь, латентное время двигательного ответа // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1993. Т. 27. № 1. С. 22.
44. *Lipshits M., McIntyre J.* Haptic perception in weightlessness: a sense of force or effort? / 12th Man in Space Symposium. Abstract vol. June 8-13, 1997. Washington. USA. P. 36.
45. *Попов К.Е., Ролль Р., Липшиц М.И. и др.* Ошибки целевых движений руки в условиях орбитального полета // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1999. Т. 33. № 2. С. 3.
46. *Roll R., Popov K., Roll J.-P.* Adaptation of goal-directed movements in microgravity / International symposium “International Scientific Cooperation onboard “MIR”. Actes/Proceedings. Lyon, France. 9–21 March, 2001. P. 165.
47. *Semjen A., Leone G., Lipshits M.* Motor timing under microgravity // Acta Astronaut. 1998. V. 42. № 1–8. P. 303.
48. *Leone G., Berthoz A., Lipshits M., Gurfinkel V.* Influence of graviceptives cues at different level of visual information processing: the effect of prolonged weightlessness // Acta Astronaut. 1995. V. 36. № 8–12. P. 743.
49. *Leone G., De Schonen S., Lipshits M.* Prolonged weightlessness, reference frames and visual symmetry detection // Acta Astronaut. 1998. V. 42. № 1–8. P. 281.
50. *Leone G., Berthoz A., Lipshits M., Gurfinkel V.* Is there an effect of weightlessness on mental rotation of three-dimensional objects? // Cogn. Brain Res. 1995. V. 2. № 4. P. 255.
51. *Липшиц М.И., Леон Ж., Гурфинкель В.С., Бертоз А.* Исследование влияния невесомости на инерцию мысленного прослеживания движущихся объектов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1995. Т. 29. № 5. С. 20.
52. *Lipshits M., McIntyre J.* Gravity affects the preferred vertical and horizontal in visual perception of orientation // Neuro Report. 1999. V. 10. № 5. P. 1085.
53. *Lipshits M., Gurfinkel E., McIntyre J. et al.* Influence of weightlessness on haptic perception / Proceedings 5th Eur. Symp. On “Life sciences research in space”, Arcachon. France. 26 Sept.–1 Oct. 1993. ESA SP-366, August 1994. P. 367.
54. *McIntyre J., Lipshits M., Zaoui M. et al.* Internal reference frames for representation and storage of visual information: the role of gravity // Acta Astronaut. 2001. V. 49. № 3–10. P. 111.
55. *Vidal M., McIntyre J., Berthoz A., Lipshits M.* Gravity and spatial orientation in virtual 3d-mazes // J. Vestib. Res. 2003. V. 13. № 4–6. P. 273.
56. *De Saedeleer C., Bengoetxea A., Cebolla A.M. et al.* Weightlessness alters up/down asymmetries in the perception of self-motion // Exp. Brain Res. 2013. V. 226. № 1. P. 95.

Motor Control Based on an Internal Representation System on the Earth and in Space

Yu. S. Levik*

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of RAS, Moscow, Russia

**E-mail: yurilevik@yandex.ru*

In 2020, Inesa Benediktovna Kozlovskaya and Viktor Semenovich Gurfinkel left us. Their scientific legacy is enormous and will be used by researchers in various fields of physiology again and again. Within the framework of this review, I would like to dwell on the works of V.S. Gurfinkel, relating to the study of the work of the sensorimotor system on the ground and in zero gravity. These studies forced to reconsider many previous ideas, allowed to develop new concepts, to look at the established positions from a new perspective. He formulated and experimentally substantiated the idea that the brain forms internal models of its own body and environment. This system of internal representation provides the interpretation of sensory signals and the modification of motor responses that arise in response to these signals. V.S. Gurfinkel and colleagues also showed that the adaptation of sensorimotor systems to weightlessness, apparently, fundamentally differs from adaptation in other systems, primarily in that the main changes occur at the level of information processes in the internal representation system.

Keywords: system of internal representation, posture maintenance, sensorimotor interaction, sensory conflict, stabilography, illusions, weightlessness, body scheme.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 3, с. 124–136

ОБЗОРЫ

УДК 576.54

РОЛЬ ЩЕЛЕВЫХ КОНТАКТОВ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ И СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

© 2021 г. М. И. Ездакова[1], Д. К. Матвеева[1], С. В. Буравков[2], Е. Р. Андреева[1, *]

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

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

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

Поступила в редакцию 01.12.2020 г.
После доработки 11.12.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

Щелевые контакты являются одними из самых высокотехнологичных по структуре видов межклеточной коммуникации, обеспечивая не только передачу электрического импульса, но и метаболическую кооперацию между клетками за счет непосредственного обмена цитоплазматическими компонентами. Взаимодействие через щелевые контакты эндотелия и клеток стромального дифферона вносит существенный вклад в контроль состояния сосудистой стенки, а также в регуляцию гомеостаза других тканей как при физиологических, так и при патологических условиях. В данном обзоре представлены современные данные о гомоклеточных щелевых контактах в эндотелиальных клетках и стромальных предшественниках, а также роли гетероклеточной коммуникации через эти структуры при взаимодействии.

Ключевые слова: клетки стромального дифферона, эндотелиальные клетки, межклеточная коммуникация, щелевые контакты.

DOI: 10.31857/S0131164621030048

Функционирование различных систем тканей и органов в условиях физиологического гомеостаза и ремоделирования при повреждении определяется согласованностью взаимодействия клеток друг с другом и неклеточным микроокружением. Формирование специализированных структур при межклеточном взаимодействии не только обеспечивает скрепление клеток (однотипных и разнотипных) при формировании тканей и органов, но и позволяет осуществлять информационный обмен с помощью проводящих (коммуникационных) соединений, к которым относятся синапсы и щелевые контакты (ЩК). Последние являются важнейшим физиологическим инструментом, обеспечивая электрическое и метаболическое сопряжение. Через ЩК происходит прямой обмен ионами, вторичными мессенджерами и другими метаболитами. Это позволяет клеткам эффективно взаимодействовать и формировать не просто механические скопления, но клеточные системы с высокой степенью функциональной интеграции. Известно, что ЩК участвуют в регуляции таких важных процессов, как пролиферация, миграция, дифференцировка различных типов клеток, обеспечивая поддержание тканевого гомеостаза [1–3]. Организация таких межклеточных соединений возможна между клетками как одного, так и разных типов (гомоклеточные и гетороклеточные контакты).

Возможность образования гетероклеточных ЩК между эндотелиальными клетками и стромальными предшественниками различной коммитированности представляет особый интерес. Эндотелиальные клетки (ЭК) – принципиальный компонент сосудистой системы. Однако формирование функциональной сосудистой сети невозможно без участия других компонентов, включая внеклеточный матрикс и клетки стромального дифферона, такие как мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК), периваскулярные клетки (перициты), гладкомышечные клетки (ГМК), фибробласты [4]. Таким образом, нормальный гомеостаз кровеносной системы в значительной мере определяется эффективностью гомо- и гетероклеточных взаимодействий клеток, формирующих сосудистую стенку. Кроме того, эти контакты могут быть эффективным регуляторным инструментом при репаративном ангиогенезе.

Взаимодействие ЭК и стромальных предшественников не ограничено только формированием и поддержанием циркуляторного русла. Согласно современным представлениям, периэндотелиальная область кровеносных сосудов

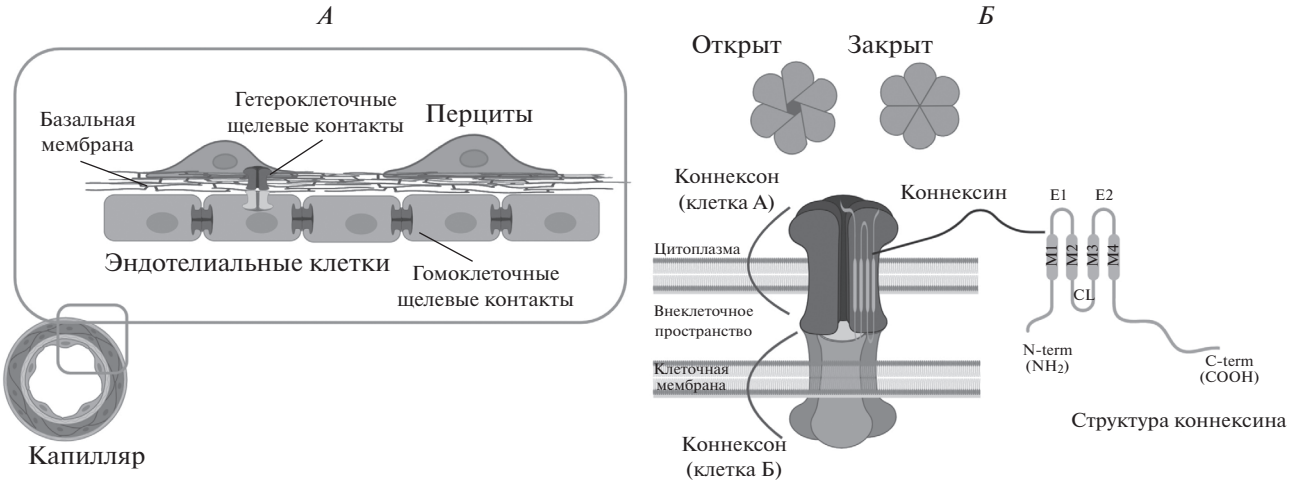

Рис. 1. Организация щелевого контакта (ЩК).
А – ЩК между клетками одного (гомоклеточные) и разных типов (гетороклеточные) в стенке капилляра. *Б* – структура ЩК. Симметричные мембранные структуры (коннексоны) двух соседних клеток образуют прямой канал. Коннексон включает в себя 6 белковых субъединиц – коннексинов (Cx). Cx состоит из четырех трансмембранных доменов (M1, M2, M3 и M4), одной внутриклеточной петли (CL) и двух внеклеточных петель (E1 и E2); как N-, так и C-концы являются цитоплазматическими.

является одним их наиболее вероятных локальных клеточных депо МСК – гетерогенной популяции стромальных клеток-предшественников, активно вовлеченных в процессы поддержания и ремоделирования различных тканей [5]. Можно предположить, что физиологическое ремоделирование и восстановление тканей при повреждении происходит с участием МСК, мобилизованных из таких периэндотелиальных депо. Есть данные, что эндотелиальные клетки могут участвовать в регуляции функциональной активности МСК и их более комитированных потомков, внося вклад в обеспечение метаболизма, в частности, костной ткани [6].

Анализ молекулярных и клеточных процессов, запускаемых при коммуникации через ЩК, необходим для понимания фундаментальных принципов поддержания тканевого гомеостаза, а также для прикладных исследований в области тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Структура щелевых контактов

Щелевые контакты (ЩК) – это высокоспециализированные трансмембранные структуры, обеспечивающие коммуникацию между клетками напрямую, минуя межклеточное пространство, которые играют существенную роль в регулировании тканевого гомеостаза. Они представляют собой белковые каналы диаметром 16–20 Å и образованы симметричными мембранными структурами двух соседних клеток – коннексонами. Клетки способны к образованию, как гомоклеточных (между собой), так и гетероклеточных (клетки разного типа) ЩК (рис. 1, *А*). Шесть белковых коннексиновых субъединиц, сгруппированных вокруг гидрофильной поры, пронизывающей мембрану, образуют коннексон (рис. 1, *Б*). Два полуканала соседних клеток, расположенные друг против друга, соединяются и образуют непрерывный межклеточный канал. Коннексины (Cx) являются высоко консервативными белками как структурно, так и топологически. Они состоят из четырех трансмембранных доменов (M1, M2, M3 и M4), одной внутриклеточной петли (CL) и двух внеклеточных петель (E1 и E2); как N-, так и C-концы являются цитоплазматическими (рис. 1, *Б*) [7]. Коннексины – нестабильные белки, живущие несколько часов. Комплексное семейство генов Cx у человека включает 21 изоформу, 19 из них являются ортологичными парами. Многие клетки имеют несколько типов коннексинов, например, кератиноциты экспрессируют Cx26, Cx30, Cx30.3, Cx31, Cx31.1 и Cx43; гепатоциты – Cx26 и Cx32, клетки стромального дифферона, к которым относятся и МСК – Cx40, Cx43, Cx45, Cx46 [8–10]. Особое внимание привлекает Cx43, так как он наиболее высоко экспрессируется многими клетками иммунной системы, эндотелиоцитами и периэндотелиальными клетками. Cx43 является основным и наиболее хорошо охарактеризованным среди всех коннексиновых молекул [10, 11].

Каждый из коннексонов состоит либо из коннексинов одного вида – гомотипический вариант, либо из различных коннексинов – гетеротипический вариант. Канал, образованный гомотипическими коннексонами, определяется как

гомомерный, а в случае разных – применим термин гетеромерный канал. Способность к образованию гомомерных или гетеромерных каналов определяет спектр клеток, с которыми возможна коммуникация.

В настоящее время все большее внимание привлекает функциональная активность Cx43 в структурах, которые называют полуканалы или коннексоны. Эта активность не связана с коммуникацией через ЩК [12–14]. Полуканалы обеспечивают коммуникацию между цитозолем и внеклеточным пространством [15]. В частности, это один из основных механизмов выхода из клетки Ca^{2+}, глутамата, аденозинтрифосфата (АТФ), НАД+, простагландинов и др. [16, 17]. Особый интерес представляет участие полуканалов в регуляции в связи с процессом миграции [18]. Показано, что Cx43-полуканалы влияют на миграцию, модулируя рецепторный сигналинг, ремоделирование цитоскелета, динамику микротрубочек. Можно предположить, что эти эффекты могут регулироваться через карбоксильный домен молекулы Cx43, однако полностью молекулярные механизмы действия полуканалов еще не исследованы [14].

Регуляция работы щелевых контактов

Коммуникация через ЩК контролируется на различных уровнях. Выделяют медленную и быструю регуляцию [19]. Быстрая регуляция включает в себя изменение состояния канала с открытого на закрытое. Медленная – определяется степенью представленности коннексиновых структур на мембранах клеток, скоростью посттрансляционных модификаций, активностью деградации структур.

Работа ЩК регулируется целым рядом медиаторов, таких как: нейротрансмиттеры, цитокины, факторы роста и другие биологически активные компоненты. Эти молекулы активируют соответствующие киназы, что приводит к изменению уровня фосфорилирования Cx43, чем и регулируется открытие/закрытие канала. К основным регуляторным киназам ЩК относятся: протеинкиназа C (PKC), AMP- GMP-зависимые киназы (PKA и PKG), казеин-киназа (CK1), тирозинкиназа c-Src и киназы семейства MAPK. Коммуникация через ЩК активирует ERK/PI3K сигнальные каскады, посредством которых регулируется активность многих биологических процессов. Так, TNF-α-стимулированная тирозинкиназа c-Src, фосфорилировала Cx43, что приводило к быстрому снижению коммуникации через ЩК в эпителии дыхательных путей [20]. TNF-α-индуцированное подавление экспрессии *Cx43* может осуществляться напрямую через модуляцию активности *Cx43* промотора [21]. Недавно было показано, что p38 стресс-активируемые киназы через PKC могут контролировать закрытие ЩК в астроцитах [22]. EGF и аналогичные лиганд-опосредованные сигнальные каскады, связанные с рецепторными тирозинкиназами, через фосфорилирование Cx43 транзиторно снижают коммуникацию через ЩК [23, 24]. Другие факторы роста, такие как TGF-β и FGF усиливают коммуникацию благодаря кластеризации коннексиновых каналов с образованием структур, именуемых Cx43 бляшками. Этот эффект опосредован ERK киназами [25].

К одному из основных регуляторов активности ЩК также относят и уровень pH. В диапазоне от 7.3 до 6.5 ЩК характеризуются неактивным состоянием [26]. Очень важным исключением являются коннексоны с преобладанием Cx36, которые, напротив блокируются в щелочной внеклеточной среде с pH > 7.5 [27], что может объяснять их открытое состояние во время развития ишемии.

Кроме того, за модификацию активности ЩК ответственна концентрация внутриклеточного Ca^{2+}, при повышении которой происходит закрытие коннексонов и химическое разъединение контактирующих клеток [28]. При понижении концентрации внеклеточного Ca^{2+} ЩК, напротив, переходят в открытое состояние. Также на статус канала влияет содержание активных форм кислорода вне клетки, повышение концентрации которых способствует открытию ЩК [19]. Мембранный потенциал и химическая регуляция (выброс аденозина), также сказывается на активности ЩК [19].

Функционирование ЩК имеет важное значение для клеточной коммуникации. Цитоплазматический pH, Ca^{2+}, мембранный потенциал, онкогены, нуклеотиды, гормоны, нейротрансмиттеры, липиды, факторы роста и многие экзогенные химические вещества могут регулировать эффективность соединения на разных уровнях, в том числе и транскрипционном, что достигается различными механизмами [29–32].

Роль щелевых контактов в гомо- и гетероклеточных взаимодействиях

Среди различных видов межклеточной коммуникации ЩК являются одними из самых высокотехнологичных по структуре и участвуют в регулировании тканевого гомеостаза как при физиологических, так и при патологических условиях [33–35]. Как уже упоминалось, это единственный вид взаимодействия, который позволяет проводить непосредственный обмен цитоплазматических компонентов между клетками [36]. Коннексиновые каналы образуют поры, через которые переносятся небольшие молекулы для синхронизации внутриклеточной среды с соседними клетками. Более 35000 молекул могут теоретически

проходить через такие каналы [37]. В частности, перенос внутриклеточных вторичных мессенджеров, включая цАМФ, Ca^{2+} и инозитолтрифосфат, может способствовать регуляции клеточных функций [38]. Было высказано предположение, что межклеточный транспорт Ca^{2+} и высвобождение АТФ участвуют в воспалении, но сигнальные медиаторы, которые проходят через ЩК и активируют воспаление, остаются неидентифицированными. Недавние исследования показали, что некоторые небольшие некодирующие РНК, такие как микроРНК и малые интерферирующие РНК, могут транспортироваться через коннексиновые каналы [39–41].

Эндотелиальные клетки (ЭК) формируют внутреннюю выстилку кровеносных сосудов, обеспечивая двунаправленную избирательную проницаемость для компонентов крови и тканевой жидкости. Эндотелиальный монослой не только участвует в обеспечении физиологического гомеостаза сосудистой сети, но и играет важную роль в регуляции свертывания крови, воспалении, адгезии и экстравазации лейкоцитов и ангиогенезе [42, 43]. ЭК преимущественно экспрессируют *Cx37*, *Cx40* и *Cx43* [44]. Кроме того *in vivo*, с помощью иммуногистохимического анализа было продемонстрированно наличие экспрессии Cx32 в ЭК из вены крысы [45]. Молекулярно-генетические исследования указывают на участие коннексинов в поддержании барьерной функции эндотелия. Мыши с двойным нокаутом по *Cx37* и *Cx40* умирали в перинатальном периоде и имели выраженные аномалии сосудов, а также очаги массивного кровотечения в желудочно-кишечном тракте, легких и других тканях [46]. В то же время одиночный нокаут по гену *Cx37* или *Cx40* не вызывал таких последствий, вероятно, в силу функционального замещения одного типа коннексина другим [47]. Стоит отметить, что характер экспрессии этих белков зависит от типа сосудов. Cx37 и Cx40 коэкспрессируются в ЭК непораженных артерий, тогда как Cx43 характерно наблюдается в ЭК микроциркуляторного русла и в точках ветвления артерий, подверженных турбулентному кровотоку [47, 48].

ЩК позволяют эндотелиальному монослою осуществлять координированные реакции, запускаемые вторичными посредниками, способствуют быстрому распространению изменений трансмембранного потенциала вдоль эндотелиального пласта. Как указывалось ранее, ионы и малые молекулы могут перемещаться непосредственно через ЩК [49]. Коннексоны двух соседних ЭК формируют гидрофильный канал, через который проходят небольшие сигнальные молекулы, такие как Ca^{2+}, инозитолтрифосфат и др. Низкое электрическое сопротивление этих каналов способствует распространению электрических токов вдоль клеток. Электрические токи позволяют быстрее передавать сигналы, чем это может быть достигнуто с помощью обмена малых молекул посредством диффузии [49].

Интересно, что изменения в экспрессии коннексинов и наличие ЩК в ЭК тесно связаны с активацией этих клеток при действии провоспалительных стимулов. Действительно, экспозиция ЭК вены пупочного канатика человека (HUVEC) с TNF-α приводила к снижению экспрессии *Cx32, Cx37* и *Cx40* через 4 ч и *Cx43* – через 24 ч [50]. И наоборот, изменение экспрессии коннексинов может влиять на функции ЭК в физиологических и патологических условиях [45].

Более десяти лет исследований позволили получить доказательства взаимосвязи между эндотелиальными ЩК, коннексинами и ангиогенезом. Установлено, что ЩК и составляющие их белки вносят вклад в такие важные этапы ангиогенеза, как миграция и пролиферация ЭК. Так, в моделях ангиогенеза *in vitro* продемонстрирована необходимость экспрессии эндотелиальных коннексинов для обеспечения ангиогенной активности ЭК. Нокдаун *Cx43* с использованием специфических микроРНК приводил к замедлению клеточной пролиферации и миграции ЭК аорты человека [51]. Снижение уровня Cx43 способствовало увеличению концентрации антиангиогенных факторов, таких как ингибитор урокиназы PAI-1 и VWF [52, 53]. Также было показано, что нокдаун *Cx37, Cx40* или *Cx43* с использованием малых интерферирующих РНК подавлял ангиогенез, включая ветвление и образование сосудистой сети в матригеле [54]. Такие исследования дают основания полагать, что эндотелиальные коннексины могут прямо и/или косвенно способствовать ангиогенезу посредством модификации функций ЭК. Хотя эти исследования представили обширные доказательства того, что экспрессия эндотелиальных коннексинов модулирует ангиогенез, специфическое влияние каждого Cx на процесс формирования новых сосудов остается неясным. Считается, что экспрессия любого эндотелиального Cx может модифицировать экспрессию других коннексинов [55]. Действительно, микроРНК *Cx43* индуцировали повышенную экспрессию как *Cx37*, так и *Cx40* в ЭК аорты. В HUVEC микроРНК *Cx43* не изменял экспрессию других *Cx*, тогда как микроРНК *Cx40* и микроРНК *Cx37* снижали экспрессию *Cx43* и *Cx40* соответственно [55].

Клетки стромального дифферона. Гетерогенная популяция стромальных предшественников и их дифференцированных потомков, представляющая стромальный дифферон, играет фундаментальную роль в обеспечении физиологии и регенерации тканей [56–58]. Среди основных функций малокоммитированных клеток стромального

дифферона наиболее востребованными считаются способность к длительному поддержанию некоммитированного статуса в локальных тканевых депо, мобилизации и миграции при действии соответствующих стимулов, мультилинейной дифференцировке и продукции паракринных медиаторов. Реализация функций этих клеток определяется как спецификой внеклеточного микроокружения, так и различными гомо- и гетероклеточными коммуникациями.

В настоящее время возможность гомоклеточного взаимодействия через ЩК продемонстрирована как для примитивных и коммитированных предшественников, так и дифференцированных стромальных клеток: МСК, периваскулярных клеток, фибробластов, ГМК, остеобластов и остеоцитов, хондробластов и хондроцитов [59].

Наиболее детально ЩК между клетками стромального дифферона исследованы в сосудистой стенке. Так, *A.C. Brisset et al.* [60] показали, что в стенке сосуда через ЩК взаимодействуют различные типы клеток, в том числе ГМК и менее коммитированные периваскулярные стромальные клетки.

В капиллярном русле стромальный компонент представлен малокоммитированными клетками, которые в связи с их положением в непосредственной близости к эндотелиальному монослою, называют периэндотелиальными, периваскулярными или перицитами. Пул перицитов – один из наиболее достоверных экспериментально подтвержденных источников МСК [61]. Перициты микроциркуляторного русла активно вовлечены в поддержание физиологического гомеостаза и ответ на повреждение различных тканей. Считается, что они вносят существенный вклад в обеспечение гемато-энцефалического барьера, как в центральной, так и в периферической нервной системе [62]. Это обеспечивается формированием этими клетками функционального синцития за счет высокоспециализированных межклеточных соединений, таких как ЩК. Кроме того, перициты играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса, в том числе и за счет коммуникации через ЩК [63]. Так, в работе *E. Ivanova et al.* [64] на тотальных препаратах сетчатки диабетических мышей было показано существенное снижение экспрессии Cx43, что сопровождалось нарушением вазоактивного ответа. Использование селективных ингибиторов ЩК показало, что блокада этих структур влияла на распространение вазомоторного стимула, но не инициацию ответа на него. Авторы предположили, что нарушение интегрированности Cx43-содержащих ЩК и снижение плотности перицитов могут вносить существенный вклад в развитие вазомоторного дефицита при диабете [64].

Многочисленные исследования как интактных сосудов *in vivo*, так и эксперименты *in vitro* показали наличие в ГМК четырех коннексиновых белков: Cx37, Cx40, Cx45 и наиболее представленного Cx43 [65]. Эти коннексины входят в состав многочисленных каналов ГМК-ГМК, формируя гомо- и гетеромерные структуры. Предполагается, что ЩК обеспечивают поддержание потенциала покоя, важного фактора реактивности гладких мышц [66]. Кроме того, с помощью таких контактов осуществляется быстрая передача электрического потенциала, обеспечивающая скоординированную работу гладких мышц как функционального синцития.

Присутствие коннексинов в ГМК продемонстрировано во всех участках сосудистого русла, причем они распределены неравномерно. Плотность специализированных коннексиновых бляшек, объединяющих десятки и сотни Cx каналов увеличивается к периферии сосудистой сети. Например, в брыжжейке крыс экспрессия Cx43 в артериолах третьего порядка выше, чем первого [67].

ЩК и входящие в их состав коннексины очень пластичные структуры. Количество и работоспособность каналов регулируется различного рода сигналами. Известно, что гипертензия может стимулировать экспрессию Cx43 и активность ЩК [67], тогда как гипоксия, напротив, вызывает разобщение этих соединений [67]. Фармакологические ингибиторы ЩК снижают сократительный ответ артерий различного калибра на вазоконстрикторы, такие как фенилэфрин, эндотелин-1, серотонин [68, 69].

Для еще одного типа дифференцированных стромальных клеток – хондроцитов, в хрящах суставов продемонстрирована экспрессия Cx43, Cx45, Cx32, Cx46. В поверхностных участках эти клетки с помощью отростков образуют функциональный синцитий для межклеточной коммуникации [70]. При культивировании такие хондроциты сохраняли способность формировать потенциал-зависимые ЩК [71]. В результате развития остеоартрита обнаружено существенное снижение регулярности коннексиновых структур, связанной со снижением их количества в поврежденных участках и повышением – в областях неповрежденного хряща [71].

Для МСК человека показана экспрессия Cx40, Cx43 и Cx45, которые формируют функциональные гомо- и гетероклеточные щелевые соединения [11]. Согласно имеющимся литературным данным, Cx43 и образуемые им ЩК вовлечены в регуляцию целого ряда биологических процессов, происходящих с МСК во время физиологического и репаративного моделирования. Исследования *in vitro* дали возможность проанализировать ЩК-опосредованные механизмы регуляции различных функций стромальных предшествен-

ников. Установлено, что высокая степень контактной коммуникации необходима для начала адипо- и остеоиндукции в МСК [72, 73]. Оверэкспрессия Cx43 также способствовала остеодифференцировке МСК, как при 2*D*-, так и 3*D*-культивировании [73]. В остеобластах показано увеличение экспрессии Cx43 при действии остеоиндукторов [74]. Блокирование ЩК в стромальных предшественниках приводило к замедлению минерализации матрикса [74] и снижению продукции хондрогенных компонентов [75]. Интересно, что в адиподифференцированных МСК коммуникация через ЩК снижалась [72]. Можно предположить, что такой способ контактов необходим на ранних этапах коммитирования, тогда как в дифференцированных стромальных клетках более востребованы другие механизмы межклеточных взаимодействий.

Известно, что ЩК играют важную роль в регуляции миграции различных клеток в области повреждения. Большая часть имеющихся на сегодняшний день данных получена в экспериментах с фибробластами. Было показано, что уровень экспрессии и фосфорилирования Cx43 в фибробластах снижался после нанесения раны, что приводило к увеличению пролиферации и миграции клеток как *in vivo* и *in vitro* [76]. Кроме того, было отмечено снижение уровня MCP-1 и увеличение продукции коллагенов I и III, MMP, VEGF, TGFβ [77]. Gap27-опосредованное подавление Cx43 вызывало снижение коммуникации через ЩК в фибробластах. Это приводило к стимуляции миграции и изменению профиля транскрипции генов, ассоциированных с репарацией тканей. Гены связанные с ремоделированием матрикса (*MMPs* и *TGF*-β1) и проангиогенный *VEGF-A* увеличивали экспрессию. Гены, молекулы которых ассоциированы с фиброзом, такие как проколлаген типа I, сократительные белки, были ингибированы. Эти изменения были опосредованы ERK1/2, GSK3α/β и TGF-β сигнальными путями и AP1, SP1 транскрипционными факторами [78]. Считается, что Cx43 может выступать в роли регулятора морфологии, полярности, образования отростков, подвижности и направленной миграции [79]. Все эти процессы связаны с интенсивной реорганизацией цитоскелета. Cx43 за счет своего цитоплазматического домена может выступать как адапторный белок для обеспечения нуклеации цитоскелет-ассоциированных белков, которые регулируют актиновый и тубулиновый комплексы. Подавление экспрессии *Cx43* приводит к нарушению способности клетки к направленной миграции [79].

Нарушение коммуникации через ЩК в сосудистой сети ассоциировано с риском развития таких осложнений, как дислипидемия и атеросклероз, артериальная гипертензия, аритмия, нефро- и ретинопатия, демиелинизирующие нейродегенеративные, кожные и другие заболевания, связанные с патологическим ангиогенезом [80]. Причем основное значение в генезе микроциркуляторных нарушений, согласно литературным данным, имеет Cx43, при этом негативную роль в патологических и восстановительных процессах может играть как снижение, так и увеличение экспрессии этого белка [81].

Cx43 играет центральную роль в реакции заживления ран [76, 82]. Было установлено, что в активно мигрирующих кератиноцитах на краях экспериментальной раны уровень *Cx43* снижен в первые 24–48 ч [83]. При нанесении на рану антисмыслового конструкта Cx43, миграция кератиноцитов дополнительно стимулировалась [76]. Напротив, при диабете наблюдали подавление миграции кератиноцитов после нанесения раны и увеличение продукции Cx43. Стимуляция миграции наблюдалась только после подавления экспрессии *Cx43* [84]. Cx43 был обнаружен в биопсиях девяти смешанных и двух диабетических язв нижних конечностей [85]. Предполагается, что аномальная экспрессия белка Cx43 может частично лежать в основе медленного заживления, наблюдаемого при диабетических язвах кожи. Следует отметить, что восстановление нормальной скорости миграции кератиноцитов при диабете может быть достигнуто путем применения антисмысловых *Cx43* кодонов, которое предотвращает аномальное повышение продукции Cx43 [84].

Неспособность фибробластов мигрировать в раневое ложе и формировать новую грануляционную ткань при заживлении хронических диабетических ран также является серьезной проблемой [86]. Сообщалось, что экспрессия *Cx43* в фибробластах краев ран человека и диабетической крысы была значительно повышена, также как и в интактной дерме диабетической крысы, где межклеточная коммуникация также была увеличена [84]. В фибробластах пациента с диабетом наблюдалось значительное 10-кратное повышение уровня белка Cx43, а также 6-кратное увеличение N-кадгерина по сравнению с неповрежденной кожей. У диабетических крыс обнаружено, что Cx43 повышался в интактных дермальных фибробластах прямо пропорционально уровню глюкозы в крови и увеличивался еще значительнее в ответ на повреждение кожи [84]. Сообщалось также, что фибробласты от диабетических пациентов имели повышенную коммуникацию через ЩК и замедленную пролиферацию [87]. В клетках раны здоровых пациентов экспрессия Cx43 снижена, что может быть навигатором для регулирования миграции клеток и заживления.

Как было сказано ранее, стромальные клетки, в том числе и МСК, способны к образованию не только гомоклеточных, но и гетероклеточных

ЩК. Установлено, что эффективность коммуникации через ЩК влияет на способность МСК поддерживать гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) [88]. Адгезия и поддержание некоммитированного состояния ГСК улучшались при увеличении степени контактной коммуникации между МСК, в том числе и за счет возрастания продукции функционально активного CXL12 [88]. За счет ЩК-коммуникации стромальных клеток различной степени коммитированности с ЭК формируется "информационная" сеть для поддержания синхронизации электрической, механической и метаболической активности, что имеет большое значение, как для ангиогенеза, так и для остеогенеза.

Взаимодействие эндотелиальных и стромальных клеток: вклад контактных механизмов. В настоящие время с помощью морфологических и молекулярно-биологических методов убедительно продемонстрировано наличие ЩК между разными типами клеток в микро- и макрососудистом русле *in situ* [89]. На основании этих наблюдений высказано предположение, что межклеточная коммуникация через ЩК между стромальными клетками и/или ЭК опосредует распространение вазомоторного сигнала вдоль артериальной стенки при локальной стимуляции [89]. Одним из выводов из такого предположения является то, что межклеточный перенос через ЩК может быть механизмом, с помощью которого, например, локально вызванные вазодилаторные ответы могут проводиться проксимально (т.е. выше от места стимуляции) в питающую артериолу, чтобы вызвать усиление кровотока в стимулированном сосуде и, таким образом, увеличить перфузию более дистального капиллярного русла [89]. *B.R. Duling* и *R.M. Berne* предположили, что такие вазомоторные реакции могут играть важную роль в локальном контроле тканевого кровотока, а коммуникация через гомо- и гетероклеточные ЩК является одним из механизмов координации локальных гемодинамических реакций [90].

Возможно, наиболее убедительные доказательства роли ЩК в физиологии и функционировании тканей человека, были получены в исследованиях, проведенных на изолированных сосудах из пещеристого тела [91]. В этих исследованиях обработка сосудов гептанолом вызывала существенное и легко обратимое снижение скорости и величины сокращений, опосредованных α1-адренергическими рецепторами, при отсутствии каких-либо обнаруживаемых нефункциональных эффектов. Авторы предположили, что в такой ткани с незначительной автономной иннервацией и способностью к ответу на электрическую стимуляцию, коммуникация через ЩК может быть основным механизмом обеспечения координации реакций релаксации и сокращения ГМК [91]. Приведенные данные показывают, что реакции сокращения/релаксации в изолированных сосудистых тканях модулируются, по крайней мере, частично межклеточной связью через ЩК.

В отличие от экспериментально подтвержденного участия ЩК в динамической координации вазомоторных сигналов в микроциркуляторном русле, участие этих структур в регуляции сосудистого тонуса в более крупных артериях не так очевидна. Предполагается, что в таких сосудах ЩК могут осуществлять интеграцию сигналов между нервными окончаниями, ЭК и ГМК. Возможно, что такой механизм имеет важное значение, для модуляции гомеостаза промежуточного медиального слоя артерий, особенно в сосудах с более чем несколькими слоями ГМК.

Доказательства метаболической связи между клетками сосудистой стенки *in situ* получены в экспериментах с использованием флуоресцентных красителей, специфически перетекающих из клетки в клетку только через ЩК. Гомо- и гетероклеточный перенос красителей после инъекции в артериолы щечного мешка хомячка блокировался с помощью ингибиторов ЩК, таких как гептанол. Причем в случае гетероклеточных контактов перенос был односторонним от ЭК к ГМК, что может иметь важные последствия для межклеточной сигнализации в стенке сосуда [92].

Значительный прогресс в исследовании ЩК в регуляции взаимодействия ЭК и стромальных клеток был достигнут, благодаря экспериментам *in vitro*.

ЭК, как основной компонент кровеносных сосудов, способны при культивировании образовывать трубчатые структуры, однако они не могут независимо формировать функциональную сосудистую сеть, поддерживающую кровоток [93]. Это требует участия других компонентов, включая поддержку периваскулярных клеток и внеклеточного матрикса. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что, по крайней мере, часть перицитов обладают свойствами МСК [61], а периэндотелиальная область сосудов является одним из основных локальных депо малокоммитированных стромальных предшественников. Взаимодействие ЭК и МСК играет важную роль в поддержании гомеостаза и ремоделировании сосудистой стенки. Взаиморегуляция этих клеток может происходить как паракринно, так и за счет прямых контактов, в том числе и через ЩК.

В одном из недавних исследований *D. Steiner et al.* [94] наблюдали увеличение пролиферации МСК, а также остеобластов при паракринном и прямом контактах с ЭК вены пупочного канатика человека (HUVEC). Было показано, что эффект HUVEC на пролиферацию МСК был гораздо более выражен, когда клетки взаимодействовали напрямую. Это позволило предположить, что гетеротипические клеточные контакты и/или вне-

клеточный матрикс, продуцируемый эндотелиальными клетками, обеспечивали дополнительный стимул для пролиферации МСК [94].

Согласно данным *J. Li et al.*, культивируемые HUVEC стимулировали функциональную, в том числе и ангиогенную активность МСК [95]. При этом более выраженные эффекты наблюдались при наличии прямых клеточных контактов. Была выявлена индукция синтеза IL-1β или IL-6 в МСК, вызванная непосредственно прямым контактом с HUVEC [95]. Эти два интерлейкина аутокринно активировали NF-kB сигнальный путь в МСК, что усиливало продукцию ангиогенных цитокинов этими клетками, а также увеличивало их коммитирование в гладкомышечном направлении.

Эти результаты индуцировали дополнительные исследования функциональной значимости гетеротипических клеточных контактов, в том числе и ЩК, образованных при взаимодействии МСК и HUVEC. Так *L. De Moor et al.* продемонстрировали, что HUVEC могут образовывать жизнеспособные и стабильные сфероиды при сокультивировании с МСК в соотношении 1 : 9 [96]. При увеличении доли ЭК агрегация ухудшалась, а при преобладании ЭК сфероиды не образовывались [97]. Равное соотношение ЭК/МСК при совместном культивировании являлось наилучшей комбинацией для индукции ангиогенеза [97].

Как уже упоминалось, высокоспециализированные контакты, возникающие при прямом взаимодействии клеток, играют важную роль в регуляции тканевого гомеостаза и ремоделировании тканей. Анализ механизмов, вовлеченных в реализацию прямых межклеточных коммуникаций между ЭК и клетками стромального дифферона, показал возможность образования гетороклеточной сети за счет ЩК [98]. Так, было продемонстрировано, что секретирование растворимых факторов, таких как VEGF, зависит от коммуникации через ЩК [99]. Кроме того, оказалось, что ЩК могут участвовать и в таком феномене, как перенос митохондрий. В последнее десятилетие наблюдается увеличение исследований, в которых транспорт митохондрий между клетками рассматривается как один из новых механизмов, посредством которого МСК могут участвовать в восстановлении поврежденных клеток. Показано, что в митохондриальный перенос вовлечены различные пути, которые включают формирование туннельных нанотрубок (TNT), образование микровезикул, слияние клеток и другие способы переноса, в том числе и ЩК. В модели острого повреждения легких у мышей *in vivo* было установлено, что перенос митохондрий в основном опосредовался формированием TNT и микровезикул, но при этом также наблюдалось и повышение экспрессии *Cx43* [100]. *K.A. Sinclair et al.* охарактеризовали и сравнили различные способы переноса митохондрий от разных типов МСК к эпителиальным клеткам бронхов [101]. Полное прекращение митохондриального переноса наблюдалось путем блокирования образования TNT цитохалазином B и ингибирования микровезикул диназором [101]. При ингибировании Cx43, также наблюдалось заметное, хоть и неполное ослабление митохондриального переноса [101].

Взаимодействие ЭК и стромальных клеток не ограничивается только сосудистым руслом. Известно, что ЭК сосудов могут быть участниками сложной коммуникационной сети, возникающей в результате взаимодействий между остеобластами и другими типами клеток, присутствующими в костном микроокружении, что определяет гомеостаз и ремоделирование костной ткани [102, 103].

При изучении гетероклеточных ЭК-МСК сокультур было обнаружено, что происходит не только формирование стабильных капиллярных сетей, но и образование остеогенных структур, свидетельствующих о ЭК-индуцированном остеогенном коммитировании МСК [97, 104]. В исследовании *F. Villars et al.* показано, что остеогенная дифференцировка МСК значительно усиливалась, когда МСК и HUVEC находились в прямом контакте, что подтверждалось увеличением экспрессии маркеров остеобластической дифференцировки щелочной фосфатазы и коллагена I типа [105]. Поскольку между стромальными клетками из костного мозга и ЭК при контактном сокультивировании формировались ЩК, это позволило предположить участие ЩК в ЭК-индуцированном остеокоммитировании. Также было показано, что ингибирование Cx43 в монокультуре МСК значительно снижало экспрессию *Runx2* [105]. В исследовании *B. Guillotin et al.*, при кратковременном взаимодействии МСК и HUVECs в течение 48 ч для стимуляции активности щелочной фосфатазы был необходим синтез Cx43 [106]. А *D.P.E. Herzog et al.* установили, что остеогенная дифференцировка остеобластов стимулировалась через формирование Cx43-ЩК [107]. Было высказано предположение, что этот эффект может быть связан с повышением транскрипции *VEGF-A* [107]. В этой же работе была продемонстрирована корреляция между коммуникацией через ЩК и экспресией *VEGF-A* и *CXCL19*, продукты которых участвуют в усилении остеогенного коммитирования стромальных предшественников [107].

Функциональное ингибирование ЩК 18α-глицирретиновой кислотой или путем подавления синтеза Cx43 олигодезоксирибонуклеотидом ослабляло влияние HUVEC на остеогенную дифференцировку МСК [108]. Было сделано предположение, что трансмембранные Cx43 необходимы для стимуляции транскрипции *ALP* [108]. Однако в исследовании *B. Guillotin et al.* выявлено сниже-

ние содержания Cx43 с одновременным увеличением экспрессии *ALP* в сокультуре HUVEC с остеопрогениторными клетками [106]. Эти результаты противоречат гипотезе о роли Cx43 в экспрессии маркеров остеобластов. В связи с этим авторы предположили, что снижение содержания белка Cx43 в остеобластах, в результате сокультивирования с ЭК, может не влиять на эффективность стимуляции *ALP*, благодаря увеличению активности коммуникации через ЩК [108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие стромальных и эндотелиальных клеток лежит в основе тканевого гомеостаза различных тканей и органов. Как свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные, приведенные в настоящей работе, высокоспециализированные межклеточные соединения – ЩК, обеспечивают формирование гомоклеточных функциональных синцитиев. В таких надклеточных кооперациях клетки стромального дифферона, такие как перциты и ГМК, а также ЭК скоординировано отвечают на внешние стимулы. Кроме того, между этими клетками возможно создание и гетероклеточных кооперации. Такие взаимодействия особенно востребованы для проведения сигналов, регулирующих сокращение сосудистой стенки. Прямые гомо- и гетероклеточные связи через межклеточные каналы играют важную роль, как в физиологических, так и в патологических процессах. Высокий уровень коммуникации через ЩК необходим для остеодифференцировки МСК. Формирующиеся при этом ранние остеопрогениторные клетки обладают более высокой стромальной активностью, поддерживая некоммитированные ГСК. Блокирование ЩК приводит к замедлению пролиферации и миграции клеток, что может негативно отражаться на тканевом гомеостазе, в частности, заживлении ран.

В настоящее время все больший интерес вызывает метаболическая кооперация клеток через ЩК. Контроль такого рода взаимодействий востребован в области сердечно-сосудистых заболеваний, ремоделирования тканей, воспаления, доброкачественных и злокачественных новообразований и др. Можно предположить, что блокировка ЩК между ЭК и стромальными клетками во время ранней ишемии может предотвратить расширение ишемической зоны, а контроль открытия/закрытия канала – помочь контролировать сосудистую функцию, что, возможно, будет играть важную роль в предотвращении спазма сосудов. Кроме того, поскольку недавно было показано, что ЩК играют роль в воспалительных реакциях, можно предположить возможность модуляции этого процесса через регуляцию ЩК.

Без сомнения, эффективность коммуникации через ЩК определяется не только участвующими в них клетками, но и локальным микроокружением. Уровень O_2 представляет один из наиболее значимых факторов, определяющих тканевой гомеостаз. На данный момент нет данных о связи между уровнем O_2 и гетероклеточными коммуникациями ЭК и клеток стромального дифферона. Кроме того, практически отсутствует информация о роли воспалительных медиаторов в регуляции таких ЩК. Особый интерес представляет пока малоизученная область, связанная с эффектами внеклеточного матрикса на активность ЩК. Дальнейшие исследования, направленные на изучение аспектов, определяющих вклад факторов микроокружения в регуляцию гетероклеточной коммуникации через ЩК, необходимы для более глубокого понимания роли клеточных кооперации в поддержании физиологического гомеостаза. Кроме того, такие данные будут востребованы для разработки эффективных моделей *in vitro* для скрининга лекарственных препаратов и совершенствования подходов в тканевой инженерии и регенеративной медицине для предотвращения патологических изменений, связанных с ангиогенезом, и улучшения эффектов заместительной клеточной терапии.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00075 и при поддержке Гранта Президента РФ МК-808.2020.4

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Крутовских В.А.* Роль нарушений межклеточных щелевых контактов в генезе рака и других петологических состояний // Архив патологии. 2000. Т. 61. № 1. С. 3.
Krutovskikh V.A. Role of intercellular gap junction contacts in genesis of cancer and other pathological conditions // Arkh. Patol. 2000. V. 62. № 1. P. 3.
2. *Kumar N.M., Gilula N.B.* The gap junction communication channel // Cell. 1996. V. 84. № 3. P. 381.
3. *Willecke K., Eiberger J., Degen J. et al.* Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome // Biol. Chem. 2002. V. 383. № 5. P. 725.
4. *Caplan A.I., Bruder S.P.* Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century // Trends Mol. Med. 2001. V. 7. № 6. P. 259.
5. *Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А. и др.* Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей // Acta Naturae. 2011. Т. 3. № 4. С. 32.
Kalinina N.I., Sysoeva V.Y., Rubina K.A. et al. Mesenchymal stem cells in tissue growth and repair // Acta Naturae. 2011. V. 3. № 4. P. 30.
6. *Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Сахно Л.В. и др.* Влияние секреторных факторов эндотелиальных

клеток на пролиферативную и миграционную способность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека // Фундаментальные исследования. 2014. Т. 2. № 4. С. 296.

7. *Goodenough D.A., Paul D.L.* Beyond the gap: functions of unpaired connexon channels // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003. V. 4. № 4. P. 285.
8. *Cottrell G.T., Burt J.M.* Functional consequences of heterogeneous gap junction channel formation and its influence in health and disease // Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes. 2005. V. 1711. № 2. P. 126.
9. *Valiunas V., Doronin S., Valiuniene L. et al.* Human mesenchymal stem cells make cardiac connexins and form functional gap junctions // J. Physiol. 2004. V. 555. № 3. P. 617.
10. *Batra N., Kar R., Jiang J.X.* Gap junctions and hemichannels in signal transmission, function and development of bone // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2012. V. 1818. № 8. P. 1909.
11. *Genet N., Bhatt N., Bourdieu A. et al.* Multifaceted roles of connexin 43 in stem cell niches // Curr. Stem Cell Rep. 2018. V. 4. № 1. P. 1.
12. *Wang D.G., Zhang F.X., Chen M.L. et al.* Cx43 in mesenchymal stem cells promotes angiogenesis of the infarcted heart independent of gap junctions // Mol. Med. Rep. 2014. V. 9. № 4. P. 1095.
13. *Li K., Chi Y., Gao K. et al.* Connexin43 hemichannel-mediated regulation of connexin43 // PLoS One. 2013. V. 8. № 2. P. e58057.
14. *Kameritsch P., Pogoda K., Pohl U.* Channel-independent influence of connexin 43 on cell migration // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2012. V. 1818. № 8. P. 1993.
15. *Stains J. P., Civitelli R.* Gap junctions in skeletal development and function // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2005. V. 1719. № 1–2. P. 69.
16. *Eugenin E.A., Basilio D., Sáez J.C. et al.* The role of gap junction channels during physiologic and pathologic conditions of the human central nervous system // J. Neuroimmune Pharmacol. 2012. V. 7. № 3. P. 499.
17. *Plotkin L.I.* Connexin 43 hemichannels and intracellular signaling in bone cells // Front. Physiol. 2014. V. 5. P. 131.
18. *Defranco B.H., Nickel B.M., Baty C.J. et al.* Migrating cells retain gap junction plaque structure and function // Cell Commun. Adhes. 2008. V. 15. № 3. P. 273.
19. *Goodenough D.A., Paul D.L.* Gap junctions // Cold Spring Harbor Perspect. Biol. 2009. V. 1. № 1. P. a002576.
20. *Huang S.L., Hsu M.K., Chan C.C.* Effects of submicrometer particle compositions on cytokine production and lipid peroxidation of human bronchial epithelial cells // Environ. Health Perspect. 2003. V. 111. № 4. P. 478.
21. *Fernandez-Cobo M., Gingalewski C., Drujan D. et al.* Downregulation of connexin 43 gene expression in rat heart during inflammation. The role of tumour necrosis factor // Cytokine. 1999. V. 11. № 3. P. 216.
22. *Zvalova D., Cordier J., Mesnil M. et al.* p38/SAPK2 controls gap junction closure in astrocytes // Glia. 2004. V. 46. № 3. P. 323.
23. *Hossain M.Z., Boynton A.L.* Regulation of Cx43 gap junctions: the gatekeeper and the password // Sci. STKE. 2000. V. 2000. № 54. P. pe1.
24. *Lampe P.D., TenBroek E.M., Burt J.M. et al.* Phosphorylation of connexin43 on serine368 by protein kinase C regulates gap junctional communication // J. Cell Biol. 2000. V. 149. № 7. P. 1503.
25. *Le A.C.N., Musil L.S.* A novel role for FGF and extracellular signal–regulated kinase in gap junction–mediated intercellular communication in the lens // J. Cell Biol. 2001. V. 154. № 1. P. 197.
26. *Schweitzer J.S., Wang H., Xiong Z.Q. et al.* pH Sensitivity of non-synaptic field bursts in the dentate gyrus // J. Neurophysiol. 2000. V. 84. № 2. P. 927.
27. *González-Nieto D., Gómez-Hernández J.M., Larrosa B. et al.* Regulation of neuronal connexin-36 channels by pH // Proc. Natl Acad. Sci. 2008. V. 105. № 44. P. 17169.
28. *Connors B.W., Long M.A.* Electrical synapses in the mammalian brain // Annu. Rev. Neurosci. 2004. V. 27. P. 393.
29. *Rimkute L., Kraujalis T., Snipas M. et al.* Modulation of connexin-36 gap junction channels by intracellular pH and magnesium ions // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 362.
30. *Abed A., Toubas J., Kavvadas P. et al.* Targeting connexin 43 protects against the progression of experimental chronic kidney disease in mice // Kidney Int. 2014. V. 86. № 4. P. 768.
31. *Tsang H., Leiper J., Lao K.H. et al.* Role of asymmetric methylarginine and connexin 43 in the regulation of pulmonary endothelial function // Pulm. Circ. 2013. V. 3. № 3. P. 675.
32. *Lu W.H., Hsieh K.S., Lu P.J. et al.* Different impacts of α-and β-blockers in neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in rat // Anesthesiology: J. Am. Soc. Anesthesiol. 2014. V. 120. № 5. P. 1192.
33. *Leybaert L., Lampe P.D., Dhein S. et al.* Connexins in cardiovascular and neurovascular health and disease: pharmacological implications // Pharmacol. Rev. 2017. V. 69. № 4. P. 396.
34. *Aasen T.* Connexins: junctional and non-junctional modulators of proliferation // Cell Tissue Res. 2015. V. 360. № 3. P. 685.
35. *Vinken M.* Introduction: connexins, pannexins and their channels as gatekeepers of organ physiology // Cell. Mol. Life Sci. 2015. V. 72. № 15. P. 2775.
36. *Aasen T., Johnstone S., Vidal-Brime L. et al.* Connexins: synthesis, post-translational modifications, and trafficking in health and disease // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 5. P. 1296.
37. *Esseltine J.L., Laird D.W.* Next-generation connexin and pannexin cell biology // Trends Cell Biol. 2016. V. 26. № 12. P. 944.
38. *Hernandez V.H., Bortolozzi M., Pertegato V. et al.* Unitary permeability of gap junction channels to second messengers measured by FRET microscopy // Nat. Methods. 2007. V. 4. № 4. P. 353.
39. *Hong X., Sin W.C., Harris A.L. et al.* Gap junctions modulate glioma invasion by direct transfer of microRNA // Oncotarget. 2015. V. 6. № 17. P. 15566.

40. *Lemcke H., Steinhoff G., David R.* Gap junctional shuttling of miRNA—A novel pathway of intercellular gene regulation and its prospects in clinical application // Cell. Signal. 2015. V. 27. № 12. P. 2506.

41. *Brink P.R., Valiunas V., Gordon C. et al.* Can gap junctions deliver? // Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes. 2012. V. 1818. № 8. P. 2076.

42. *Godo S., Shimokawa H.* Endothelial functions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017. V. 37. № 9. P. e108.

43. *Reglero-Real N., Marcos-Ramiro B., Millán J.* Endothelial membrane reorganization during leukocyte extravasation // Cell. Mol. Life Sci. 2012. V. 69. № 18. P. 3079.

44. *Larson D.M., Haudenschild C.C., Beyer E.C.* Gap junction messenger RNA expression by vascular wall cells // Circ Res. 1990. V. 66. № 4. P. 1074.

45. *Okamoto T., Akiyama M., Takeda M. et al.* Connexin32 is expressed in vascular endothelial cells and participates in gap-junction intercellular communication // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. V. 382. P. 264.

46. *Simon A.M., McWhorter A.R.* Vascular abnormalities in mice lacking the endothelial gap junction proteins connexin37 and connexin40 // Dev. Biol. 2002. V. 251. № 2. P. 206.

47. *Inai T., Shibata Y.* Heterogeneous expression of endothelial connexin (Cx) 37, Cx40, and Cx43 in rat large veins // Anat. Sci. Int. 2009. V. 84. № 3. P. 237.

48. *Ebong E.E., Kim S., DePaola N.* Flow regulates intercellular communication in HAEC by assembling functional Cx40 and Cx37 gap junctional channels // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. V. 290. № 5. P. H2015.

49. *Аппукуттан Ш., Манчанда Р.* Независимость скорости распространения потенциала действия от взаимосвязи между трансконтактной разностью потенциалов и подтипом щелевого контакта // Сибирский научный медицинский журнал. 2016. Т. 36. № 1. С. 80.
Appukuttan S., Manchanda R. Independence of AP propagation velocity to transjunctional voltage dependence of gap junctional coupling / 2015 International Conference on Biomedical Engineering and Computational Technologies (SIBIRCON). 28–30 Oct. 2015. P. 160.

50. *van Rijen H.V.M., van Kempen M.J., Postma S. et al.* Tumour necrosis factor α alters the expression of connexin43, connexin40, and connexin37, in human umbilical vein endothelial cells // Cytokine. 1998. V. 10. № 4. P. 258.

51. *Wang H.H., Kung C.I., Tseng Y.Y. et al.* Activation of endothelial cells to pathological status by down-regulation of connexin43 // Cardiovasc. Res. 2008. V. 79. № 3. P. 509.

52. *Bacharach E., Itin A., Keshet E.* In vivo patterns of expression of urokinase and its inhibitor PAI-1 suggest a concerted role in regulating physiological angiogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. 1992. V. 89. № 22. P. 10686.

53. *Xu H., Cao Y., Yang X. et al.* ADAMTS13 controls vascular remodeling by modifying VWF reactivity during stroke recovery // Blood. 2017. V. 130. № 1. P. 11.

54. *Gärtner C., Ziegelhöffer B., Kostelka M. et al.* Knockdown of endothelial connexins impairs angiogenesis // Pharmacol. Res. 2012. V. 65. № 3. P. 347.

55. *Kizana E., Cingolani E., Marban E.* Non-cell-autonomous effects of vector-expressed regulatory RNAs in mammalian heart cells // Gene Therapy. 2009. V. 16. № 9. P. 1163.

56. *Буравкова Л.Б., Андреева Е.Р., Григорьев А.И.* Роль кислорода как физиологического фактора в проявлении функциональных свойств мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 4. С. 121.
Buravkova L.B., Andreeva E.R., Grigoriev A.I. The impact of oxygen in physiological regulation of human multipotent mesenchymal cell functions // Human Physiology. 2012. V. 38. № 4. P. 444.

57. *Murphy M.B., Moncivais K., Caplan A.I.* Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine // Exp. Mol. Med. 2013. V. 45. № 11. P. e54.

58. *Caplan A.I.* Mesenchymal stem cells in regenerative medicine / Principles of regenerative medicine. English: Academic Press, 2019. P. 219.

59. *Kikuchi-Taura A., Okinaka Y., Takeuchi Y. et al.* Bone Marrow Mononuclear Cells Activate Angiogenesis via Gap Junction–Mediated Cell-Cell Interaction // Stroke. 2020. V. 51. № 4. P. 1279.

60. *Brisset A.C., Isakson B.E., Kwak B.R.* Connexins in vascular physiology and pathology // Antioxid. Redox Signal. 2009. V. 11. № 2. P. 267.

61. *Caplan A.I.* All MSCs are pericytes? // Cell Stem Cell. 2008. V. 3. № 3. P. 229.

62. *Rönnbäck C., Hansson E.* Gap junction coupled cells, barriers and systemic inflammation // Int. J. Open Access Ophthalmol. 2017. V. 2. № 1. P. 7.

63. *Peppiatt C.M., Howarth C., Mobbs P. et al.* Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes // Nature. 2006. V. 443. № 7112. P. 700.

64. *Ivanova E., Kovacs-Oller T., Sagdullaev B.T.* Vascular pericyte impairment and connexin43 gap junction deficit contribute to vasomotor decline in diabetic retinopathy // J. Neurosci. 2017. V. 37. № 32. P. 7580.

65. *He D.S., Jiang J.X., Taffet S.M. et al.* Formation of heteromeric gap junction channels by connexins 40 and 43 in vascular smooth muscle cells // Proc. Natl. Acad. Sci. 1999. V. 96. № 11. P. 6495.

66. *Andreeva E.R., Serebryakov V.N., Orekhov A.N.* Gap junctional communication in primary culture of cells derived from human aortic intima // Tissue Cell. 1995. V. 27. № 5. P. 591.

67. *Wang L.J., Liu W.D., Zhang L. et al.* Enhanced expression of Cx43 and gap junction communication in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats // Mol. Med. Rep. 2016. V. 14. № 5. P. 4083.

68. *Gairhe S., Bauer N.N., Gebb S.A. et al.* Serotonin passes through myoendothelial gap junctions to promote pulmonary arterial smooth muscle cell differentiation // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2012. V. 303. № 9. P. L767.

69. *Gao Y., Chen T., Raj J.U.* Endothelial and smooth muscle cell interactions in the pathobiology of pulmo-

nary hypertension // Am. J. Res. Cell Mol. Biol. 2016. V. 54. № 4. P. 451.

70. *Skiöldebrand E., Thorfve A., Björklund U. et al.* Biochemical alterations in inflammatory reactive chondrocytes: evidence for intercellular network communication // Heliyon. 2018. V. 4. № 1. P. e00525.
71. *Mayan M.D., ago-Fuentes R., Carpintero-Fernandez P. et al.* Articular chondrocyte network mediated by gap junctions: role in metabolic cartilage homeostasis // Ann. Rheum. Dis. 2015. V. 74. № 1. P. 275.
72. *Wiesner M., Berberich O., Hoefner C. et al.* Gap junctional intercellular communication in adipose-derived stromal/stem cells is cell density-dependent and positively impacts adipogenic differentiation // J. Cell. Physiol. 2018. V. 233. № 4. P. 3315.
73. *Lin F., Zheng G.Z., Chang B.O. et al.* Connexin 43 modulates osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through GSK-3beta/beta-catenin signaling pathways // Cell. Physiol. Biochem. 2018. V. 47. № 1. P. 161.
74. *Talbot J., Brion R., Lamora A. et al.* Connexin43 intercellular communication drives the early differentiation of human bone marrow stromal cells into osteoblasts // J. Cell. Physiol. 2018. V. 233. № 2. P. 946.
75. *Zhang C., Li Y., Chen J. et al.* Bone marrow stromal cells upregulate expression of bone morphogenetic proteins 2 and 4, gap junction protein connexin-43 and synaptophysin after stroke in rats // Neuroscience. 2006. V. 141. № 2. P. 687.
76. *Mori R., Power K.T., Wang C.M. et al.* Acute downregulation of connexin43 at wound sites leads to a reduced inflammatory response, enhanced keratinocyte proliferation and wound fibroblast migration // J. Cell Sci. 2006. V. 119. № 24. P. 5193.
77. *Zhang X.F., Cui X.* Connexin 43: key roles in the skin // Biomed. Rep. 2017. V. 6. № 6. P. 605.
78. *Tarzemany R., Jiang G., Larjava H., Häkkinen L.* Expression and function of connexin 43 in human gingival wound healing and fibroblasts // PLoS One. 2015. V. 10. № 1. P. e0115524.
79. *Matsuuchi L., Naus C.C.* Gap junction proteins on the move: connexins, the cytoskeleton and migration // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2013. V. 1828. № 1. P. 94.
80. *Hesketh G.G., Van Eyk J.E., Tomaselli G.F.* Mechanisms of gap junction traffic in health and disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009. V. 54. № 4. P. 263.
81. *Boengler K., Schulz R.* Connexin 43 and mitochondria in cardiovascular health and disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. V. 982. P. 227.
82. *Wright C.S., Van Steensel M.A., Hodgins M.B., Martin P.E.* Connexin mimetic peptides improve cell migration rates of human epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro // Wound Repair Regen. 2009. V. 17. № 2. P. 240.
83. *Coutinho P., Qiu C., Frank S., Tamber K. et al.* Dynamic changes in connexin expression correlate with key events in the wound healing process // Cell Biol. Int. 2003. V. 27. № 7. P. 525.
84. *Wang M., Berthoud V.M., Beyer E.C.* Connexin43 increases the sensitivity of prostate cancer cells to TNFα-induced apoptosis // J. Cell Sci. 2007. V. 120. № 2. P. 320.
85. *Brandner J.M., Houdek P., Hüsing B. et al.* Connexins 26, 30, and 43: differences among spontaneous, chronic, and accelerated human wound healing // J. Invest. Dermatol. 2004. V. 122. № 5. P. 1310.
86. *Mustoe T.* Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy // Am. J. Surg. 2004. V. 187. № 5. P. S65.
87. *Abdullah K.M., Luthra G., Bilski J.J. et al.* Cell-to-cell communication and expression of gap junctional proteins in human diabetic and nondiabetic skin fibroblasts // Endocrine. 1999. V. 10. № 1. P. 35.
88. *Schajnovitz A., Itkin T., D'Uva G. et al.* CXCL12 secretion by bone marrow stromal cells is dependent on cell contact and mediated by connexin-43 and connexin-45 gap junctions // Nat. Immunol. 2011. V. 12. № 5. P. 391.
89. *Dhein S.* Gap junction channels in the cardiovascular system: pharmacological and physiological modulation // Trends Pharmacol. Sci. 1998. V. 19. № 6. P. 229.
90. *Duling B.R., Berne R.M.* Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension: a possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow // Circ. Res. 1970. V. 27. № 5. P. 669.
91. *Christ G.J.* Modulation of α1-adrenergic contractility in isolated vascular tissues by heptanol: a functional demonstration of the potential importance of intercellular communication to vascular response generation // Life Sci. 1995. V. 56. № 10. P. 709.
92. *Little T.L., Xia J., Duling B.R.* Dye tracers define differential endothelial and smooth muscle coupling patterns within the arteriolar wall // Circ. Res. 1995. V. 76. № 3. P. 498.
93. *Mariotti M., Maier J.A.M.* Angiogenesis: an overview / New frontiers in angiogenesis. Springer. Dordrecht, 2006. P. 1.
94. *Steiner D., Lampert F., Stark G.B. et al.* Effects of endothelial cells on proliferation and survival of human mesenchymal stem cells and primary osteoblasts // J. Orthop. Res. 2012. V. 30. № 10. P. 1682.
95. *Li J., Lampert F., Stark G.B., Finkenzeller G.* Transcriptional profiling reveals crosstalk between mesenchymal stem cells and endothelial cells promoting prevascularization by reciprocal mechanisms // Stem Cells Dev. 2015. V. 24. № 5. P. 610.
96. *De Moor L., Merovci I., Baetens S. et al.* High-throughput fabrication of vascularized spheroids for bioprinting // Biofabrication. 2018. V. 10. № 3. P. 035009.
97. *Ma J., van den Beucken J.J., Yang F. et al.* Coculture of osteoblasts and endothelial cells: optimization of culture medium and cell ratio // Tissue Eng. Part C Methods. 2011. V. 17. № 3. P. 349.
98. *Villars F., Guillotin B., Amedee T. et al.* Effect of HUVEC on human osteoprogenitor cell differentiation needs heterotypic gap junction communication // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002. V. 282. № 4. P. C775.
99. *Grellier M., Bordenave L., Amedee J.* Cell-to-cell communication between osteogenic and endothelial lin-

eages: implications for tissue engineering // Trends Biotechnol. 2009. V. 27. № 10. P. 562.

100. *Islam M.N., Das S.R., Emin M.T. et al.* Mitochondrial transfer from bone-marrow–derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury // Nat. Med. 2012. V. 18. № 5. P. 759.

101. *Sinclair K.A., Yerkovich S.T., Hopkins P.M.A., Chambers D.C.* Characterization of intercellular communication and mitochondrial donation by mesenchymal stromal cells derived from the human lung // Stem Cell Res. Ther. 2016. V. 7. № 1. P. 91.

102. *Zhang J., Niu C., Ye L. et al.* Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size // Nature. 2003. V. 425. № 6960. P. 836.

103. *Calvi L.M., Adams G.B., Weibrecht K.W. et al.* Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche // Nature. 2003. V. 425. № 6960. P. 841.

104. *Correia C., Grayson W.L., Park M. et al.* In vitro model of vascularized bone: synergizing vascular development and osteogenesis // PloS One. 2011. V. 6. № 12. P. e28352.

105. *Villars F., Guillotin B., Amedee T. et al.* Effect of HUVEC on human osteoprogenitor cell differentiation needs heterotypic gap junction communication // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002. V. 282. № 4. P. C775.

106. *Guillotin B., Bareille R., Bourget C. et al.* Interaction between human umbilical vein endothelial cells and human osteoprogenitors triggers pleiotropic effect that may support osteoblastic function // Bone. 2008. V. 42. № 6. P. 1080.

107. *Herzog D.P.E., Dohle E., Bischoff I., Kirkpatrick C.J.* Cell communication in a coculture system consisting of outgrowth endothelial cells and primary osteoblasts // Biomed Res. Int. 2014. V. 2014. P. 320123.

108. *Villars F., Guillotin B., Amedee T. et al.* Effect of HUVEC on human osteoprogenitor cell differentiation needs heterotypic gap junction communication // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002. V. 282. № 4. P. C775.

The Role of Gap Junctions in Endothelial-Stromal Cell Interactions

M. I. Ezdakova[a], D. K. Matveeva[a], S. V. Buravkov[b], E. R. Andreeva[a, *]

[a] *Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

[b] *Moscow State University, Moscow, Russia*

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

Gap junctions are one of the most highly specialized intercellular communications, providing not only electrical coupling, but also metabolic cooperation between cells due to the direct exchange of cytoplasmic components. Interaction of the endothelial and stromal cells through gap junctions makes a significant contribution to the control of the state of the vascular wall, as well as to the regulation of homeostasis of other tissues both under physiological and pathological conditions. This review presents modern data on homocellular gap junctions in endothelial cells and stromal progenitors of different commitment, as well as the role of heterocellular communication in the interplay of these cellular types.

Keywords: stromal lineage cells, endothelial cells, intercellular communication, gap junctions.