

СОДЕРЖАНИЕ

Том 47, номер 5, 2021

Сентябрь–Октябрь

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

Является ли транзиторный лево-правосторонний антагонизм архаичным признаком незрелости нервной системы?

Ч. Ньюкиктъен, В. ван Грюнсвен, Э. Остербос, Э. Нуйц 5

Исследование когерентности ЭЭГ у детей с расстройствами аутистического спектра: неоднородность группы

Е. А. Луцкина, В. С. Луцкин, В. Б. Стрелец 17

Решение образных креативных задач изменяет фоновую ЭЭГ покоя у пожилых людей (пилотное исследование)

Е. Ю. Приводнова, Н. В. Вольф 28

Функциональная асимметрия при различении направления движения звуковых стимулов в условиях дихотической стимуляции

В. В. Семенова, Е. А. Петропавловская, Л. Б. Шестопалова, С. Ф. Вайтулевич 37

Контрастная чувствительность зрительной системы и когнитивные функции при шизофрении и депрессии

И. И. Шошина, Ю. В. Мухитова, И. А. Трегубенко, С. В. Пронин, Е. Р. Исаева 48

Математическая модель регуляции показателей микрокровотока в сосудах симметричных областей парных органов человека

Л. В. Мезенцева 61

Индивидуально-типологические особенности реактивности ЭЭГ-ритмов, сердечно-сосудистой системы и уровня лактоферрина в условиях общего воздушного охлаждения человека

Е. В. Кривоногова, О. В. Кривоногова, Л. В. Поскотинова 67

Исследование метаболических реакций у участников эксперимента с 4-месячной изоляцией в гермообъеме на фоне стрессорных воздействий

А. А. Маркин, О. А. Журавлева, Д. С. Кузичкин, Л. В. Вострикова, И. В. Заболотская, В. И. Логинов, Т. А. Смирнова 77

Адаптационные изменения функции внешнего дыхания у спортсменов различных специализаций

М. О. Сегизбаева, Н. П. Александрова 87

Особенности изменений гематологических и биохимических показателей у спортсменов-борцов

Д. С. Королев, А. Н. Архангельская, А. Д. Фесюн, К. Г. Гуревич 95

Модуляция потенциалочувствительности медленных натриевых каналов синтетическим циклическим пептидом

В. Б. Плахова, И. В. Рогачевский, В. А. Пеннияйнен, С. А. Подзорова, А. Д. Калинина, Б. В. Крылов, А. Д. Ноздрачев 102

ОБЗОРЫ

Автономные функции префронтальной коры

В. Г. Александров, Т. Н. Кокурина, Г. И. Рыбакова, Т. С. Туманова

110

Функциональные ансамбли в мозге человека и животных

Д. Н. Берлов, Е. А. Никитина

118

Влияние бега на некоторые физиологические и молекулярно-биологические маркеры старения человека

С. Е. Жуйкова, Р. С. Наговицын

128

CONTENTS

Vol. 47, No. 5, 2021

September–October

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

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

Involuntary Left-Right Antagonism: a Supposed Archaic Sign of Neural Immaturity? <i>C. Njikikijien, W. van Grunsven, E. Oosterbosch, E. Nuyts</i>	5
The Study of EEG Coherence in Children with Autistic Spectrum Disorders: Heterogeneity of the Group <i>E. A. Luschekina, V. S. Luschekin, V. B. Strelets</i>	17
Figural Creative Task Sculpts the Baseline Resting-State EEG in Older Adults (Pilot Study) <i>E. Yu. Privodnova, N. V. Volf</i>	28
Asymmetric Performance During Discrimination of Sound Motion Direction in Dichotic Conditions <i>V. V. Semenova, E. A. Petropavlovskaya, L. B. Shestopalova, S. Ph. Vaitulevich</i>	37
The Contrast Sensitivity of the Visual System and Cognitive Functions in Schizophrenia and Depression <i>I. I. Shoshina, Yu. V. Mukhitova, I. A. Tregubenko, S. V. Pronin, E. R. Isaeva</i>	48
Mathematical Model of Regulation of Microcirculation Parameters in Vessels of Symmetrical Areas of Paired Human Organs <i>L. V. Mezentseva</i>	61
Individual-Typological Features of the Reactivity of EEG Rhythms, Cardiovascular System and Lactoferrin Level in the Conditions of General Air Cooling of a Person <i>E. V. Krivonogova, O. V. Krivonogova, L. V. Poskotinova</i>	67
Study of Metabolic Reactions in Experiment Participants with 4-month Isolation in Hermo Volume in the Background of Stress Impact <i>A. A. Markin, O. A. Zhuravleva, D. S. Kuzichkin, L. V. Vostrikova, I. V. Zabolotskaya, V. I. Loginov, T. A. Smirnova</i>	77
Adaptive Changes of Ventilatory Function Outcomes in Athletes with Different Training Type <i>M. O. Segizbaeva, N. P. Aleksandrova</i>	87
Peculiarities of Changes of Hematological and Biochemical Parameters in Athletes-Wrestlers <i>D. S. Korolev, A. N. Arkhangelskaya, A. D. Fesyun, K. G. Gurevich</i>	95
Modulation of Voltage Sensitivity of Slow Sodium Channels by the Synthetic Cyclic Peptide <i>V. B. Plakhova, I. V. Rogachevskii, V. A. Penniyaynen, S. A. Podzorova, A. D. Kalinina, B. V. Krylov, A. D. Nozdrachev</i>	102

REVIEWS

Autonomic Functions of the Prefrontal Cortex <i>V. G. Aleksandrov, T. N. Kokurina, G. I. Rybakova, T. S. Tumanova</i>	110
--	-----

Functional Ensembles in the Brain of Human and Animals	
<i>D. N. Berlov, E. A. Nikitina</i>	118
Influence of Running on Some Physiological and Molecular-Biological Markers of Human Aging	
<i>S. E. Zhuikova, R. S. Nagovitsyn</i>	128

УДК 612.821

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ТРАНЗИТОРНЫЙ ЛЕВО-ПРАВОСТОРОННИЙ АНТАГОНИЗМ АРХАИЧНЫМ¹ ПРИЗНАКОМ НЕЗРЕЛОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ?

© 2021 г. Ч. Ньюкиктъен¹, *, В. ван Грюнсвен², Э. Остербос³, Э. Нуйц^{3,4}

¹Центр изучения дисфазии развития, Амстердам, Нидерланды

²Институт реабилитации трудностей обучения,
Эйндховен, Нидерланды

³RXL Университет прикладных наук и искусств, Хасселт, Бельгия

⁴Университет Хассельта, Дипенбек, Бельгия

*E-mail: cn@suyi.nl

Поступила в редакцию 05.01.2021 г.

После доработки 13.05.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Цель данного исследования — продемонстрировать, что дети младшего возраста еще не способны к осуществлению синхронных билатеральных симметричных движений руками и ногами, а у меньшей части из них даже наблюдается тенденция к осуществлению двусторонних лево-правосторонних антагонистических движений, которые рассматриваются как архаичные “туловищные движения”, исчезающие с возрастом. В исследовании участвовали 97 детей (48 мальчиков и 49 девочек) с типичным развитием: 49 детей младшего возраста (ДМВ) (3 г. 0 мес.—3 г. 12 мес.) и 48 детей дошкольного возраста (ДДВ) (4 г. 0 мес.—4 г. 12 мес.), которых просили повторить два типа билатеральных движений после соответствующей демонстрации, в частности, медленные движения руками с проксимальной ротацией в сагиттальной плоскости и дистальной пронацией-супинацией с последующим ускорением по просьбе исследователя. Расчеты по различиям проводились с использованием логистического регрессионного анализа. Все дети были способны к осуществлению данных движений, однако у ДМВ наблюдалась менее выраженная проксимальная синхронизация рук по сравнению с ДДВ. Проксимальные антагонистические движения чаще наблюдались у ДМВ, чем у ДДВ, с уменьшением выраженности с возрастом, при этом различия чаще проявлялись после ускорения выполнения движений. Также отмечалось снижение выраженности различий по мере взросления для дистальных бимануальных движений, однако меньшее число отличий были оценены как значимые. У ДМВ еще не полностью достигли этапа, когда бимануальные движения становятся симметричными и синхронными, но при этом симметричность движений в конечностях проксимально развивается раньше, чем дистально. У небольшой части детей, главным образом, у ДДВ, наблюдается возврат к произвольному бимануальному антагонизму, что подтверждает гипотезу P. Mesker, называвшему их “туловищные движения”. В данной работе авторы обращают внимание на относительно неизвестный паттерн младенческих рефлексов, антагонистические движения, сохранение которых является признаком незрелости. Это может являться компонентом расстройства развития координации (DCD).

Ключевые слова: архаичные лево-правосторонние антагонизмы, принцип эволюционного развития, бимануальное/двустороннее моторное развитие, неврологическое созревание, движения туловища.

DOI: 10.31857/S0131164621050076

Еще в 50-е гг. XX века французские клиницисты обратили внимание и весьма тщательно изучили паттерны транзиторных рефлексов у новорожденных [1, 2]. В дальнейшем эти рефлексорные паттерны были включены в алгоритм полного об-

следования новорожденного [3], а также в алгоритмы обследования детей младшего и дошкольного возраста [4–6].

Персистирующие младенческие рефлексы и соответствующие движения (синкинезии) назывались “легкими”, “мягкими” или “скрытыми” неврологическими симптомами. Как предполага-

¹ Архаичный — эволюционно древний.



Рис. 1. Непроизвольная архаичная двигательная функция в первые несколько месяцев после рождения. *А* – бимануальная антагонистическая ротация предплечий. Четырехмесячный мальчик производит движения по типу пронации-супинации правым предплечьем, смотря на него, с одновременной пронацией левого предплечья. Это – произвольное антагонистическое туловищное движение; *Б* – бимануальные антагонистические сгибательно-разгибательные движения кистей и предплечий. 6-недельная девочка разгибает правое предплечье и кисть и одновременно она сгибает руку в суставах предплечья и кисти слева, в то время как голова повернута вправо. Одновременно представлено произвольное дорсовентральное антагонистическое туловищное движение и паттерн АШТР.

лось, их персистенция, которая могла отрицательно сказываться на моторной функции, отражала состояние неврологического развития ребенка. В других исследованиях, направленных на изучение проявлений отсутствия “неврологической целостности” с дошкольного возраста, такие проявления называли “минимальная неврологическая дисфункция” (МНД) [7–9].

В целом ряде алгоритмов неврологического обследования детей старшего возраста был включен элемент оценки синкинезий [7–14]. Хотя вышеупомянутые французские специалисты и описывали их у новорожденных, ни один из этих авторов не дал описание того, что мы называем (антагонистическими) архаичными туловищными движениями. Некоторые авторы отмечали наличие таких движений [15–17], однако ни классифицировали их как архаичные или каким-либо иным образом, ни придавали этому какой-либо клинической значимости. Опубликовано два экспериментальных исследования, в которых антагонистические произвольные движения у детей интерпретировались как туловищные движения [18, 19].

Синкинетические паттерны, рассматриваемые в настоящей публикации, называются архаичными туловищными движениями, поскольку они, как предполагается, являются филогенетическими отголосками аксиальных движений. Движения туловища по определению являются билатерально антагонистическими, поскольку их возникновение связано с антагонистическим взаимодействием гомологичных мышц левой и пра-

вой половины тела в случае вращения по оси позвоночника. Когда у приматов две конечности перемещаются одновременно вокруг собственной оси (как при пронации-супинации), но в противоположном друг другу направлении, такое перемещение равнозначно туловищным движениям (рис. 1, *А*).

Архаичные антагонистические движения конечностей впервые назвал “туловищными движениями” датский нейропсихиатр *P. Mesker* [20], который связывал их с вытянутым носом слона, обладающим хватательной функцией, как продолжением оси головы и тела. Он предложил следующую концепцию филогенетически древнего происхождения этих движений: онтогенез моторной функции руки человека имеет сходные черты с симметрично перемещающимися парными плавниками рыб и передними конечностями земноводных (более подробно см. раздел “Обсуждение результатов”). Функции конечностей земноводных, направленные на обеспечение локомоции, у приматов развились в две независимо функционирующие передние конечности, используемые для выполнения желаемых действий. У новорожденных детей наблюдаются архаичные симметричные движения верхних конечностей, а также остаточные антагонистические туловищные моторные движения (*P. Mesker* обращал внимание только на последние).

В первые месяцы после появления на свет моторная функция рук сохраняет признаки произвольных архаичных моторных действий. Это проявляется не только в архаичных симметрич-

ных движениях [21], но также и в произвольной дорсовентральной антагонистической флексии-экстензии, иногда напоминающей транзиторный так называемый асимметричный шейно-тонический рефлекс (АШТР) (рис. 1, Б), и, кроме того, в бимануальной произвольной антагонистической пронации-супинации (рис. 1, А). Кроме этого, лево-правосторонние антагонистические моторные паттерны наблюдаются у новорожденных как транзиторные лево-правосторонние локомоторные движения при удержании их вертикально [1, 6] и как транзиторное произвольное ползание в положении лежа на животе на наклонной плоскости [1].

Вторая часть концепции *P. Mesker* (тема настоящей работы) касается особенностей дальнейшего бимануального развития, которое можно разбить в широком смысле на три частично перекрывающихся этапа: 1) бимануальная моторная функция, исходно некоординированная и несинхронизированная у новорожденных, с симметричными, а также с туловищными движениями, развивается в асинхронную бимануальную функцию с остаточными туловищными движениями у ДМВ, а затем в 2) синхронную симметричную бимануальную функцию в возрастном диапазоне от 3 до 5 лет (тема настоящего исследования), и наконец в 3) стабильную независимую унимануальную функцию и оптимальное бимануальное взаимодействие без остаточных архаичных туловищных движений или прочих синкинезий. Этот этап развития наблюдается уже в старшем детском возрасте, после 9 лет, и был, вместе со 2 этапом, продемонстрирован в исследовании с участием 413 детей 3–10 лет [22]. На этом этапе в действиях также наблюдаются паттерны физиологических туловищных движений.

Предмет исследования. У младенцев наблюдается переход от одностороннего к двустороннему вытягиванию рук к предмету в течение первого года жизни [23], однако такое моторное поведение стабилизируется на этапе симметричности по *P. Mesker* только в возрасте от 3 до 5 лет. Бимануальный симметричный тип движений изучался, главным образом, у взрослых, особенно при пронации-супинации, так называемый “стандартный режим” [24, 25], хотя его исследования проводились и у детей [26, 27]. В начале этапа симметричного развития ДМВ начинают производить бимануальные симметричные движения при произвольных действиях и, более того, они могут демонстрировать их в ходе формализованного осмотра (рис. 2). Однако такие движения исходно далеки от синхронности и у ДМВ они легко возвращаются к произвольным антагонистическим движениям (туловищные движения). До сегодняшнего дня не проводилось систематического изучения этого явления или попыток его интерпретировать как архаичное.



Рис. 2. Схема движения рук.

А – билатеральные круговые движения руками в сагиттальной плоскости (Задание 1). Б – бимануальные симметричные движения по типу пронации-супинации (Задание 2). (По рисункам Ганса де Бира).

Бимануальные туловищные движения кистей и предплечий (т.е. флексия/экстензия, рис. 1, Б), а также билатеральные вращательные туловищные движения предплечий (рис. 1, А) у детей первого года жизни являются транзиторными, их частотность снижается на симметричном этапе у ДДВ и в норме они впоследствии исчезают. Этот аспект не подвергался систематическому изучению и является темой настоящего исследования.

Существенное ускорение движений, повышение скорости которых производилось по команде, интерпретируется как стрессорное воздействие, которое приводит к тому, что моторная система теряет способность осуществлять движения подобного типа и возвращается к движениям, присущим более раннему этапу развития, в данном случае – к туловищным моторным предпочтениям.

Поскольку туловищные движения у ДМВ встречаются редко, возникает вопрос, вызывает ли их моторный стресс (ускорение), не ослабляется ли данная предрасположенность с возрастом и не исчезает ли она у ДДВ?

Если тенденция к возвращению туловищных движений под стрессорным воздействием фактора ускорения выполнения задания ослабляется с возрастом, имеются ли отличия для движений проксимального (задание 1) и дистального типов (задание 2)?

Для всех рассматриваемых параметров также изучался вопрос, зависели ли полученные данные измерений у детей от возраста, пола и/или доминантной руки.

Часто можно услышать, как говорят о бимануальных альтернирующих или асимметричных движениях, которые для мышц являются лево-

Таблица 1. Описательная статистика по возрасту, доминантной руке и полу

Возрастные классы (мес.)	Частота	Проценты
36–40	25	25.77
42–47	24	24.74
48–53	20	20.62
54–60	28	28.87
Все дети	97	100.00
Доминантная рука	Частота	Проценты
Правша	83	85.57
Левша	9	9.28
Со сменой рук	5	5.15
Пол	Частота	Проценты
Девочки	49	50.52
Мальчики	48	49.48

правосторонними антагонизмами. В этой статье не используются термины “альтернирующий” или “асимметричный”. Термин “туловищные движения” в настоящей работе всегда применяется в соответствии с концепцией *P. Mesker*.

МЕТОДИКА

Модель развития, описанная в настоящей работе, относится, главным образом, к бимануальным движениям в алгоритме неврологического обследования.

Исследование и отбор проводили в трех детских садах г. Хассельт (Бельгия), посещаемых обычными детьми младшего (ДМВ) и дошкольного возраста (ДДВ). Все дети-воспитанники указанных детских садов (105) принимали участие в исследовании. Из 105 детей восемь не желали сотрудничать: полученные от них данные не включены в анализ (табл. 1). Данные описательной статистики по возрасту, доминантной руке и полу описаны далее.

Исследование проводили двое студентов, изучающих реабилитационную терапию. Им был известен только протокол исследования, по которому с ними был проведен соответствующий тренинг, но не гипотезы, лежащие в его основе. Стул первого исследователя помещали в углу пустой классной комнаты. Перед ним стоял стол с табуретом. Второй исследователь с камерой стоял сбоку за спиной первого.

Каждый ребенок находился в пределах лежащего на полу обруча, что позволяло в некоторой степени ограничить его/ее движения.

План исследования:

1) Ребенка просили сесть на табурет (начало записи).

2) Первый исследователь записывал инициалы ребенка и номер участника исследования большими буквами на листе формата А4, и затем этот лист снимали на камеру. Лист переворачивали и использовали согласно описанию в Пункте 3.

3) Перед ребенком в центре стола лежал карандаш. Исследователь говорил: “Пожалуйста, нарисуй карандашом круг на листе”. Отмечалась доминантная рука при рисовании (левая или правая).

4) Затем стол отодвигали в сторону и исследователь говорил: “Пожалуйста, встань в обруч”.

5) После этого ребенка просили выполнить моторные задания 1 и 2 в обычной последовательности.

б) Вся сессия целиком фиксировалась посредством видеосъемки. Соответствующие оценки производили отдельно при просмотре полученных видеозаписей.

Задание 1. Билатеральные круговые движения руками в сагиттальной плоскости (рис. 2, А). Первый исследователь говорил: “Можешь повторить за мной?”, производя симметричные движения двумя руками в сагиттальной плоскости в течение примерно четырех секунд, выполняя это медленно, со скоростью примерно один полный цикл в секунду. Первый исследователь останавливался, как только ребенок начинал делать какие-то движения и повторял: “Продолжай...”, “Продолжай...”, а затем, после примерно пяти циклов спрашивал: “Ты можешь быстрее, ... еще быстрее?” Ребенка просили остановиться после пяти секунд быстрых движений. При выполнении всех задач ребенок производил движения так, как хотел, без попыток исправить.

Задание 2. Бимануальная супинация-пронация (рис. 2, Б). Ребенка просили производить бимануальные симметричные движения с пронацией-супинацией, после соответствующей демонстрации: предплечье согнуто под углом 90° к плечу. Инструкции и оценку производили таким же образом, как и при выполнении Задания 1.

В табл. 2 представлены параметры, по которым проводили оценку движений ребенка, применимые к заданиям 1 и 2.

Присвоение оценочных баллов и критерии. Результаты наблюдений оценивали в соответствии с протоколом в табл. 2. Баллы присваивали четыре наблюдателя, а именно, два студента, первый и третий авторы настоящей работы. Перед этим все они вместе просматривали три видеофрагмента для выработки общего подхода по оценке в баллах. Типы движений в задачах оценивали на основании следующего критерия – наблюдатель отметил, как минимум, один полный цикл движений

Таблица 2. Стандартная оценка наблюдений при выполнении двух заданий на бимануальную моторику

Пункт	Задание 1. Движения руками в сагиттальной плоскости. Ребенок ... (Пункты 1–7)	Ответ
1/8	Сразу же выполняет синхронные симметричные движения (практически синфазно)	Да/Нет
2/9	Продолжает выполнять симметричные движения в сагиттальной плоскости	Да/Нет
После просьбы ускориться и ее эффективного выполнения:		
3/10	Сразу же начинает проделывать другие движения	Да/Нет
4/11	После нескольких симметричных движений начинает проделывать другие движения	Да/Нет
5/12	Не выполняет симметричные движения (несколько не синхронно)	Да/Нет
6/13	Проделывает явные антагонистические лево-правосторонние движения	Да/Нет
7/14	Производит хаотичные движения (не распознаваемые как стабильно симметричные или билатеральные антагонистические)	Да/Нет
Задание 2. Супинация-пронация. Ребенок ... (пункты 8–14)		

Примечание: пронумерованные пункты такие же, как в табл. 4.

соответствующего типа (симметричное агонистическое или антагонистическое).

Отказ от сотрудничества. Если один из наблюдателей отмечал, что ребенок отказывается сотрудничать, то данные ребенка не учитывали в наборе данных для задания, которое он отказался выполнять, даже если у других наблюдателей сложилось впечатление, что ребенок сотрудничал.

Консенсусное мнение. Четыре наблюдателя не всегда давали одинаковый ответ. Считали, что ответ, данный большинством, является корректным. Если большинство отсутствовало, то ответ, данный первым и третьим авторами, использовали как корректный.

Статистический анализ и извлечение данных. Исходно детей делили на четыре возрастных группы – 36–41, 42–47, 48–53 и 54–60 мес. (табл. 1).

Статистическая значимость используемых значений. Граничное значение статистической значимости – 0.05. Однако, поскольку показатель p по полу был равен значению в диапазоне от 0.05 до 0.10 пять раз с различиями только в одном направлении, то у пола также присутствует тенденция быть значимым показателем. Таким образом, решили указывать результаты, являющиеся “практически статистически значимыми”, т.е. результаты с показателем p в диапазоне от 0.05 до 0.10.

Исследование было направлено, скорее, на выявление потенциальных предикторов, а не на проверку заранее выработанных гипотез. Важно было увидеть, появятся ли какие-либо повторяю-

щиеся комбинации предикторов для полного набора из 16 пунктов. Поэтому применяли более мягкое граничное значение уровня значимости, т.е. α -уровня ($p < 0.10$), вместо классического варианта ($p < 0.05$). Чтобы понять, как возраст связан с 16 пунктами, также тестировали, какие диапазоны изменения возраста обладают максимальной прогностической мощностью. В случаях, когда бинарное представление возраста (показатель [моложе возраста Z] по сравнению с показателем [старше возраста Z]) обладает максимальной прогностической мощностью, можно предположить наличие “скачка” показателей выполнения задания в данном возрасте. Если возраст применялся как непрерывная переменная (т.е. возраст может быть любым числом в диапазоне от 36 до 60 мес.), то тогда возраст обладает максимальной прогностической мощностью, и это позволяет предположить наличие более медленного, более равномерного улучшения показателей выполнения задания.

Иногда невозможно адекватно произвести расчеты для логистической регрессии по причине квазипольного разделения измерительных точек. В настоящем исследовании это происходило тогда, когда только для небольшого числа детей была получена оценка “неоптимальное” или “плохое” при выполнении какого-либо пункта задания, при этом все эти дети относились к какой-либо одной группе. При возникновении данной проблемы применяли точный критерий Фишера.

Таблица 3. Подразделение детей на две равные возрастные группы, так называемая Возрастная классификация 1

Количество участников: 97	Оценено детей		Рейтинг	Проценты	Выбывшие
	мальчики	девочки			
ДМВ: 36–47 мес.	23	26	49	51	
ДДВ: 48–60 мес.	25	23	48	49	
Всего	48	49	97	100	8 отказов из 105

Примечание: ДМВ – дети младшего возраста; ДДВ – дети дошкольного возраста.

В логистической регрессии взаимоотношения между значениями X и значением Y являются нелинейными. Возрастание или снижение вероятности для Y – “оптимально” не может быть непосредственно определено по коэффициентам для переменных X . Это можно рассчитать, если имеется серьезная необходимость, однако это будет достаточно сложно, и в настоящем исследовании такой подход не приведет к улучшению понимания нами поведения ребенка. В случае представленного в настоящей работе исследования существенно, что положительный/отрицательный коэффициент для независимой переменной X_i означает, что вероятность зависимой переменной Y оказаться “оптимальной” увеличивается/уменьшается.

Поскольку продемонстрированные методы анализа показали, что такое разделение на четыре группы не дало статистически значимых результатов, детей разделили на две возрастные группы: 36–47 и 48–60 мес. (табл. 3).

При применении некоторых аналитических методов дихотомия [36–47 мес.] и [48–60 мес.], называемая Возрастная классификация 1, дала наиболее статистически значимые результаты. Тем не менее, некоторые из аналитических методов максимально четко указали на наличие статистически значимого тренда при расчетах на основании дихотомии [36–41 мес.] и [42–60 мес.], называемой Возрастная классификация 2, а некоторые аналитические методы яснее указывали на наличие тренда в случае, когда все возрастные группы объединяли без разделения на классы по возрасту (возраст мог быть любым числом в диапазоне от 36 до 60 мес.), что в данной работе называется Без возрастных отличий.

Для проведенных анализов указываются только компоненты с наиболее статистически значимыми результатами (табл. 4).

При помощи пошаговой логистической регрессии измеряли влияние возраста, пола и доми-

нантной руки (независимые переменные) по 14 рейтинговым оценкам для пунктов заданий 1 и 2, по которым проводили наблюдение (табл. 2) (зависимые переменные).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках статистического анализа оценивали различные виды группировки по возрасту и доминантной руке. В табл. 4 представлены группировки с наиболее статистически значимыми результатами.

Общие выводы для заданий 1 и 2 (табл. 4):

1) Доминантная рука ни в одном случае не была показана как фактор, позволяющий объяснить выявленные различия.

2) Пол часто демонстрировал всего лишь минимально статистически значимую связь с выполнением задач. В случаях, когда связь между полом и поведением присутствовала, результаты у мальчиков всегда были хуже.

3) В случаях, когда присутствовала связь между возрастом и поведением, результаты у детей старшего возраста всегда были лучше.

4) Имеется ли возрастное граничное значение для конкретного типа поведения (Возрастная классификация 1 vs. Возрастная классификация 2 – значимо), или улучшение представляется более постепенным (Без возрастных отличий – значимо), или поведение, которое оценивается как “выполнено хорошо”, не имеет статистически значимой связи с возрастом.

Результаты выполнения каждого задания (по табл. 4):

Задание 1. Билатеральные движения руками в сагиттальной плоскости до ускорения (табл. 2, пункты 1–7; результаты представлены в табл. 4). Согласно расчетам на основании Возрастной классификации 2 непосредственно после получения указаний ДМВ производили симметричные

Таблица 4. Результаты применения метода пошаговой логистической регрессии (и односторонний точный критерий Фишера)

Зависимые переменные	Замечания	Пол	Возраст	Дом. рука
<i>Пункты задания 1</i>				
1		Мальчики хуже ($p < 0.10$)	[42–60] лучше, чем [36–41] ($p < 0.01$)	н/з
2		н/з	ДДВ лучше (непрерывные данные, $p < 0.001$)	н/з
После ускорения				
3		н/з	ДДВ лучше (непрерывные данные, $p < 0.001$)	н/з
4		Мальчики хуже ($p < 0.10$)	[48–60] лучше, чем [36–47] ($p < 0.05$)	н/з
5		Мальчики хуже ($p < 0.10$)	[48–60] лучше, чем [36–47] ($p < 0.05$)	н/з
6		н/з	[42–60] лучше, чем [36–41] ($p < 0.01$)	н/з
7	Квазипольное разделение экспериментальных точек по полу	Мальчики хуже (точный критерий Фишера: $p < 0.05$)	н/з	н/з
<i>Пункты задания 2</i>				
8		Мальчики хуже ($p < 0.05$)	[42–60] лучше, чем [36–41] ($p < 0.05$)	н/з
9		Мальчики хуже ($p < 0.10$)	[48–60] лучше, чем [36–47] ($p < 0.05$)	н/з
После ускорения				
10	Ничего значимого	н/з	н/з	н/з
11		Мальчики хуже ($p < 0.10$)	н/з	н/з
12	Ничего значимого	н/з	н/з	н/з
13	Ничего значимого	н/з	н/з	н/з
14	Ничего значимого	н/з	н/з	н/з

Примечание: ДДВ – 48–60 мес. или 42–60; ДМВ – 36–41 мес. Числовые переменные как в табл. 2. Возрастные группы, применяемые для расчетов, были либо непрерывными от младшего к старшему возрасту, либо дихотомизированными по Возрастной классификации 1, [36–47 мес.] и [48–60 мес.], или по Возрастной классификации 2, [36–41 мес.] и [42–60 мес.] – не значимо.

движения реже, чем ДДВ, начав выполнение движений в сагиттальной плоскости (Пункт 1), а затем, если взять возраст как непрерывный показатель (табл. 4), видно, что они реже продолжали производить симметричные движения (Пункт 2).

Задание 1. Билатеральные круговые движения руками в сагиттальной плоскости после ускорения.

Используя возраст как непрерывный показатель, можно отметить, что ДМВ сразу же выполняли движения, не являющиеся требуемыми симметричными, существенно чаще, чем ДДВ (Пункт 3), и такое отличие представляется дифференцирующим: Согласно Возрастной классификации 1 после нескольких симметричных движений ДМВ



Рис 3. Различия между проксимальными и дистальными билатеральными движениями у ДМВ и ДДВ до просьбы ускориться и после ускорения.

А – произвольные сагиттальные антагонистические движения у 38-месячного мальчика. После ускорения дети младшего возраста (ДМВ) проделывали антагонистические (туловищные) движения в сагиттальной плоскости; *Б* – произвольная антагонистическая пронация-супинация у мальчика. Произвольные антагонистические движения после нескольких симметричных движений пронации-супинации с низкой скоростью. Правая рука проделывает ипсилатеральные синкинетические движения в локте, которые называют “ипсилатеральная проксимальная синкинезия”; *В* – супинация-пронация с “потерей синхронизации” после ускорения у ДМВ (возраст – 39 мес.). После ускорения движения могут приобрести асинхронность без развития в полноценный туловищный цикл. При быстрой смене движений этих типов создается общее впечатление их хаотичности.

проделывали иные несимметричные движения (Пункт 4) или даже начинали выполнять антагонистические движения до некоторой степени и терять синхронность (Пункт 5) или, согласно Возрастной классификации 2, они чаще явно демонстрировали билатеральный антагонизм (Пункт 6, рис. 3, *А*) по сравнению с ДДВ.

Задание 2. Бимануальная пронация-супинация (табл. 2, Пункты 8–14). У ДМВ наблюдается меньше значимых отличий от ДДВ в целом при выполнении этого задания по сравнению с Задачей 1. По Возрастной классификации 2 ДМВ реже, чем ДДВ, начинают сразу же выполнять симметричные движения в начале циклов пронации-супинации (Пункт 8), а по Возрастной классификации 1 они несколько чаще выполняют движения, отличные от требуемых (Пункт 9).

Задание 2. Бимануальная пронация-супинация после ускорения. Эффект ускорения супинации-пронации не отличается для ДМВ и ДДВ. После ускорения некоторые дети теряют синхронность движений (Пункт 12, рис. 3, *В*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Различия между проксимальными и дистальными билатеральными движениями у ДМВ и ДДВ до просьбы ускориться и после ускорения. При выполнении Задания 1 наблюдаются следующие возрастные различия. С самого начала выполнения задачи на малой скорости ДМВ делают это с меньшей синхронностью по сравнению с ДДВ. После ускорения синхронность падает и профиль движений даже меняется на бимануальный антагонизм (туловищные движения), причем у ДМВ

больше, чем у ДДВ. Ускорение сразу нарушает движения у большего числа ДМВ, чем ДДВ (Пункт 3), как видно в случае нарушения синхронности симметричных движений (Пункт 5) и появления антагонистических движений (Пункт 6). Все это указывает на более развитые проксимальные движения с немногочисленными антагонистическими (туловищными) движениями у ДДВ. В совокупности, можно сказать, что наблюдается повышение стабильности проксимальных синхронных движений в плечевой части рук с возрастом и ослабление тенденции к возврату к антагонистическим движениям (рис. 3, А).

В Задании 2 результаты у ДМВ также были хуже на низкой скорости по сравнению с ДДВ. Стресс с ускорением приводил к нарушению дистальной пронации-супинации, но при этом не была показана его связь с возрастным фактором. Это позволяет предположить, что в случае более дистальных движений ДДВ все еще похожи на ДМВ, что может говорить о том, что развитие проксимально-аксиальных движений происходит раньше, чем дистальных ротационных движений предплечья.

Все дети выполняли задачу с сагиттальными движениями руками, однако их качество было хуже в целом у ДМВ по сравнению с ДДВ, в том числе после просьбы ускориться. Полученные данные соответствуют результатам, приводимым в работе *W. van Grunsven et al.* [22], указавшем на нарастающую синхронность в диапазоне от трех до пяти лет для сагиттальных движений и ослабление туловищных движений.

Подробный анализ данных указывает на индивидуальные различия исследуемых показателей: некоторые из ДМВ смогли продемонстрировать бимануальные синхронные движения хорошего качества, даже после ускорения, в то время как у других ДДВ моторные навыки не отличались от ДМВ. Пресимметричные и симметричные моторные стадии по *P. Mesker* связаны с процессами биологического созревания и накладываются друг на друга, если авторы настоящей работы использовали календарный возраст в качестве произвольного критерия.

Хотя движения часто оцениваются с “клинической точки зрения” как синхронные, в реальности истинная синхронность никогда не достигается, даже у взрослых. В лабораторных условиях не-доминирующая рука (как правило, левая) движется с некоторым отставанием от доминирующей [24, 28, 29].

Хаотичные движения проявляются, очевидно, после ускорения, без каких-либо отличий между ДМВ и ДДВ. Однако на видео с замедленной съемкой видно, что эти движения состоят из симметричных движений, которые неожиданно прерываются короткими периодами антагонизма

(один двигательный цикл или короче) либо асинхронности, когда одна из сторон отстает от другой, после чего ребенок возобновляет симметричные движения. Антагонистические (туловищные) движения произвольным образом оценивали после завершения цикла, однако иногда одна рука/кисть отставала от другой, что выглядело как антагонизм или “потеря синхронности”; фактически, это напоминает незавершенный антагонистический цикл (рис. 3, В).

В данной работе предложены стадии младенческая и пресимметричная. Тенденции к произвольным симметричным движениям проявляются очень рано и перемежаются антагонистическими движениями [30]. *H. D'Souza et al.* [21] изучали “посторонние движения” в неактивной руке при хватании у 9–12-месячных детей: авторы рассматривали их как симметричные для 1/8 от всех действий, особенно если задания были сложными, и считали их “рудиментом прошедшей эволюции”. В 7/8 случаев всех действий наблюдались иные, безымянные посторонние движения. На рис. 1 в работе [21] у ребенка в эксперименте наблюдается такой же бимануальный антагонизм, что и в настоящей работе на рис. 1, Б.

Непроизвольный предшествующий симметричного самопроизвольного движения может наблюдаться как зеркальные движения при манипуляциях одной рукой у младенцев в возрасте от 4.5 до 7.5 мес. [31]. Однако в работе *K.C. Soska* [31] “абсолютное большинство избыточных движений были просто присоединенными незеркальными движениями, не очень точными. У некоторых младенцев отмечалось, что, если ребенок тряс запястьем в направлении слева направо, то второе запястье могло двигаться в противоположном направлении; это происходило редко, но, тем не менее, мы это наблюдали”.

Филогенетические следы туловищных движений. *G.E. Cogill* [32] писал: “В ходе развития конечностей земноводной саламандры *Amblystoma* они изначально использовались исключительно как часть мышечной системы туловища, без возможности независимых движений”. Новые исследования показали, что наши руки, скорее всего, действительно развились из плавников доисторических рыб [33], появившихся как продолжение их туловища. Парные плавники и, в итоге, конечности развивались из структуры, напоминающей жаберную дугу хрящекостных рыб. Предположение о развитии парных конечностей, в частности наших рук, из плавников рыб подтверждается открытием белковой молекулы, получившей название “сверхзвуковой ежик” (*sonic hedgehog*), кодируемой геном *SHH*. Эта сигнальная молекула играет ключевую роль в регуляции морфогенеза всех видов животных. Это указывает на то, что ко-

нечности человека на самом деле могли развиваться из акульных жабр [34].

Клиническая значимость туловищных движений. Клиническая и социальная значимость сохранения следов архаичных движений в форме произвольных синкинезий, включая туловищные движения, заключается в том, что при этом состоянии “оптимальной моторной функции” не достигается. Расстройства развития координации (*developmental coordination disorder – DCD*) определяются в *DSM-5* [35] как клиническая диагностическая нозология, состоящая из спектра функциональных нарушений, одним из которых является персистирование младенческих рефлекторных паттернов. Таким образом, туловищные движения могут быть компонентом спектра нарушений при *DCD*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети в возрасте от 3-х лет до 3-х лет 12 мес. (ДМВ) еще не полностью вышли на этап, когда бимануальные движения становятся симметричными и синхронными (стандартный тип движений у взрослых), но, тем не менее, у них симметричный синхронный этап в конечностях проксимально появляется ранее дистального. В условиях стресса с ускорением у небольшого числа детей, больше у ДМВ, чем ДДВ, наблюдается возврат к произвольному бимануальному антагонизму (туловищные движения). Это свойственно больше движениям в дистальных отделах конечностей по сравнению с проксимальными.

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.

Информированное согласие. Родителей информировали о том, что в рамках настоящего исследования будет производиться видеосъемка и что полученные записи будут уничтожены после публикации исследования, и просили подписать информированное согласие на публикацию некоторых из полученных записей, с возможностью идентификации испытуемого ребенка. Данные фотографии представляют собой стоп-кадры из частной видеокolleкции *W. van Grunsven*, на их использование получено информированное согласие родителей.

Благодарности. Авторы выражают благодарность учителям, детям и их родителям, а также студентам-реабилитологам *Lieze Timmers* и *Yaëlle Cludts* (*PXL University*, г. Хасселт, Бельгия), проводившим видеосъемку и оценку результатов выполнения заданий. Авторы глубоко признательны за ценные комментарии по первой версии

статьи проф. *Meina Hadders-Algra* (Кафедра неврологии развития, Гронинген, Голландия) и за большое количество критических комментариев проф. *Brian Hopkins* (психолог-специалист в области возрастной психологии, *Emeritus Free University*, Амстердам, Голландия, и Университет Ланкастера, Великобритания).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Thomas A., Saint Anne Dargassies S.* Etudes neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson. Paris: Masson, 1952, 434 p.
2. *Saint Anne Dargassies, S. Van Bogaert L.J.* Le développement neurologique du nouveau-né à terme et prématuré. Paris: Masson, 1974, 337 p.
3. *Precht H.F.R.* The neurological examination of the full term newborn infant. Clinics in Developmental Medicine, 63. London, UK: William Heinemann Medical Books Ltd., 1977. 68 p.
4. *Touwen B.C.L.* Neurological development in infancy. Clinics in Developmental Medicine no. 75. SIMP, London, UK: Mac Keith Press, 1976. 150 p.
5. *Hempel M.S.* The neurological examination for toddler-age. Groningen, Netherlands: Thesis, 1993. 232 p.
6. *Gosselin J., Amiel-Tison C.* Neurological Assessment from Birth to 6. Canada: Éditions du CHU Sainte-Justine, 2011. 174 p.
7. *Touwen B.C.L.* Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction. Clinics in Developmental Medicine no. 71. SIMP, London, UK: Heinemann Medical Books, and Philadelphia, USA: Lippincott, 1979. 141 p.
8. *Hadders-Algra M.* Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction, 3rd ed. London, UK: Mac Keith Press, 2010. 168 p.
9. *Hadders-Algra M., Huisjes H.J., Touwen B.C.L.* Perinatal risk factors and minor neurological dysfunction, significance for behaviour and school achievement at nine years // Dev. Med. Child. Neurol. 1988. V. 30. № 4. P. 482.
10. *Paine R.S., Oppé T.E.* Neurological examination of children. (Clinics in Developmental Medicine Ser., Double V. 20/21), Spastics Soc. Med. Educ. and Inform. Unit in association with William Heinemann Medical Books, 1966. 279 p.
11. *Njiokiktjen C.* Developmental dyspraxias and related motor disorders / Neural substrates and assessment. Amsterdam, the Netherlands: Suyi Publications, 2007. 392 p.
12. *Ньюкиктъен Ч.* Детская поведенческая неврология. М.: Теревинф, 2009. 288 p. *Njiokiktjen C.* Detskaya povedencheskaya nevrologiya [Children's Behavioral Neuroscience]. М.: Теревинф, 2009. 288 p.
13. *Denckla M.B.* Revised neurological examination for subtle signs // Psychopharmacol. Bull. 1985. V. 21. № 4. P. 773.

14. *Largo R.H., Caflisch J.A., Hug F. et al.* Neuromotor development from 5 to 18 years. Part 2, Associated movements // *Dev. Med. Child Neurol.* 2001. V. 43. № 7. P. 444.
15. *Fog E., Fog M.* Cerebral inhibition examined by associated movements / *Minimal cérébral dysfunction* // Eds. MacKeith R., Bax M. London, UK, Spastics Society & Heinemann Medical Books, 1963. № 10. P. 52.
16. *Lazarus J.-A.C., Todor J.I.* Age differences in the magnitude of associated movements // *Dev. Med. Child Neurol.* 1987. V. 29. № 6. P. 726.
17. *Rutter M., Graham Ph., Yule W.* A Neuropsychiatric study in childhood. (Clinics in Developmental Medicine), London, UK: Mac Keith Press., 1991. 272 p.
18. *Custers H.* Slurfmotoriek en cognitieve structuren, Een onderzoek bij kinderen van 3 tot 10 jaar. Dissertation THL59926 in Dutch, KU Leuven. Campus Library Arenberg – Bus 2000 de Croylaan 6 B-3001 Heverlee, Belgium, 1982.
19. *Duchêne R., Njiokiktjien C., Vuylsteke-Wauters M. et al.* Sensory-motor development II, Kinesthetic aspects of bimanual movement interaction / *Pediatric behavioural neurology*. V. 3. The child's corpus callosum // Eds. Ramaekers G., Njiokiktjien C. Amsterdam, Netherlands: Suyi Publications, 1991. P. 111.
20. *Mesker P.* De menselijke hand [The human hand], Dutch Nijmegen: Dekker & van de Vegt, 1977, 226 p.
21. *D'Souza H., Cowie D., Karmiloff-Smith A., Bremner A.J.* Specialization of the motor system in infancy, from broad tuning to selectively specialized purposeful actions // *Dev. Sci.* 2017. V. 20. № 4. P. 1.
22. *Van Grunsven W., Njiokiktjien C., Vuylsteke-Wauters M., Vranken M.* Ontogenesis of laterality in 3- to 10-year-old children, increased unimanual independence grounded on improved bimanual motor function // *Percept. Mot. Skills.* 2009. V. 109. № 1. P. 3.
23. *Atun-Einy O., Berger S.E., Ducz J., Sher A.* Strength of Infants' bimanual reaching patterns is related to the onset of upright locomotion // *Infancy.* 2014. V. 19. № 1. P. 82.
24. *Swinnen S.P., Jardin K., Meulenbroek R.* Between-limb asynchronies during bimanual coordination, effects of manual dominance and attentional cueing // *Neuropsychologia.* 1996. V. 34. № 12. P. 1203.
25. *Swinnen S.P.* Intermanual coordination: from behavioural principles to neural-network interactions // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. P. 348.
26. *Fagard J.* Changes in grasping skills and the emergence of bimanual coordination during the first year of life / *The Psychobiology of the hand, Clinics in Developmental Medicine* // Ed. Connolly K.J. London, UK: Mac Keith Press, 1998. 123 p.
27. *Njiokiktjien C., Driessen M., Habraken L.* Development of supination-pronation movements in normal children // *Hum. Neurobiol.* 1986. V. 5. № 3. P. 199.
28. *Njiokiktjien C., De Sonneville L., Hessels et al.* Unimanual and bimanual simultaneous finger tapping in schoolchildren, developmental aspects, and hand preference-related asymmetries // *Laterality.* 1997. V. 2. № 2. P. 117.
29. *Tallet J., Albaret V., Barral J.* Developmental changes in lateralized inhibition of symmetric movements in children with and without Developmental Coordination Disorder // *Res. Dev. Disabil.* 2013. V. 34. № 9. P. 2523.
30. *Corbetta D., Thelen E.* The developmental origins of bimanual coordination: a dynamic perspective // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 1996. V. 22. № 2. P. 502.
31. *Soska K.C., Galeon M.A., Adolph K.E.* On the Other Hand, Overflow Movements of Infants' Hands and Legs During Unimanual Object Exploration // *Dev. Psychobiol.* 2012. V. 54. № 4. P. 372.
32. *Coghill G.E.* Anatomy and the problem of behaviour. London UK: Cambridge University Press, 2015. 126 p.
33. *Stewart T.A., Lemberg J.B., Taft N.K. et al.* Fin ray patterns at the fin-to-limb transition. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. V. 117. № 3. P. 1612.
34. *Gillis A., Hall B.K.* A shared role for sonic hedgehog signalling in patterning chondrichthyan gill arch appendages and tetrapod limbs // *Development.* 2016. V. 143. № 8. P. 1313.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.) DSM-5. APA, Washington DC, 2013. 991 p.

Involuntary Left-Right Antagonism: a Supposed Archaic Sign of Neural Immaturity?

C. Njiokiktjien^{a,*}, W. van Grunsven^b, E. Oosterbosch^c, E. Nuyts^{c,d}

^a*Developmental Dysphasia Foundation, Amsterdam, Netherlands*

^b*Institute for Remediation of Learning Disabilities, Eindhoven, Netherlands*

^c*PXL University of Applied Sciences and Arts, Hasselt, Belgium*

^d*Hasselt University, Diepenbeek, Belgium*

*E-mail: cn@suyi.nl

The aim of this study is to show that toddlers are not yet able to perform synchronous bilateral symmetrical hand and arm movements, and a minority even tends to perform involuntarily bimanual left-right antagonistic movements that are regarded as archaic 'trunk movements', which will disappear with age. Ninety-seven typical children, 49 toddlers (TD's) (3 yrs 0 months–3 yrs 12 months) and 48 preschoolers (PS's) (4 yrs 0 months–4 yrs 12 months), 48 boys and 49 girls, were asked to imitate two types of bilateral movements after a demonstration, namely proximal rotational movements of the arms in the sagittal plane and distal supination-pronation movements at low speed, followed by acceleration on request. The differences were calculated

using logistic regression analysis. All the children were able to perform the movements, but TD's displayed less proximal arm synchronicity than PS's. Proximal antagonistic movements were more common in TD's than PS's, decreasing with age, and differences occurred more often after acceleration. The differences were also indicative of a decrease in age in the case of distal bimanual movements, but fewer differences were found to be significant. TD's have not yet fully reached the stage where bimanual movements are symmetrical and synchronous, but they attain the symmetrical stage in the limbs proximally before distally. A minority of the children, mainly TD's, revert to involuntary bimanual antagonism, thus confirming the hypothesis of Mesker, who referred to them as 'trunk movements'. It draws the attention to a relatively unknown infantile reflex pattern, antagonistic movements, the retention of which is a sign of immaturity. This could contribute to developmental coordination disorder (DCD).

Keywords: archaic left-right antagonisms, evolution-development principle, bimanual/bilateral motor development, neural maturation, trunk movements.

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГЕРЕНТНОСТИ ЭЭГ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: НЕОДНОРОДНОСТЬ ГРУППЫ

© 2021 г. Е. А. Лущекина^{1,*}, В. С. Лушекин², В. Б. Стрелец¹

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

²ГБУЗ Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ, Москва, Россия

*E-mail: elena.lushekina@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.02.2020 г.

После доработки 04.05.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

В двух подгруппах детей 4 года 5 мес.—7 лет 9 мес. (ср. возраст 6 лет 1 мес.) с расстройствами аутистического спектра (РАС), в одной из которых предполагается дальнейшее развитие по шизотипическому типу (группа ШТ), а в другой — по аутистическому типу (группа АТ) обнаружены разнонаправленные изменения когерентности парных связей коры головного мозга. Наибольшие изменения по сравнению с нормой наблюдаются в группе АТ: на большинстве исследованных ритмов увеличение межполушарной когерентности отмечается в задних и задне-центральных отделах, а ее уменьшение — в передних отделах; показатели внутриполушарной когерентности в большей степени увеличиваются в правом полушарии, а уменьшаются более выражено в левом полушарии. Наиболее значимые изменения когерентности в группе АТ обнаружены на частотах θ - и γ -ритмов в области речевой зоны ($T3-T5$). В группе ШТ более выражены изменения в сторону увеличения показателей межполушарных и внутриполушарных связей, чем в сторону их уменьшения. Изменения когерентности по сравнению с нормой в исследуемом возрасте больше выражены в группе АТ, чем в группе ШТ, видимо вследствие более раннего проявления патологии развития при аутизме, чем при шизофрении. Полученные данные обсуждаются с точки зрения теории двух альтернативных подходов — избыточных и пониженных связей как маркеров РАС.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, ЭЭГ, шизофрения, психическое развитие ребенка.

DOI: 10.31857/S0131164621020065

Попытки выделить среди континуума больных расстройствами аутистического спектра (РАС) подгруппы, отличающиеся друг от друга по особенностям биоэлектрической активности, единичны [1, 2]. Однако подобные исследования представляются весьма важными, в частности, для разграничения (РАС) и ранней детской шизофрении [3, 4]. Предыдущие исследования особенностей фоновой ЭЭГ позволили выделить две подгруппы детей с РАС, в одной из которых предполагается дальнейшее развитие по шизотипическому типу (группа ШТ), а в другой — по аутистическому типу (группа АТ). В группах АТ и ШТ по сравнению с группой нормально развивающихся детей того же возраста показано наличие прогностически значимых особенностей спектральной мощности (СМ) в каждой из обследованных групп [5]. Помимо характеристик СМ важную роль в определении принадлежности больного к той или другой группе играют изменения в меж- и внутриполушарных взаимодействиях [6].

Исследование синхронности работы нейронов на основе измерения вариации фаз ЭЭГ независимо от амплитуды процесса позволяет выявить роль низкоамплитудных колебаний, которые могут не обнаруживаться при исследовании спектральной мощности [7, 8]. Известно, что для фоновой активности у взрослых больных шизофренией характерны не только уменьшение СМ основных ритмов, но и разобщенность работы полушарий, снижение синхронности в лобных и центральных отделах [8]. Показано, что нарушение межполушарных отношений при шизофрении связано с дефицитом тормозных систем головного мозга [9]. У детей и подростков, страдающих данным заболеванием, описана выраженная вариативность связей [10], а также нарушение синхронности [11] по сравнению со здоровыми испытуемыми. В целом, при анализе данных литературы относительно функциональных связей при шизофрении и РАС выявляются существенные противоречия и расхождения, по-видимому,

в первую очередь связанные с условиями регистрации [12]. В настоящем исследовании изучались особенности когерентности ЭЭГ в фоне в группах АТ и ШТ в сравнении с группой нормально развивающихся детей того же возраста. Основное внимание было уделено α - и γ -диапазонам, поскольку в предыдущих исследованиях спектральной мощности именно на этих частотах были получены наиболее существенные различия [5].

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие мальчики-правши в возрасте от 4 лет 5 мес. до 7 лет 9 мес. Первая группа – группа контроля состояла из здоровых детей (36 чел., средний возраст 7 лет 1 мес.). Вторая группа состояла из детей с РАС и соответствовала диагнозу *F. 84.0.* по Международной классификации болезней (39 чел., средний возраст 6 лет 2 мес.). Эта группа была предварительно разделена с помощью дискриминантного анализа на 2 подгруппы [6]. Одна подгруппа была близка по своим характеристикам к больным с расстройствами шизофренического спектра. Ее рассматривали как группу РАС, в которой в дальнейшем предполагается развитие по шизотипическому типу (ШТ, 18 чел., средний возраст 6 лет 1 мес.); вторую подгруппу рассматривали как группу, в которой предполагается дальнейшее развитие по аутистическому типу (АТ, 21 чел., средний возраст 6 лет 2 мес.).

Испытуемые находились на этапе предварительного обследования в Детском психоневрологическом Центре (г. Москва) и еще не получали медикаментозного лечения. Дети, участвующие в исследовании понимали и выполняли речевые команды и могли воспроизвести цифровой ряд или произвести простые арифметические действия.

ЭЭГ-регистрацию проводили от 16 электродов по стандартной схеме 10–20% и объединенных ушных электродов с помощью электрофизиологического многоканального усилителя *CONAN 4.5* и персонального компьютера в диапазоне 0.3–75 Гц с частотой опроса 256 Гц, постоянной времени 0.3 с и эпохой анализа 60 с. Испытуемые находились в состоянии покоя с закрытыми глазами. После стандартных процедур первичной обработки, включающей полосовую фильтрацию для удаления сетевых помех и вырезания артефактов, данные подвергали вторичной обработке с помощью программ анализа биоэлектрической активности. Спектральные характеристики вычисляли с использованием быстрого преобразования Фурье; статистическому анализу подвергали средние значения амплитуд в частотных диапазонах. Исследовали когерентность парных связей в диапазоне θ_2 -ритма (6–7.5 Гц), в поддиапазонах

α -ритма (8–9; 9–10; 11–12 и 12–13 Гц), а также в диапазоне γ -ритма (30–45 Гц). Использовали показатели натурального логарифма когерентности ($\ln \text{Cog}$), которые имели распределения, близкие к нормальным, что позволило исследовать их средствами параметрической статистики. При анализе значений когерентности в зависимости от размера группы определяли порог достоверности (3σ , $p < 0.001$) по *Z*-критерию. Для группы больных порог значений когерентности составил 0.482, а для группы здоровых испытуемых – 0.260. Достоверность различий средних значений независимых групп ЭЭГ-файлов для межгрупповых сравнений определяли с помощью *t*-теста Стьюдента. Использовали компьютерную систему анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных “*Brainsys*” [13], которая позволяла строить карты значимых (с вероятностью ошибки $p < 0.001$) изменений парных связей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали особенности межполушарных и внутриполушарных связей в двух подгруппах детей с РАС, в группах АТ и ШТ. Практически на всех ритмах когерентность в экспериментальных группах менялась разнонаправлено по сравнению с нормой. В анализ поддиапазонов α -ритма был включен “детский” α -подобный θ -ритма (6–7.5 Гц). Во внимание принимались только те различия показателей когерентности в экспериментальных группах по сравнению с нормой, которые имели наиболее высокую степень достоверности межгрупповых различий ($p < 0.001$).

На “детском” α -подобном θ -ритме (6–7.5 Гц) в группе ШТ обнаружено слабо выраженное увеличение показателей межполушарных коротких и средних связей в лобных и затылочных отделах (рис. 1, А), изменений в сторону уменьшения не обнаружено (рис. 1, В). В группе АТ наблюдались разнонаправленные изменения межполушарных связей по сравнению с нормой. Увеличение межполушарной связанности более выражено в отведениях O_1 , O_2 , P_3 , P_4 , T_3 , T_5 , T_6 , т.е. в задних и теменных отделах (рис. 1, Б); уменьшение отмечалось в отведениях Fp_1 , Fp_2 , F_7 , C_3 , C_4 , T_4 , т.е. в передне-центральных отделах (рис. 1, Л). Изменения внутриполушарных связей в обеих группах разнонаправлены и также более выражены в группе АТ. В группе ШТ (так же, как и для межполушарных связей) преобладают незначительные изменения средних связей в сторону увеличения, в особенности, в левом лобно-височном отделе (рис. 1, Д). В группе АТ наблюдается более выраженное увеличение показателей когерентности в задних отделах (O_2 , T_6) правого полушария (рис. 1, Е) и преимущественный дефицит связей в левом полушарии, в особенности во фронт-

тальной (Fp_1 , F_3), височной (T_3), задневисочной (T_5) и теменной (P_3) зонах (рис. 1, 3). В правом полушарии увеличенных показателей внутриполушарных связей в 4 раза больше, чем в левом (рис. 2).

На частоте 8–9 Гц в обеих группах обнаружены незначительные разнонаправленные изменения как меж-, так и внутриполушарных связей. Различия между группами ШТ и АТ незначительны (рис. 2).

На частоте 9–10 Гц разнонаправленные изменения имели минимальную выраженность.

На частоте 11–12 Гц в группе АТ наблюдались разнонаправленные изменения межполушарных связей. Многие длинные связи имеют более высокие показатели когерентности по сравнению с нормой по отведениям F_3 , T_4 , T_6 , O_1 , O_2 , т.е. преимущественно в задних отделах, за исключением F_3 (рис. 3, Б). При этом в лобных отделах в обоих полушариях выявляется выраженное уменьшение показателей когерентности на коротких и средних межэлектродных расстояниях для межполушарных связей (рис. 3, Г). В группе ШТ обнаруживается менее выраженное по сравнению с группой АТ увеличение показателей средних и длинных межполушарных связей, в которое наиболее включено отведение O_1 (рис. 3, А); уменьшения межполушарной связанности не отмечается (рис. 3, В).

При анализе внутриполушарных связей в обеих группах обнаружены разнонаправленные изменения по сравнению с нормой. В группе ШТ в основном увеличивается количество показателей когерентности для коротких и средних связей в обоих полушариях (рис. 2, рис. 3, Д), в группе АТ — средних и длинных более выражено в правом полушарии, особенно в отведении T_4 (рис. 2, рис. 3, Е). Уменьшение показателей когерентности для внутриполушарных связей различной длины в группе АТ отмечается в обоих полушариях практически в равной степени с небольшим преобладанием слева (рис. 5). Локализация значимых различий наиболее выражена в отведениях T_5 , P_3 , C_3 левого полушария (рис. 3, З). В целом, уменьшение внутриполушарной связанности более выражено в группе АТ (рис. 3, З) по сравнению с группой ШТ (рис. 3, Ж). В группе ШТ, так же как и в группе АТ уменьшение показателей когерентности отмечалось с небольшим преимуществом слева (рис. 2).

На частоте 12–13 Гц в обеих группах также выявлялись разнонаправленные изменения межполушарных связей по сравнению с нормой, более выраженные в группе АТ. Увеличение показателей когерентности для межполушарных связей разной длины в группе ШТ наблюдалось преимущественно в передних отделах — Fp_1 , Fp_2 , F_3 , F_4 .

Увеличение для длинных связей отмечалось симметрично между лобными и затылочными отделами (рис. 2, рис. 3, А). В группе АТ увеличение межполушарной связанности имело место по большинству исследованных отведений (рис. 4, Б). Уменьшение показателей для межполушарных связей в группе ШТ выражено незначительно (рис. 4, В). В группе АТ оно наблюдалось в передне-центральных отделах и не захватывало задневисочные и затылочные области (рис. 4, Г). Увеличение показателей для внутриполушарных связей (в том числе и длинных) отмечалось в обеих экспериментальных группах в обоих полушариях (рис. 4, Д, Е). Незначительное уменьшение внутриполушарной связанности в группе ШТ отмечено в передних отделах обоих полушарий (рис. 4, Ж). В группе АТ уменьшение показателей внутриполушарных связей почти в 4 раза более выражено в правом полушарии, чем в левом (рис. 2). Уменьшение внутриполушарной связанности более выражено для группы АТ, по сравнению с группой ШТ (рис. 4, Ж, З).

На частоте γ (30–45 Гц) в группе ШТ изменения по сравнению с нормой незначительны (рис. 5, А, В, Д, Ж). В группе АТ обнаружены разнонаправленные изменения межполушарных связей. Увеличение показателей межполушарных связей в группе АТ в основном отмечается в задних левых отделах в отведениях C_3 , T_5 , P_3 и в правом затылочном отведении O_2 (рис. 5, Б). Уменьшение наблюдается в обоих полушариях в передне-центральных отделах F_4 , F_8 , а также в височных отделах T_3 , T_5 , T_6 , и в левом затылочном отведении O_1 (рис. 5, Ж). В правом полушарии обнаружено асимметричное увеличение внутриполушарной связанности (рис. 5, Е). Уменьшение показателей внутриполушарных связей в группе АТ более выражено в задне-теменно-центральных отделах левого полушария O_1 , P_3 , C_3 (рис. 5, З).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нарушение когерентности ритмов ЭЭГ связано с большим кругом заболеваний мозга [14], в том числе, с шизофренией и аутизмом [15–18]. В научной литературе, посвященной особенностям когерентности при РАС обсуждаются генетически обусловленные нарушения [19], а также влияние измененного пранинга (*pruning*) [20]. Результаты исследований когерентности различных ритмов при РАС [12] и шизофрении [14, 21] весьма противоречивы, что может быть связано с различными условиями регистрации [12]. Следует обратить внимание на то, что подавляющее большинство работ сосредоточено на α -ритме [14, 22–24]. По-видимому, это не случайно. Как показали наши предыдущие исследования спектральной мощности [5], именно при анализе α -ритма по

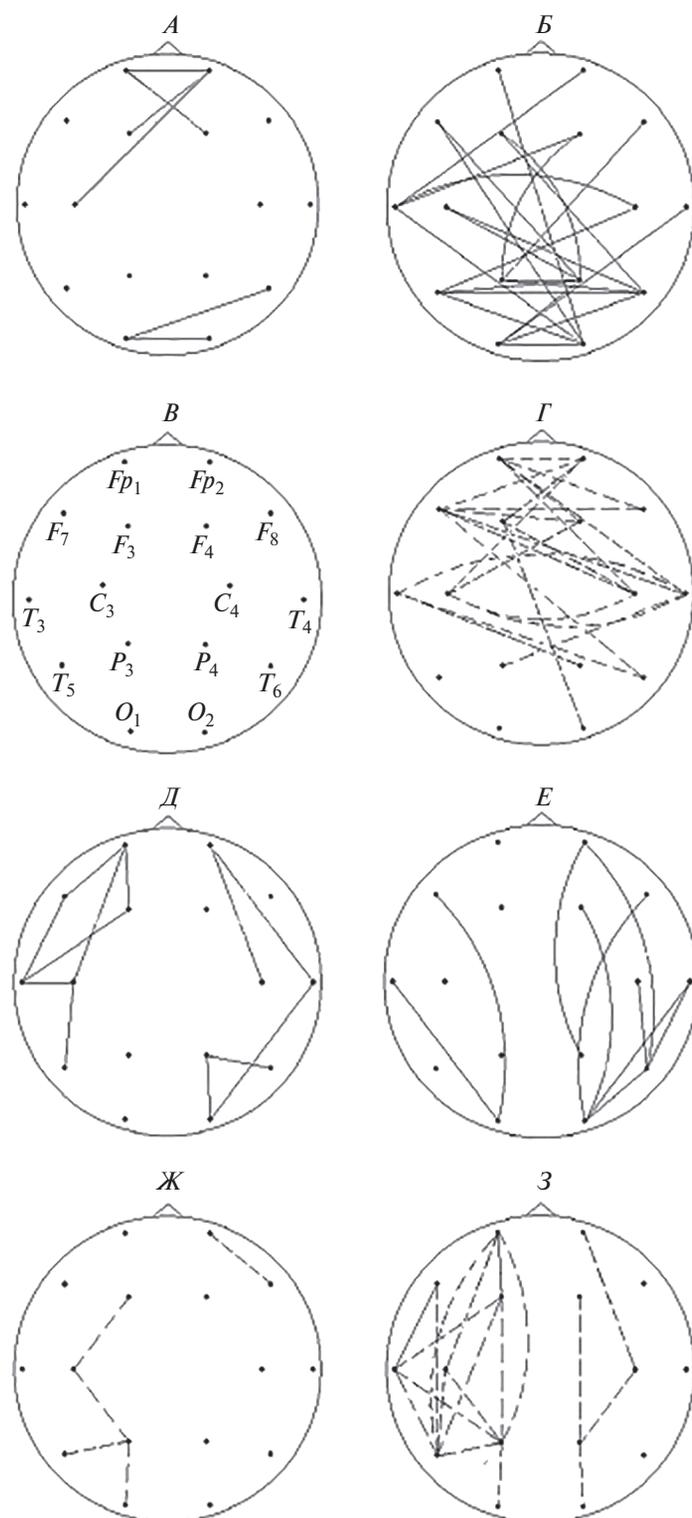


Рис. 1. Карты различий когерентности при сравнении контрольной группы с экспериментальными группами в 16 отведениях на частоте 6–7,5 Гц.

Сплошная линия соответствует изменениям в сторону превышения показателей в экспериментальной группе по сравнению с нормой; пунктирная линия соответствует изменениям в сторону снижения показателей в экспериментальной группе по сравнению с нормой. Карты различий слева (А, В, Д, Ж) соответствуют результатам сравнения группы ШТ с нормой. Карты различий справа (Б, Г, Е, З) соответствуют результатам сравнения группы АТ с нормой. Карты различий сверху (А, Б, В, Г) отражают изменения межполушарных связей. Карты различий внизу (Д, Е, Ж, З) отражают изменения внутриполушарных связей. Во внимание принимались только те различия показателей когерентности в экспериментальных группах по сравнению с нормой, которые имели наиболее высокую степень достоверности ($p < 0.001$).

поддиапазонам, выявляются тонкие различия между ШТ и АТ группами больных РАС. В связи с этим в настоящем исследовании когерентности мы также уделили наибольшее внимание данному ритму и его поддиапазонам. Достоверные изменения в экспериментальных группах по сравнению с нормой были обнаружены также на частоте “детского” α -подобного θ -ритма (6–7.5 Гц). Этот ритм возникает в возрасте 3–6 лет и сочетает частоту θ -ритма (6–8 Гц) со свойствами α -ритма (десинхронизация на открывание глаз) [25]. Кроме того, анализировали изменения когерентности на частоте γ -ритма, играющего большую роль в нарушениях, свойственных РАС и шизофрении [26].

Имеются данные о том, что при шизофрении [14, 21] и аутизме [27, 28] в первую очередь страдают функциональные взаимосвязи между относительно удаленными отделами, при этом доля этих взаимосвязей для соседних отделов даже возрастает по сравнению с группой здоровых детей. Это значит, что процесс дезинтеграции в наибольшей степени затрагивает удаленные друг от друга области. Однако возможно, что избыток связей по сравнению с нормой оказывает не менее деструктивное влияние на работу мозга.

Избыточность межполушарных и внутрислоушарных связей, обнаруженная нами в обеих экспериментальных группах (преимущественно в группе АТ), отмечена и в других работах и соответствует представлениям об избыточности анатомических и функциональных связей при РАС [29], в особенности данным о выраженном увеличении связей между фронтальной и центральной областями на частоте α -ритма как маркере группы риска по РАС [24]. В то же время в нашем исследовании в группе АТ наблюдаются избыточные связи, в большей степени, локализованные в задне-теменных и задневисочных отделах.

Наряду с представлениями об избыточности лобно-центральных связей как маркере РАС [24], существует прямо противоположная теория, так называемая теория пониженных связей, основанная на данных функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [23, 30]. Таким образом, в литературе имеются данные не только об увеличении, но об уменьшении показателей как внутри-, так и межполушарных связей по α -ритму при РАС. Полученные нами результаты об уменьшении межполушарной связанности на частоте α -ритма, преимущественно в передних и передне-центральных отделах, более выраженным в группе АТ по сравнению с группой ШТ, подтверждают обсуждаемые в литературе тенденции, связанные с уменьшением длинных связей на частоте α -ритма между лобным отделом и другими отделами мозга при РАС. Описанные тенденции относятся и к состоянию покоя с закры-

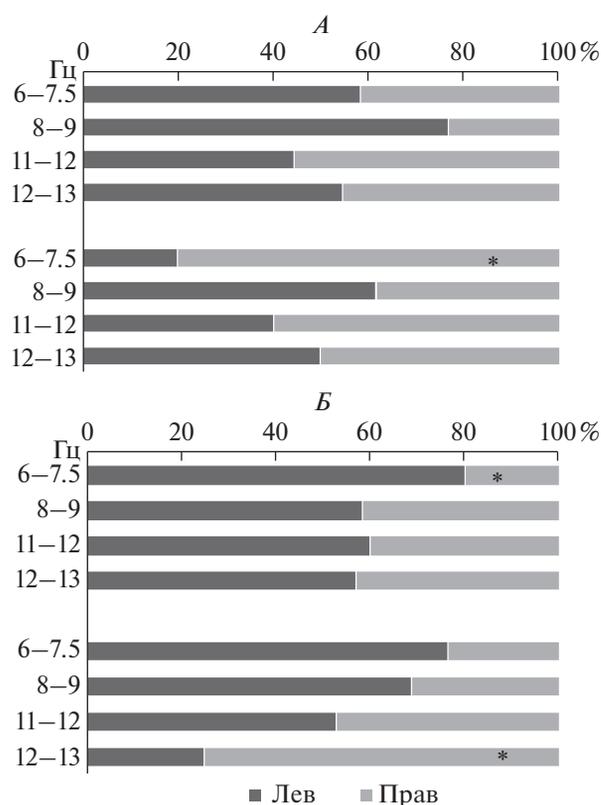


Рис. 2. Процентное содержание достоверных изменений парных связей в θ_2 и поддиапазонах α -ритма в левом (темные полосы), правом (светлые полосы) полушариях. А – группа ШТ; Б – группа АТ. Достоверные межгрупповые различия отмечены звездочками ($p(t) < 0.01$).

тыми глазами [31] и к функциональным пробам – тестам на узнавание предмета [32] и на чтение [33]. Более слабая функциональная взаимосвязанность коры у больных РАС по сравнению с нормой на частоте α -ритма описана в литературе при исследовании механизмов внимания. Методом линейной регрессии показано, что характер ослабления функциональных связей между лобными и теменными отделами, а также лобных и теменных отделов с вентральными областями объясняет уникальную вариативность симптомов нарушения внимания не только при РАС, но и при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [34].

Обнаруженное нами уменьшение внутрислоушарной когерентности, локализованное преимущественно в задних отделах, более выраженное в группе АТ, наряду с уже упоминавшимся фактом об изменении взаимосвязей левой затылочной области в группе ШТ, вносит вклад в обсуждаемый вопрос об атипичных связях затылочной коры как механизме нарушения зрительного восприятия [34], в том числе восприятия лиц [35–37].

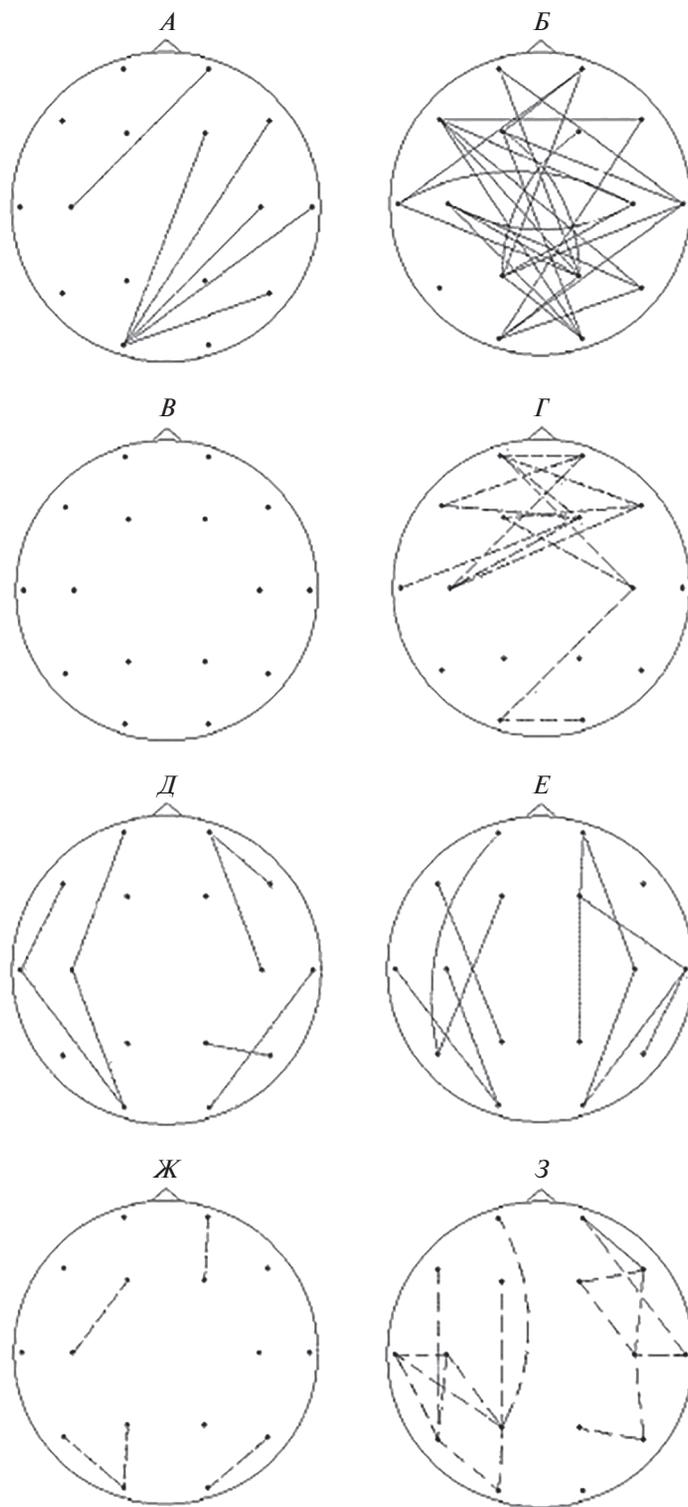


Рис. 3. Карты различий когерентности при сравнении контрольной группы с экспериментальными группами в 16 отведениях на частоте 11–12 Гц. Остальные обозначения см. рис. 1.

Изменения когерентности при РАС обсуждаются также в связи с анализом нарушения эмоциональных проявлений и выполнения тестовых за-

даний. При исследовании такого симптома, как тревожность, также показана специфичность изменений когерентности [34]. Есть данные о том,

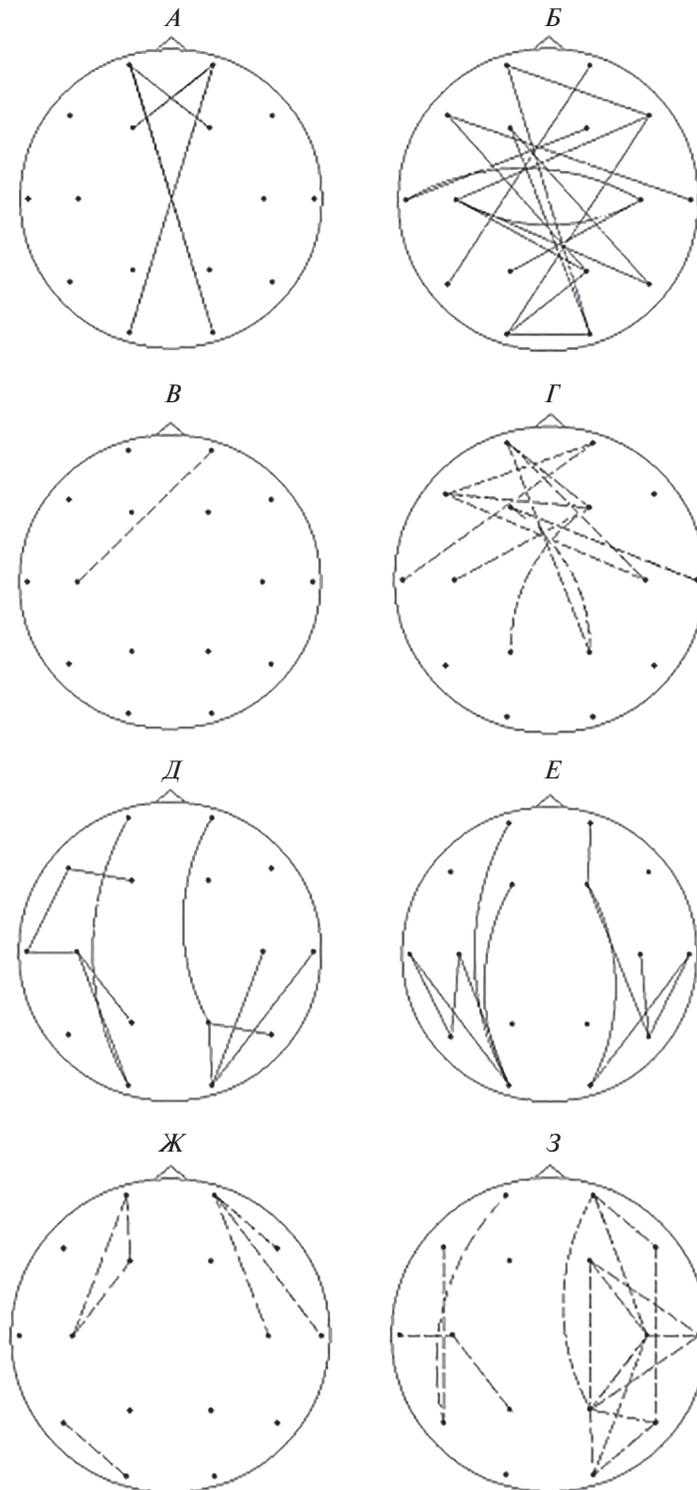


Рис. 4. Карты различий когерентности при сравнении контрольной группы с экспериментальными группами в 16 отведениях на частоте 12–13 Гц. Остальные обозначения см. рис. 1.

что чем ниже согласованность лобно-теменных связей, тем хуже выполнение заданий испытуемыми [38], что может быть эффективно скоррек-

тировано при помощи тренинга по обратной связи, направленного на преодоление функциональных последствий пониженной когерентности [28].

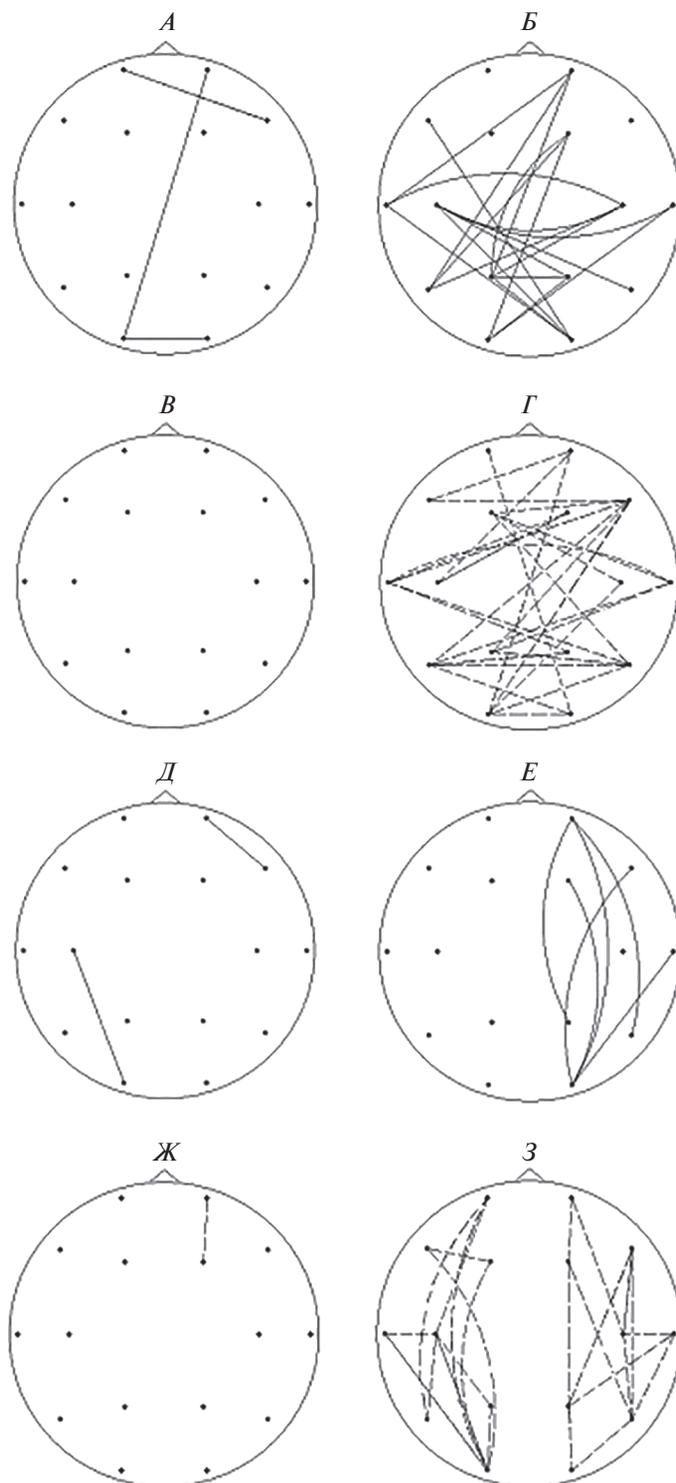


Рис. 5. Карты различий когерентности при сравнении контрольной группы с экспериментальными группами в 16 отведениях на частоте 30–45 Гц. Остальные обозначения см. рис. 1.

Также показана возможность частичной компенсации специфических изменений когерентности в ходе терапии шизофрении и депрессии [39].

Уменьшение показателей когерентности описано не только на частоте α -ритма [40, 41], но и для δ - [40], θ - [38, 40] и высокочастотного β - [41]

диапазонов. В литературе имеются также сведения об особой значимости изменений наиболее высокочастотного γ -ритма при шизофрении [42] и аутизме [26]. Полученные в нашем исследовании результаты о левостороннем дефиците и правосторонней избыточности внутриполушарных связей в группе АТ на частоте γ -ритма частично согласуются с данными о преимущественных изменениях высокочастотных ритмов в левом полушарии при аутизме [26] и дополняют сложную картину нарушений внутрикоркового взаимодействия при данном заболевании. Обнаруженное нами в группе АТ уменьшение межполушарных связей в левой задневисочной области подтверждает представления о механизмах нарушений речевой функции [43, 44].

Сопоставляя локализацию изменений когерентности и функциональных нарушений, характерных для аутизма, следует отметить, что изменения когерентности преимущественно описаны, как и в нашем исследовании, в лобно-теменных [38], лобно-височных [27], височных [40] и затылочных [40] областях. Указанные области относятся к специально выделенным зонам, функции которых максимально нарушены при аутизме [45]. Таким образом, изменение функционирования связей в указанных отделах могут объяснить выраженность нарушений речевых [43, 46] и зрительных [34–36] функций при РАС. Нельзя исключить, что нарушение первичного звена восприятия в корковых проекциях зрительного анализатора обеих полушарий препятствует точной идентификации лиц и эмоциональных состояний.

Поскольку все изменения когерентности, обнаруженные нами для исследованной возрастной группы оказались более выраженными в группе АТ, можно предположить, что проявления функциональных признаков заболевания в группе ШТ обнаруживаются позже по сравнению с группой АТ. Распад связей, характерный для шизофрении, описан, начиная с подросткового возраста [21]. На более ранних этапах описаны только случаи инфантильного детского психоза [47]. По-видимому, обнаруженные нами изменения в экспериментальных группах по сравнению с нормой, в группе “истинных аутистов” начинают проявляться раньше, чем у детей, которые будут далее развиваться по шизотипическому варианту.

ВЫВОДЫ

1. В двух подгруппах детей 4.5–7.9 лет (ср. возраст 6.05 лет) с РАС, в одной из которых предполагается дальнейшее развитие по шизотипическому типу (группа ШТ), а в другой — по аутистическому типу (группа АТ) обнаружены разнонаправленные изменения когерентности парных связей коры головного мозга.

2. В группе АТ на частоте α -ритма увеличение показателей межполушарной когерентности преимущественно отмечается в задних и задне-центральных отделах, а ее уменьшение — в передних отделах; внутриполушарная когерентность в большей степени увеличивается на частоте θ - и γ -ритмов в правом полушарии, а уменьшается более выражено в левом полушарии. Значимые изменения когерентности в группе АТ обнаружены в области речевой зоны ($T3-T5$), в особенности на частотах θ - и γ -ритмов.

3. В группе ШТ более выражены изменения в сторону увеличения показателей межполушарных и внутриполушарных связей, чем в сторону их уменьшения.

4. Изменения когерентности по сравнению с нормой больше выражены в группе АТ, чем в группе ШТ, видимо вследствие более раннего проявления патологии развития при аутизме, чем при шизофрении.

5. Полученные данные обсуждаются с точки зрения теории двух альтернативных подходов — избыточных и пониженных связей как маркеров РАС.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва). Протокол заседания Комиссии по этике от 15 июля 2019 г. № 3.

Информированное согласие. Каждый родитель (законный представитель) участника исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа поддержана грантом РФФИ (№ 20-013-00395А) и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2019–2021 гг. (№ г.р. АААА-А17-117092040004-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Duffy F.H., Shankardass A., McAnulty G.B. et al. The relationship of Asperger's syndrome to autism: a preliminary EEG coherence study // BMC Neurol. 2013. V. 11. P. 175.
2. Duffy F.H., Als H. Autism, spectrum or clusters? An EEG coherence study // BMC Neurol. 2019. V. 19. № 1. P. 27.
3. King B.H., Lord C. Is schizophrenia on the autism spectrum? // Brain Res. 2011. V. 1380. P. 34.
4. Иовчук Н.М., Северный А.А. Современные проблемы диагностики аутизма // Электронный журнал

- “Психологическая наука и образование psyedu.ru”. E-journal “Psychological Science and Education psyedu.ru”. 2013. № 5. С. 91.
5. *Лущекина Е.А., Лушчекин В.С., Стрелец В.Б.* Исследование спектральной мощности ЭЭГ у детей с расстройствами аутистического спектра: неоднородность группы // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 3. С. 242.
Lushchekina E.A., Lushchekin V.S., Strelets V.B. EEG Spectral Power in Children with Autistic Spectrum Disorders: Heterogeneity of the Group // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 3. P. 242.
 6. *Лущекина Е.А., Лушчекин В.С., Стрелец В.Б.* Биоэлектрическая активность мозга детей с расстройствами аутистического спектра: неоднородность группы // *Физиология человека.* 2018. Т. 44. № 4. С. 32.
Lushchekina E.A., Lushchekin V.S., Strelets V.B. Bioelectric Brain Activity in Children with Autistic Spectrum Disorders: Population Heterogeneity // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 4. P. 386.
 7. *Ливанов М.Н.* Пространственная организация процессов головного мозга. М.: Наука, 1972. 181 с.
 8. *Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. и др.* Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии // *Журн. высш. нерв. деят.* 2005. Т. 55. № 4. С. 496.
 9. *Изнак А.Ф.* Нарушения структурно-функциональной организации головного мозга при шизофрении // *Психиатрия.* 2008. Т. 33. № 3. С. 25.
 10. *Arruda G.F., Costa L.F., Schubert D. et al.* Structure and dynamics of functional networks in child-onset schizophrenia // *Clin. Neurophysiol.* 2014. V. 125. № 8. P. 1589.
 11. *Кулаичев А.П., Горбачевская Н.Л., Горюнов А.В. и др.* Различия показателей биоэлектрической активности ЭЭГ у здоровых и больных шизофренией детей и подростков // *Журн. неврол. и психиатр.* им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. С. 55.
 12. *Gurau O., Bosl W.J., Newton C.R.* How Useful is electroencephalography in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorders and the Delineation of Subtypes: A Systematic Review // *Front. Psychiatry.* 2017. V. 8. № 121. P. 1.
 13. *Горбачевская Н.Л., Митрофанов А.А.* Роль количественных методов анализа электроэнцефалограммы в детской психиатрии // *Медицинский алфавит.* 2008. № 4. С. 13.
 14. *Henshall K.R., Sergejew A.A., Colette G.R. et al.* Inter-hemispheric EEG coherence is reduced in auditory cortical regions in schizophrenia patients with auditory hallucinations // *Int. J. Psychophysiol.* 2013. V. 89. № 1. P. 63.
 15. *Pascual-Belda A., Díaz-Parra A., Moratal D.* Evaluating Functional Connectivity Alterations in Autism Spectrum Disorder Using Network-Based Statistics // *Diagnostics.* 2018. V. 8. № 51. P. 1.
 16. *Boutros N.N., Lajiness-O'Neill R., Zillgitt A. et al.* EEG changes associated with autistic spectrum disorders // *Neuropsychiatr. Electrophysiol.* 2015. V. 1. № 3. <https://doi.org/10.1186/s40810-014-0001-5>
 17. *Matlis S., Boric K., Chu C.J. et al.* Robust disruptions in electroencephalogram cortical oscillations and large-scale functional networks in autism // *BMC Neurol.* 2015. V. 15. P. 95.
 18. *Shephard E., Tye C., Ashwood K.L. et al.* Resting-State Neurophysiological Activity Patterns in Young People with ASD, ADHD, and ASD + ADHD // *J. Autism Dev. Disord.* 2018. V. 48. № 1. P. 110.
 19. *Moseley R.L., Ypma R.J.F., Holt R.J. et al.* Whole-brain functional hypoconnectivity as an endophenotype of autism in adolescents // *Neuro Image: Clinical.* 2015. V. 9. P. 140.
 20. *Schwartz S., Kessler R., Gaughan T., Buckley A.W.* Electroencephalogram Coherence Patterns in Autism: An Updated Review // *Pediatr. Neurol.* 2017. V. 67. P. 7.
 21. *Борисов С.В., Каплан А.Я., Горбачевская Н.Л., Козлова И.А.* Анализ структурной синхронности ЭЭГ подростков, страдающих расстройствами шизофренического спектра // *Физиология человека.* 2005. Т. 31. № 3. С. 16.
Borisov S.V., Kaplan A.Ya., Gorbachevskaya N.L., Kozlova I.A. Analysis of EEG Structural Synchrony in Adolescents with Schizophrenic Disorders // *Human Physiology.* 2005. V. 31. № 3. P. 255.
 22. *Lefebvre A., Delorme I R., Delanoë K. et al.* Alpha Waves as a Neuromarker of Autism Spectrum Disorder: The Challenge of Reproducibility and Heterogeneity // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 662.
 23. *Dickinson A., DiStefano C., Lina Y.-Y., Scheffler A.W.* Interhemispheric alpha-band hypoconnectivity in children with autism spectrum disorder // *Behav. Brain Res.* 2018. V. 348. P. 227.
 24. *Orehova E.V., Elsabbagh M., Jones E.J.H. et al.* EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism // *J. Neurodev. Disord.* 2014. V. 6. № 1. P. 40.
 25. *Благосклонова Н.К., Новикова Л.А.* Детская клиническая электроэнцефалография. М.: Медицина, 1994. 204 с.
 26. *Askari E., Setarehdan S.K., Sheikhan A. et al.* Computational model for detection of abnormal brain connections in children with autism // *J. Integr. Neurosci.* 2018. V. 17. № 3. P. 237.
 27. *Shou G., Mosconi M.W., Wang J. et al.* Electrophysiological signatures of atypical intrinsic brain connectivity networks in autism // *J. Neural Eng.* 2017. V. 14. № 4. P. 046010.
 28. *Pineda J.A., Juavinett A., Datko M.* Self-regulation of brain oscillations as a treatment for aberrant brain connections in children with autism // *Neuropsychol.* 2012. V. 79. № 6. P. 790.
 29. *Herbert M.R., Ziegler D.A., Makris N. et al.* Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder // *Ann Neurol.* 2004. V. 55. № 4. P. 530.
 30. *Just M., Keller T., Malave V.L. et al.* Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior under-connectivity // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. V. 36. № 4. P. 1292.
 31. *Murias M., Webb S.J., Greenson J., Dawson G.* Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence

- in individuals with autism // *Biol. Psychiatry*. 2007. V. 62. № 3. P. 270.
32. *Catarino A., Andrade A., Churches O. et al.* Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions: an EEG study using wavelet transform coherence // *Mol. Autism*. 2013 V. 4. № 1. P. 1.
 33. *Carson A.M., Salowitz N.M., Scheidt R.A. et al.* Electroencephalogram coherence in children with and without autism spectrum disorders: decreased interhemispheric connectivity in autism // *Autism Res*. 2014. V. 7. № 3. P. 334.
 34. *Yerys B.E., Birkan T., Satterthwaite T.D. et al.* Functional connectivity of fronto-parietal and salience/ventral attention networks have independent associations with co-occurring ADHD symptoms in children with autism // *Biol. Psychiatry. Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2019. № 4. № 4. P. 343.
 35. *Tye Ch., Mercure E., Ashwood K.L. et al.* Neurophysiological responses to faces and gaze direction differentiate children with ASD, ADHD and ASD + ADHD // *Cogn. Neurosci*. 2013. V. 5. P. 71.
 36. *Fishman I., Linke A., Hau J.* Atypical Functional Connectivity of Amygdala Related to Reduced Symptom Severity in Children With Autism // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2018. V. 57. № 10. P. 764.
 37. *Loth E., Garrido L., Ahmad J. et al.* Facial expression recognition as a candidate marker for autism spectrum // *Molecular Autism*. 2018. V. 9. № 7. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0187-7>
 38. *Han Y.M.Y., Chan A.S.* Disordered cortical connectivity underlies the executive function deficits in children with autism spectrum disorders // *Res. Dev. Disabil.* 2017. V. 61. P. 19.
 39. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Мельникова Т.С.* Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии (обзор литературы) // *Психиатрия*. 2018. Т. 78. С. 127.
 40. *Coben R., Barry R., Hudspeth W., Barry R.J.* EEG power and coherence in autistic spectrum disorder // *Clin. Neurophysiol*. 2008. V. 119. № 5. P. 1002.
 41. *Elhabashy H., Raafat O., Afifi L. et al.* Quantitative EEG in autistic children // *Egyptian J. Neurol. Psychiatry Neurosurg*. 2015. V. 52. № 3. P. 176.
 42. *Магомедов Р.А., Гарах Ж.В., Орехов Ю. и др.* Гамма-ритм, позитивные, негативные симптомы и когнитивная дисфункция при шизофрении // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2010. Т. 101. № 1. С. 78.
 43. *Thai N.J., Longe O., Rippon G.* Disconnected brains: What is the role of fMRI in connectivity research? // *Intern. J. Psychophysiol*. 2009. V. 73. № 1. P. 27.
 44. *Tang Y., Chen K., Zhou Y. et al.* Neural activity changes in unaffected children of patients with schizophrenia: A resting-state fMRI study // *Schizophrenia Res*. 2015. V. 168. № 1. P. 360.
 45. *Hazlett H.C., Gu H., Munsell B.C. et al.* Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder // *Nature*. 2017. V. 542. № 7641. P. 348.
 46. *Горбачевская Н.Л., Мамохина У.А., Вершинина Н.В. и др.* Особенности спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с расстройствами аутистического спектра // *Психиатрия*. 2018. Т. 78. № 2. С. 48.
 47. *Симашкова Н.В., Ключник Т.П.* Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2016. 286 с.

The Study of EEG Coherence in Children with Autistic Spectrum Disorders: Heterogeneity of the Group

E. A. Luschekina^{a, *}, V. S. Luschekin^b, V. B. Strelets^a

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

^b*Center for Psychological and Neurological Assistance, Moscow, Russia*

*E-mail: elena.luschekina@yandex.ru

Of the total Group of children (aged 4 years 5 months to 7 years 9 months) with autistic spectrum disorders (ASD) we select 2 subgroups, one of which is supposed to further development via autistic type (AT), and the other is the transition to development schizotypic type (SchT). We found multi-directional changes in the coherence of paired connections of the cerebral cortex. The greatest changes in comparison with the norm are observed in the group AT: in most of the studied rhythms, the increase in inter-hemisphere coherence is observed in the occipital and occipito-central zones, and its decrease - in the front ones; intra-hemisphere coherence increases more in the right hemisphere, and decreases more pronounced in the left hemisphere. The most significant changes in coherence in the AT group were found at the frequencies of theta and gamma rhythms in the verbal zone (T3–T5). In the SchT group, changes in the direction of increasing inter-hemisphere and intra-hemisphere links are more pronounced than in the direction of their reduction. Changes in coherence are more pronounced in the AT group than in the SchT group, apparently due to an earlier manifestation of developmental pathology in autism than in schizophrenia. The findings are discussed from the perspective of the theory of two alternative approaches – excess and reduced links as markers of ASD.

Keywords: autism spectrum disorders, EEG, schizophrenia, the mental development of the child.

УДК 612.821.6:612.822.3

РЕШЕНИЕ ОБРАЗНЫХ КРЕАТИВНЫХ ЗАДАЧ ИЗМЕНЯЕТ ФОНОВУЮ ЭЭГ ПОКОЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© 2021 г. Е. Ю. Приводнова^{1,2,*}, Н. В. Вольф^{1,2,**}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины,
Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет,
Новосибирск, Россия

*E-mail: privodnovaeu@physiol.ru

**E-mail: volf@physiol.ru

Поступила в редакцию 27.07.2020 г.

После доработки 02.10.2020 г.

Принята к публикации 25.11.2020 г.

Включение в креативную деятельность оказывает нейропротекторный эффект в пожилом возрасте. Одним из ключевых факторов, который вносит вклад в этот эффект, является когнитивная стимуляция через креативное мышление. Лежащим в основе нейронным механизмом является вызванная предшествующей деятельностью нейропластичность, которая может проявляться в виде изменений активности мозга после завершения задания в областях, участвующих в его выполнении. Два основных вида креативности, вербальная и образная, которые соответственно опираются на зрительно-пространственные и семантические процессы, демонстрируют различные траектории возрастных изменений. Чтобы определить, какой тип креативных заданий оставляет более выраженное последствие в посттестовой электроэнцефалографической (ЭЭГ) активности мозга у пожилых людей, зарегистрировали ЭЭГ у 29 пожилых (64 ± 6 лет) ментально здоровых испытуемых до, во время и после выполнения 30 вербальных и 30 образных задач. Значения плотности источников тока (ПИТ) и последующие статистические контрасты с использованием непараметрического статистического картирования были проведены с помощью *LORETA*. ПИТ увеличилась от предтестового к посттестовому интервалу в Δ - γ -ритмах, наиболее выражено в париетально-окципитальной области (область интереса, ОИ). Увеличение ПИТ наблюдалось также при выполнении образной (но не вербальной) задачи. По сравнению с образной задачей было выявлено пространственно недифференцированное снижение ПИТ в посттестовой активности, что свидетельствует о сохранении паттерна, возникшего во время образного задания, в посттестовой ЭЭГ в менее выраженной форме. Кроме того, были выявлены множественные положительные корреляции между ЭЭГ-активностью во время выполнения образной задачи и посттестовым интервалом в пределах ОИ. Результаты позволяют предполагать, что образная креативная задача оставляет более выраженное последствие, чем вербальная, и, таким образом, является перспективной для дальнейшего изучения в качестве когнитивного тренинга для пожилых людей.

Ключевые слова: старение, образная креативность, дивергентное мышление, посттестовое последствие, ЭЭГ.

DOI: 10.31857/S0131164621020120

Считается, что когнитивный тренинг улучшает эффективность когнитивных функций в пожилом возрасте. Однако накоплены данные, свидетельствующие о незначительном переносе положительного эффекта тренинга специфических навыков на более широкий круг когнитивных способностей или поведение в реальной жизни (например, результаты метаанализа [1]). Креативное мышление направлено на создание новых и полезных значимых идей или продукта. Явля-

ясь комплексной когнитивной задачей, оно требует привлечения целого спектра когнитивных процессов, связанных с памятью, вниманием, воображением и когнитивным контролем [2]. Таким образом, вовлечение в креативную деятельность может иметь более широкий “эффект переноса” по сравнению с тренингом специфических навыков, и может оказывать влияние на общие когнитивные способности у людей старшего возраста. Ряд исследований свидетельствуют о том,

что креативная деятельность может представлять собой средство лечения без побочных эффектов таких проблем пожилого возраста, как депрессия и деменция, что подтверждает ее значимость для улучшения ментального здоровья и качества жизни [3, 4]. Данные обзора литературы показывают, что включение креативной тренировочной деятельности в комплексные программы лечения и ухода за пациентами с деменцией может использоваться в качестве замены медицинских препаратов [5].

Можно выделить два основных типа креативных задач – образные и вербальные, которые опираются на зрительно-пространственные [6] и семантические способности [7], соответственно. Известно, что зрительно-пространственные способности существенно снижаются с возрастом [8], в то время как вербальные способности и словарный запас остаются относительно сохранными [9, 10]. На данный момент остается невыясненным, какой тип креативных задач может больше влиять на функциональное состояние в пожилом возрасте.

Исследования последних лет указывают на то, что активность мозга в состоянии покоя изменяется под влиянием повторяющейся активности [11]. Локальные следы повторяющейся когнитивной или моторной активности были выявлены сразу после выполнения сорокаминутного [12, 13] или двадцатиминутного задания [14]. Вызванная выполнением задания нейропластичность может быть зафиксирована в тех областях мозга, которые были задействованы во время его выполнения [15]. Существуют специфические по отношению к заданию нейробиологические корреляты различных типов креативного мышления. Так, вербальная креативность более опирается на левую медиальную темпоральную долю, которая отвечает за извлечение и семантических, и эпизодических ассоциаций [16], в то время как образная креативность больше связана с активностью зрительной коры, задействованной во время зрительного воображения [17]. Согласно нашим данным, не существует работ, которые бы напрямую исследовали изменения в фоновой активности мозга после выполнения креативного задания. Однако анализ литературы позволяет предполагать, что выполнение креативного задания будет оставлять специфичный по отношению к этому заданию след в фоновой активности коры мозга.

Цель настоящей работы – исследование, какой тип креативной задачи оставляет более выраженный след в фоновой активности мозга после решения креативных заданий у пожилых людей. Идентификация такого типа задач может иметь прогностическое значение для их дальнейшего применения в качестве возможных заданий для когнитивного тренинга.

Поскольку выполнение различных креативных заданий может вызывать некоторые эмоционально-мотивационные состояния и усталость, в настоящем исследовании оба типа заданий предъявлялись в одном эксперименте. В таком случае, описанные выше факторы будут учтены в равной степени при оценке влияния различных типов креативных задач на ЭЭГ после выполнения экспериментальных заданий. Можно предположить, что эффект от конкретной задачи в фоновой ЭЭГ после окончания эксперимента будет проявляться, если паттерн изменений активности будет схожим с паттерном изменений ЭЭГ-активности во время ее решения и будет выявлена значимая корреляционная связь между активностями после выполнения и во время решения задачи конкретного типа.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 29 пожилых людей (17 женщин, 12 мужчин, от 55 до 75 лет, средний возраст – 64.2 года), продолжавших на момент исследования профессиональную деятельность. Критерием исключения были психиатрические, неврологические и основные медицинские заболевания (рак, болезни сердечно-сосудистой системы, диабет). Все участники были правшами и имели нормальное или скорректированное до нормального зрение.

Процедура эксперимента и задания. Во время записи ЭЭГ испытуемые сидели напротив монитора компьютера в звукоизолированной комнате, их просили расслабиться и избегать движений и морганий. ЭЭГ регистрировали в течение всего эксперимента. Предъявляли 2 типа (вербальные и образные) креативных задач. Пятнадцать испытуемых выполняли блок вербальных задач перед блоком образных, у 14 испытуемых была другая последовательность. Выполнение креативного задания длилось около 40 мин и состояло из 30 вербальных и 30 образных задач. Стимулы – 5 слов (кирпич, банка, газета, скрепка и карандаш) для вербального или 5 незаконченных фрагментов для образного – предъявляли по 6 раз каждый в псевдослучайном порядке таким образом, чтобы ни один из стимулов не встречался два раза подряд. В вербальном тесте “Необычное использование предмета” испытуемым было необходимо придумать необычное использование реальных предметов. В образном задании “Незавершенные фигуры” испытуемых просили достроить образ на основе предъявленного фрагмента.

В каждом из блоков, экспериментальная проба начиналась с пятисекундного предъявления центральной точки для фиксации взгляда. Затем в центре монитора в течение 5 с предъявляли стимульное слово или фрагмент. Испытуемым дава-

ли 15 с, чтобы найти решение (один ответ в каждой пробе), пока слово “Ответ” не появлялось на экране, сигнализируя о необходимости нажать на кнопки одновременно правой и левой рукой и сообщить ответ. Если испытуемый решал задачу быстрее, он мог вызвать появление слова “Ответ” с помощью нажатия на кнопки ответа. В каждой пробе испытуемые нажимали на кнопки, когда находили ответ. После нажатия на кнопки ответы произносились вслух и записывались экспериментаторами. После слова “Ответ” на экране по середине предьявляли крест, который означал десятисекундный отдых между пробами. В образном задании испытуемых просили нарисовать придуманные и названные во время эксперимента образы на бланке с фрагментами после окончания эксперимента.

Эффективность выполнения креативного задания оценивали по показателям оригинальности и беглости, отдельно в образном и вербальном блоках. Оригинальность каждой идеи рассчитывали как $1/(N + 1)$, где N – количество похожих ответов в компьютеризированной базе данных, созданной авторами ранее [18, 19]. Испытуемые, чьи ответы вошли в базу данных, состояли из людей младшей и старшей возрастных групп. Затем для каждого испытуемого рассчитывали среднюю оригинальность. Беглость оценивали по числу решенных задач, отдельно в вербальном и образном блоке.

Регистрация и предварительная обработка ЭЭГ. ЭЭГ регистрировали с помощью 60 Ag–AgCl электродов, смонтированных в эластичный шлем согласно модифицированной системе 10–20 (*American Electroencephalographic Society*, 1991) с использованием комплекса “*Neuroscan 4.4*” (*Compu-medics Neuroscan USA Ltd., Charlotte, NC, США*). В качестве референтного использовали объединенный ушной электрод. Сопротивление электродов не превышало 5 к Ω . Частота дискретизации составляла 250 Гц; использовали режекторный фильтр на 50 Гц и полосу пропускания частот 0–50 Гц. Артефакты удаляли с помощью метода независимых компонент с использованием пакета *EEGLAB* (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>).

В начале эксперимента ЭЭГ покоя была записана при закрытых глазах. Для изучения предтестовой и посттестовой активности использовали трехминутные записи при открытых глазах до и после выполнения задания. Только пробы, в которых испытуемые сообщили найденное решение, были использованы для анализа активности мозга во время выполнения задач (среднее количество проб с ответом составило 25.6 ($SD = 4$) в вербальном блоке и 23.6 ($SD = 5.6$) – в образном). При дальнейшем анализе непрерывные данные ЭЭГ были сегментированы на двухсекундные эпохи.

LORETA. Дальнейший анализ проводили на уровне корковых источников ЭЭГ-сигналов с помощью *standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, sLORETA* [20] (http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm#_Toc391372607). В основе алгоритма лежит предположение о том, что регистрируемая с поверхности головы ЭЭГ является отражением суммарной активности больших нейронных популяций и соседние воксели имеют максимально аналогичную электрическую активность [20]. В *sLORETA* используется трехслойная сферическая модель головы, соотношенная с оцифрованным атласом *Talairah and Tournoux (Brain Imaging centre, Montreal Neurological Institute, 1998, Канада)*. Область определения локализации ограничена серым веществом коры и гиппокампа, пространственное разрешение составляет $5 \times 5 \times 5$ мм.

В пожилом возрасте пик мощности α -ритма снижается, что приводит к смещению функциональных частотных диапазонов в область более низких частот [21]. Поэтому для более корректного определения границ частотных диапазонов использовали индивидуальный пик частоты α -ритма (ИПЧА) [21, 22]. ИПЧА рассчитывали по ЭЭГ покоя с закрытыми глазами как среднее значение по $P_7, P_5, P_3, P_1; PO_7, PO_5, PO_3; O_1$ левого и аналогичным электродам в правого полушарий, а также центральным электродам Pz, POz, Oz . В соответствии с традиционным подходом [22], границы Δ -ритма определяли от 1 Гц до (ИПЧА-6) Гц; θ – от (ИПЧА-6) Гц до (ИПЧА-4) Гц; α_1 – от (ИПЧА-4) Гц до (ИПЧА-2) Гц; α_2 – от (ИПЧА-2) Гц до ИПЧА; α_3 – от ИПЧА до (ИПЧА + 2) Гц; β_1 – от (ИПЧА + 2) Гц до 20 Гц и β_2 – от 20 Гц до 30 Гц.

Сначала в каждом частотном диапазоне рассчитывали кросс-спектр для свободных от артефактов эпох на уровне отведений для предтестовой, посттестовой и тестовых интервалов во время решения задач. На втором этапе анализа, значения кросс-спектра ЭЭГ использовали для расчета спектральной мощности сигналов корковых источников. Для каждого частотного диапазона в *sLORETA* рассчитывали распределение плотности источников тока (ПИТ) для 6430 вокселей с использованием реалистичной модели головы, основанной на шаблоне *MNI 152*. Вызванные осцилляции для каждого вокселя были рассчитаны как разностные карты следующим образом: \lg ПИТ (посттестовый интервал) – \lg ПИТ (предтестовый интервал) (обозначены как “пост-/предтестовые изменения”); \lg ПИТ (образный тестовый интервал) – \lg ПИТ (предтестовый интервал) (“образные тестовые/предтестовые изменения”); \lg ПИТ (вербальный тестовый интервал) – \lg ПИТ (предтестовый интервал) (“вербальные тестовые/предтестовые изменения”).

Выделение областей интереса (ОИ). Ассоциации между посттестовой активностью и активностью во время выполнения задания каждого типа исследовали для отдельных областей интереса (ОИ). В качестве ОИ брали сферу с радиусом 15 мм; в качестве “семян” использовали *MNI* координаты вокселей с максимальными различиями, полученными в результате сравнения между значениями ПИТ в предтестовом и посттестовом интервалах (по 1 ОИ на ритм, координаты “семян” указаны в табл. 1). Извлекали ОИ из разностных карт: пост-/предтестовых изменений, образных тестовых/предтестовых изменений, вербальных тестовых/предтестовых изменений. Для дальнейшего корреляционного анализа были взяты средние оценки ПИТ для каждой из выделенных ОИ (далее они обозначаются как “значения для ОИ”); всего было получено 24 (8 ритмов * 3 разностных карты) значений ПИТ в ОИ, по одной для каждого частотного диапазона и разностной карты.

Статистический анализ проводили с помощью статистического непараметрического картирования (*statistical nonparametrical mapping, SnPM*), реализованного в программе *LORETA*. *SnPM* относится к непараметрическим методам, поэтому не требует допущения в нормальном распределении. Эта методология основана на эмпирической оценке вероятности распределения данных и использует перестановочное тестирование. Коррекцию множественных сравнений (для всех вокселей и частот) проводили с помощью непараметрического метода Холмса [23]. Во всех случаях использовали 5000 перестановочных тестов.

При анализе значений для ОИ использовали корреляционный анализ Пирсона в программе *STATISTICA10*. Во всех видах корреляций для коррекции множественных сравнений был применен метод контроля ложных эффектов (*false discovery rate, FDR*) [24]. Тест Колмогорова-Смирнова использовали для проверки гипотезы, о соответствии распределения показателей беглости и оригинальности нормальному.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнения изменений значений ПИТ во время выполнения образных, вербальных задач и значений посттестовой ЭЭГ с предтестовыми показателями. Вначале провели повоксельный анализ значений ПИТ с целью выявить те области коры мозга, в которых присутствуют значимые различия между посттестовым и предтестовым интервалами. По данным табл. 2 выявлено значимое увеличение значений ПИТ в посттестовой ЭЭГ, по сравнению с предтестовой с преимущественной локализацией в париетально-окципитальных и темпоральных областях.

Затем исследовали, присутствовали ли посттестовые изменения ЭЭГ в тех областях, которые были задействованы при решении образной или вербальной задач. С этой целью дополнительно вычислили два контраста ПИТ: образного тестового и предтестового интервалов, а также вербального тестового и предтестовых интервалов. Результаты обоих сравнений представлены в табл. 1. Для образной задачи, значения ПИТ во время задания были выше, по сравнению с предтестовым интервалом в широком диапазоне частот с преимущественной локализацией в задних областях мозга. Для вербальной задачи, значения ПИТ во время задания были выше, по сравнению с предтестовым интервалом только в Δ -ритме в кластере, центрированном в левой темпоральной коре.

В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что активность мозга во время образной задачи, вероятно, оставляет последствие в посттестовой ЭЭГ. Чтобы проверить это предположение, дополнительно сравнили пост-/предтестовые изменения ПИТ с образными тестовыми/предтестовыми изменениями ПИТ и вербальными тестовыми/предтестовыми изменениями. Значения образных тестовых/предтестовых изменений ПИТ были выше, чем значения пост-/предтестовых изменений ПИТ, во всех частотных диапазонах и областях. Значения вербальных тестовых/предтестовых изменений ПИТ были ниже, чем значения пост-/предтестовых изменений ПИТ, во фронтальной области в Δ - β_1 -ритмах и в передних и задних областях в β_2 - γ -ритмах. Таким образом, показано недифференцированное снижение значений пост-/предтестовых изменений ПИТ, по сравнению с образными тестовыми/предтестовыми изменениями ПИТ.

Анализ корреляций между значениями выделенных ОИ. Анализ корреляции между значениями для ОИ, извлеченными из разностных карт посттестовых/предтестовых изменений, и значениями для ОИ, извлеченными из разностных карт тестовых/предтестовых изменений для вербальной и образной задач, был проведен отдельно для каждого ритма (табл. 3). Для образных тестовых/предтестовых изменений были выявлены положительные корреляции с посттестовыми/предтестовыми изменениями в Δ ($r = 0.44$, $p = 0.018$)-, θ ($r = 0.5$, $p = 0.002$)-, α_3 ($r = 0.46$, $p = 0.013$)-, β_2 ($r = 0.65$, $p = 0.000$)- и γ ($r = 0.65$, $p = 0.000$)-ритмах. Для соответствующих корреляций вербальных тестовых/предтестовых изменений только одна корреляционная связь достигла уровня статистической значимости, а именно, в β_1 -ритме ($r = 0.51$, $p = 0.005$).

Для дальнейшего корреляционного анализа ассоциаций между ЭЭГ-показателями и поведенческими индикаторами были выбраны данные

Таблица 1. Области, в которых выявлены статистически значимые различия между значениями ПИТ во время решения задач и в предтестовый интервал

Ритм	Доли (воксели)	Размер кластера	Воксель с максимальными различиями (структура)	X, Y, Z	t	P_{\max} (corr)
Образная задача и предтестовый интервал						
Δ	Фронтальная (1670), Париеальная (914), Окипипальная (713), Темпоральная (593), Limbic lobe (247)	4157	Угловая извилина (ПБ 39)	45, -75, 30	8.4	0.0002
θ	Париеальная (503), Окипипальная (406), Фронтальная (221), Темпоральная (45)	1175	Постцентральная извилина (ПБ 7)	-5, -55, 70	6.67	0.0003
α_1	Париеальная (329), Окипипальная (297), Фронтальная (143)	792	Предклинье (ПБ 7)	-5, -80, 50	6.2	0.0003
α_2	Париеальная (379), Окипипальная (325), Фронтальная (188)	913	Постцентральная извилина (ПБ 5)	-5, -50, 70	6.39	0.0003
α_3	Париеальная (406), Окипипальная (342), Фронтальная (205), Темпоральная (31)	985	Верхняя париеальная доля (ПБ 7)	-15, -75, 55	6.27	0.0003
β_1	Париеальная (771), Фронтальная (739), Окипипальная (587), Темпоральная (194)	2314	Клин (ПБ 19)	20, -90, 35	7.74	0.0002
β_2	Париеальная (606), Окипипальная (543), Фронтальная (528), Темпоральная (137)	1818	Угловая извилина (ПБ 39)	40, -80, 30	7.13	0.0003
γ	Париеальная (627), Фронтальная (610), Окипипальная (550), Темпоральная (130)	1922	Клин (ПБ 19)	20, -90, 35	7.1	0.0003
Вербальная задача и предтестовый интервал						
Δ	Левая Фронтальная (183), левая Темпоральная (172)	391	Средняя темпоральная извилина (ПБ 21)	-50, 5, -40	3.99	0.0006

Таблица 2. Области, в которых выявлены статистически значимые различия между значениями ПИТ в посттестовый и предтестовый интервалы

Ритм	Доли (воксели)	Размер кластера	Воксель с максимальными различиями (структура)	X, Y, Z	t	p_{\max} (corr)
Δ	Париетальная (998), Фронтальная (991), Темпоральная (459), Окципитальная (378)	2850	Прецентральная извилина (ПБ 4)	-25, -30, 70	6.17	0.0002
θ	Париетальная (312)	376	Постцентральная извилина (ПБ 1)	-35, -35, 70	4.26	0.003
α_1	Париетальная (150)	157	Предклинье (ПБ 7)	5, -65, 65	4.25	0.003
α_2	Париетальная (225)	282	Предклинье (ПБ7)	-10, -80, 50	4.17	0.003
α_3	Париетальная (27)	27	Вехняя париетальная доля (ПБ 7)	30, -70, 55	3.7	0.019
β_1	Темпоральная (84), Окципитальная (81)	185	Средняя окципитальная извилина (ПБ 19)	45, -80, 5	4.2	0.003
β_2	Темпоральная (233), Окципитальная (116), Фронтальная (108), Париетальная (54)	512	Средняя темпоральная извилина (ПБ 21)	70, -25, -10	4.9	0.006
γ	Окципитальная (256), Фронтальная (526), Париетальная (31)	1420	Средняя темпоральная извилина (ПБ 21)	70, -25, -10	5.56	0.0004

только тех 6 ОИ, для которых выше показаны значимые корреляции. Значения для ОИ, извлеченные из образных тестовых/предтестовых изменений в α_3 -ритме, положительно коррелировали с образной оригинальностью ($r = 0.48, p = 0.008$), значения для ОИ, извлеченные из образных те-

стовых/предтестовых изменений в Δ ($r = -0.54, p = 0.002$)- и θ ($r = -0.46, p = 0.012$)-ритмах, отрицательно коррелировали с образной беглостью. Значимые корреляции между показателями эффективности и значениями для ОИ, извлеченными из образных тестовых/предтестовых изменений в β_2 - и γ -ритмах, и вербальных тестовых/предтестовых изменений в β_1 -ритме, отсутствовали.

Таблица 3. Корреляции между значениями ОИ пост-/предтестовых изменений и значениями ОИ образных тестовых/предтестовых изменений и вербальных тестовых/предтестовых изменений в Δ - γ частотных диапазонах

Ритм	Образная		Вербальная	
	r	p	r	p
Δ	0.436	0.018*	0.189	0.326
θ	0.546	0.002*	0.063	0.747
α_1	0.261	0.171	0.191	0.32
α_2	0.37	0.048	0.165	0.393
α_3	0.458	0.013*	0.281	0.138
β_1	0.289	0.128	0.51	0.005*
β_2	0.649	0.000*	0.299	0.114
γ	0.643	0.000*	0.18	0.35

Примечание: * – корреляции значимы после контроля ложных эффектов (жирный шрифт). Образная – образные тестовые/предтестовые изменения. Вербальная – вербальные тестовые/предтестовые изменения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенной работе впервые исследовано, после решения какого типа креативных задач, образного или вербального, остаются более выраженные изменения фоновой активности мозга у людей старшего возраста. Выявлено значимое увеличение ПИТ от предтестового к посттестовому интервалу для всех анализируемых ритмов с локализацией максимальных различий в задних областях мозга. В совокупности, полученные результаты позволяют предположить, что пост-/предтестовые различия в большей степени ассоциируются с ЭЭГ-изменениями, индуцируемыми образной задачей. Во-первых, при выполнении образной задачи наблюдается увеличение ПИТ в широкой полосе частот, по сравнению с предтестовым интервалом, наиболее выраженное в париетально-окципитальной коре. Выявленный паттерн пост-/предтестовых изменений ПИТ был похож на паттерн образных тестовых/предтестовых изменений ПИТ, но не на паттерн вербаль-

ных тестовых/предтестовых изменений. Чтобы подтвердить это предположение, дополнительно сравнили пост-/предтестовые изменения ПИТ с тестовыми/предтестовыми изменениями ПИТ. Обнаружено топографически недифференцированное глобальное уменьшение пост-/предтестовыми изменениями ПИТ, по сравнению с образными тестовыми/предтестовыми изменениями ПИТ, что свидетельствует о сохранении пространственного паттерна ЭЭГ-активности, сформировавшегося во время решения образной задачи, в посттестовом интервале в менее выраженной форме. В то же время, различия между пост-/предтестовыми изменениями ПИТ и вербальными тестовыми/предтестовыми изменениями ПИТ имели топографическую специфику и не соответствовали паттерну изменений, установленному в посттестовом интервале. Во-вторых, величина пост-/предтестовых изменений ПИТ коррелировала с величиной тестовых/предтестовых изменений ПИТ в областях интереса в Δ -, θ -, α_3 -, β_2 -, γ -ритмах для задач образной природы и только в β_1 -ритме для вербальных задач, что означает широко распространенные ассоциации между ЭЭГ-активностью во время выполнения образной задачи и посттестовой активностью. Положительный характер корреляций согласуется с нашей предыдущей гипотезой, что паттерн ЭЭГ-активности, сформировавшийся во время решения образных задач, присутствует в менее выраженной форме в посттестовом интервале. Полученные результаты в большой степени согласуются с предыдущими работами, показавшими, что краткосрочная когнитивная активность может оставлять последствие в посттестовой ЭЭГ, которое повторяет частотно-пространственную специфику активности во время выполнения предшествующих заданий [12, 15].

Корреляции между значениями ПИТ и показателями эффективности выполнения креативных задач показывают, что для образной задачи изменения ПИТ от предтестового к тестовому интервалу в пределах ОИ в Δ -, θ -, α_3 -ритмах отражают специфичные для креативности аспекты выполнения задания. Широко распространенное увеличение активности на частоте Δ -ритма во время креативного мышления связывают со следованием правилам, по сравнению с преодолением правил [25].

В свою очередь, θ -синхронизация отражает задействование процессов памяти [26]. На основании этого можно предположить, что при решении образной креативной задачи негативная корреляция между увеличением мощности ЭЭГ на частоте θ -ритма и беглостью свидетельствует, что стратегии, основанные на извлечении информации из памяти, требуют большего времени для решения, что может приводить к пропуску неко-

торого количества ответов в условиях временных ограничений (т.е. меньшему количеству решений). Семантические ассоциативные и исполнительные процессы, которые вносят вклад в образную креативность, связаны с увеличением α -ритма в задних областях мозга [27], что отражает активное подавление сенсорной информации во время внутренне направленных мыслительных операций [28]. Выявленная в настоящем исследовании положительная корреляция между увеличением α -ритма во время выполнения образной креативной задачи и образной оригинальностью, может указывать на значимость семантических процессов (зрительные репрезентации семантических концептов), а также процессов оценивания и усовершенствования, которые требуют большего торможения восходящей сенсорной информации. Эти аспекты креативного мышления могут быть особенно выражены у пожилых людей, поскольку основываются на более сохраненных в старшем возрасте вербальных способностях.

Что касается пространственных особенностей выявленных паттернов ЭЭГ-активности, образная задача вызывает изменения в активности мозга и оставляет выраженное последствие в посттестовый интервал с преимущественной локализацией эффектов в париетально-окципитальных и темпоральных областях, которые отвечают за зрительно-пространственную обработку [6]. Это интересный факт, учитывая хорошо известное ухудшение этих способностей при старении [8]. Можно предположить, что решение креативных образных задач оставляет более выраженный след связанной с деятельностью нейропластичности (по сравнению с вербальной задачей) в результате вовлечения более подверженных возрастному снижению зрительно-пространственных способностей.

ВЫВОДЫ

1. Значения ПИТ фоновой ЭЭГ увеличились от предтестового к посттестовому интервалу в Δ - γ -ритмах с локализацией максимальных эффектов в париетально-окципитальной коре.
2. Выявлено увеличение ПИТ от предтестовой к тестовой ЭЭГ в широком диапазоне частот с максимальной локализацией в правой париетальной и окципитальной коре при выполнении образного креативного задания и в левой темпоральной области на частоте Δ -ритма – при выполнении вербального.
3. По сравнению с изменениями, вызванными решением образной задачи, различия между посттестовым и предтестовым интервалами демонстрировали топографически недифференцированное снижение ПИТ во всех ритмах, что указы-

вает на сохранение топографического паттерна активности, сформировавшегося во время решения образной задачи, в посттестовой ЭЭГ.

4. Выявлены положительные корреляции между ЭЭГ-активностью во время выполнения образной задачи и в посттестовом интервале в пределах ОИ в Δ -, θ -, α_3 -, β_2 - и γ -ритмах и только в β_1 -ритме для вербальной задачи, что подтверждает большее сходство паттернов ЭЭГ-активности, сформировавшихся во время решения образной задачи и в посттестовой ЭЭГ.

5. Различия между изменениями ПИТ от предтестового к посттестовому интервалу и изменениями ПИТ от предтестового к вербальному тестовому интервалу имели топографическую специфику и не соответствовали паттерну изменений, установленному в посттестовом интервале.

6. Полученные результаты свидетельствуют о том, что решение образных креативных задач оставляет более выраженный след в ЭЭГ, регистрируемой после выполнения заданий.

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

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

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение ФНИ (тема № АААА-А16-116021010228-0, регистрация ЭЭГ), гранта РФФИ и Правительства Новосибирской области (№ 19-415-543009, анализ ЭЭГ-данных, написание статьи).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sala G., Gobet F.* Cognitive Training Does Not Enhance General Cognition // *Trends Cogn. Sci.* 2019. V. 23. № 1. P. 9.
2. *Beatty R.E., Benedek M., Silvia P.J., Schacter D.L.* Creative Cognition and Brain Network Dynamics // *Trends Cogn Sci.* 2016. V. 20. № 2. P. 87.
3. *Fancourt D., Steptoe A.* The art of life and death: 14 year follow-up analyses of associations between arts engagement and mortality in the English Longitudinal Study of Ageing // *BMJ.* 2019. V. 367. P. 16377.
4. *Ho A.H.Y., Ma S.H.X., Ho M.R. et al.* Arts for ageing well: a propensity score matching analysis of the effects of arts engagements on holistic well-being among older Asian adults above 50 years of age // *BMJ Open.* 2019. V. 9. № 11. P. e029555.
5. *McGreevy J.* Arts-based and creative approaches to dementia care // *Nurs. Older People.* 2016. V. 28. № 1. P. 20.
6. *Gansler D.A., Moore D.W., Susmaras T.M. et al.* Cortical morphology of visual creativity // *Neuropsychologia.* 2011. V. 49. № 9. P. 2527.
7. *Zhu F., Zhang Q., Qiu J.* Relating inter-individual differences in verbal creative thinking to cerebral structures: an optimal voxel-based morphometry study // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 11. P. e79272.
8. *Techentin C., Voyer D., Voyer S.D.* Spatial abilities and aging: a meta-analysis // *Exp. Aging Res.* 2014. V. 40. № 4. P. 395.
9. *Ferré P., Benhajali Y., Steffener J. et al.* Resting-state and Vocabulary Tasks Distinctively Inform On Age-Related Differences in the Functional Brain Connectome // *Lang. Cogn. Neurosci.* 2019. V. 34. № 8. P. 949.
10. *Salthouse T.A.* Trajectories of normal cognitive aging // *Psychol. Aging.* 2019. V. 34. № 1. P. 17.
11. *Lewis C.M., Baldassarre A., Comitteri G. et al.* Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. V. 106. № 41. P. 17558.
12. *Moisello C., Meziane H.B., Kelly S. et al.* Neural activations during visual sequence learning leave a trace in post-training spontaneous EEG // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 6. P. e65882.
13. *Henz D., Schöllhorn W.I.* Differential training facilitates early consolidation in motor learning // *Front. Behav. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 199.
14. *Henz D., John A., Merz C., Schöllhorn W.I.* Post-task effects on EEG brain activity differ for various differential learning and contextual interference protocols // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 19.
15. *Hung C.S., Sarasso S., Ferrarelli F. et al.* Local experience-dependent changes in the wake EEG after prolonged wakefulness // *Sleep.* 2013. V. 36. № 1. P. 59.
16. *Li W., Li G., Ji B. et al.* Neuroanatomical correlates of creativity: evidence from voxel-based morphometry // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 155.
17. *Sparing R., Mottaghy F.M., Ganis G. et al.* Visual cortex excitability increases during visual mental imagery – a TMS study in healthy human subjects // *Brain Res.* 2002. V. 938. № 1–2. P. 92.
18. *Privodnova E.Y., Volf N.V., Knyazev G.G.* The evaluation of creative ideas in older and younger adults: A view from sLORETA study // *J. Psychophysiol.* 2020. V. 34. № 1. P. 19.
19. *Razumnikova O.M., Volf N.V., Tarasova I.V.* Creativity associated beta2-oscillations in men and women / *Advances in biomedical research. Proceedings of the International Conference on Medical physiology (PHYSIOLOGY \10): University of Cambridge, UK, 2010.* P. 229.
20. *Pascual-Marqui R.D.* Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 24(Suppl D). P. 5.

21. Scally B., Burke M.R., Bunce D., Delvenne J.F. Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging // *Neurobiol. Aging*. 2018. V. 71. P. 149.
22. Doppelmayr M., Klimesch W., Pachinger T., Ripper B. Individual differences in brain dynamics: Important implications for the calculation of event-related band power // *Biol. Cybern.* 1998. V. 79. P. 49.
23. Holmes A.P., Blair R.C., Watson J.D., Ford I. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996. V. 16. № 1. P. 7.
24. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // *J. R. Stat. Soc. Series B Stat. Methodol.* 1995. V. 57. № 1. P. 289.
25. Boot N., Baas M., Mühlfeld E. et al. Widespread neural oscillations in the delta band dissociate rule convergence from rule divergence during creative idea generation // *Neuropsychologia*. 2017. V. 104. P. 8.
26. Kerrén C., Linde-Domingo J., Hanslmayr S., Wimber M. An Optimal Oscillatory Phase for Pattern Reactivation during Memory Retrieval // *Curr Biol.* 2018. V. 28. № 21. P. 3383.e6.
27. Rominger C., Papousek I., Perchtold C.M. et al. The creative brain in the figural domain: Distinct patterns of EEG alpha power during idea generation and idea elaboration // *Neuropsychologia*. 2018. V. 118(Pt A). P. 13.
28. Luft C.D.B., Zioga I., Thompson N.M. et al. Right temporal alpha oscillations as a neural mechanism for inhibiting obvious associations // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. V. 115. № 52. P. E12144.

Figural Creative Task Sculpts the Baseline Resting-State EEG in Older Adults (Pilot Study)

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

^aScientific Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

^bNovosibirsk State University, Novosibirsk, Novosibirsk, Russia

*E-mail: privodnovaeu@physiol.ru

**E-mail: volf@physiol.ru

Creative engagement has a neuroprotective effect in later life. One of the key factors, which contribute to this inspiring effect, is cognitive stimulation via creative ideation. Underlying neuronal mechanism is task-induced neuroplasticity, which may manifests as use-dependent post-performance changes in the brain areas involved in the task. Two main types of creativity, figural and verbal, rely consequently on visual-spatial and semantic processes that show different trajectories of age-related change. In order to identify which type of creative task leaves more pronounced post-task traces in the resting-state electroencephalographic (EEG) activity in older adults, we recorded EEG in 29 elderly (64 ± 6 years) high-functioning subjects before, during and after performance of 30 verbal and 30 figural tasks. Current source density (CSD) estimates and subsequent statistical contracts using statistical non-parametrical mapping were calculated via LORETA. CSD increased from pre-task to post-task interval in delta-gamma rhythms, most prominent in parietal-occipital regions (regions of interest, ROIs). CSD increase was also induced during figural (not verbal) task performance. In comparison with figural task, topographically undifferentiated decrease of CSD was identified in post-task activity suggesting preservation of the pattern, originated during figural task, in the post-task EEG in a less pronounced form. Additionally, multiple positive correlations between EEG activity during figural task (and in post-task interval within ROIs) were found. The results indicate that figural creative task leaves more pronounced post task traces, than verbal task, suggesting that figural tasks are challenging to further examinations as cognitive training in older adults.

Keywords: aging, figural creativity, divergent thinking, post-task traces, EEG.

УДК 612.821

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ ПРИ РАЗЛИЧЕНИИ НАПРАВЛЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ ЗВУКОВЫХ СТИМУЛОВ В УСЛОВИЯХ ДИХОТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

© 2021 г. В. В. Семенова¹, *, **, Е. А. Петропавловская¹,
Л. Б. Шестопалова¹, С. Ф. Вайтулевич¹

¹ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: semenovavv@infran.ru

**E-mail: irvama@gmail.com

Поступила в редакцию 06.10.2020 г.

После доработки 19.01.2021 г.

Принята к публикации 20.02.2021 г.

Исследование посвящено изучению асимметрии различения направления движения звуковых стимулов. Праворукие испытуемые определяли направление движения конечного участка звукового стимула (влево или вправо от средней линии головы), следовавшего за центральным неподвижным фрагментом. Ощущение движения создавалось за счет линейного изменения междушумной задержки (ΔT) во времени. Были использованы семь скоростей движения от 80 до 480 град/с. Величина смещения изменялась от хорошо различимых до исчезающе малых значений, при этом длительность участка движения пропорционально уменьшалась. Оценивали долю правильных ответов и время реакции. По мере усложнения задачи (малое смещение за короткое время), испытуемые чаще фиксировали движение стимулов вправо, чем влево. Однако количество правильных ответов было выше при выборе движения влево. Выявленная асимметрия не коррелировала со степенью доминирования правой руки у испытуемых.

Ключевые слова: пространственный слух, движение звука, пороги восприятия, асимметрия локализации.

DOI: 10.31857/S0131164621050118

Феномены асимметрии пространственного слухового восприятия у человека долгое время являлись предметом пристального изучения. Традиционно во многих работах исследовалась функциональная асимметрия слуховой системы в условиях раздельной (дихотической) звуковой стимуляции левого и правого уха. Было неоднократно описано лучшее восприятие речевых стимулов при стимуляции правого уха (*right ear advantage*), связанное с доминантностью левого полушария в отношении обработки речи [1–4]. Преимущество правого уха обнаружено также при различении длительности речевых и музыкальных стимулов [5]. Напротив, преимущество левого уха обнаружено при предъявлении невербальных стимулов, в частности, комплексных гармонических сигналов, мелодий, естественных звуков окружающей среды или звуков, связанных с эмоциями [3, 6–10]. Считается, что доминирование левого уха отражает правополушарную специализацию обработки невербальных стимулов. Современный подход предполагает рассматривать специализацию полушарий мозга не относи-

тельно видов стимулов, а относительно акустических параметров. В такой парадигме эффекты доминирования одного из ушей при дихотической стимуляции отражают лучшее временное разрешение левой слуховой коры и лучшее спектральное разрешение правой слуховой коры [11–14].

В исследованиях пространственной слуховой функции основной акцент чаще всего ставился на асимметрию электрической или гемодинамической активности полушарий мозга, возникающую при обработке звуковых сигналов, поступающих из левой и правой части акустического пространства. Относительно межполушарной асимметрии были выдвинуты две основные гипотезы: преимущественная обработка в полушарии, контралатеральной стороне звуковой стимуляции (“контралатеральное доминирование”), и преобладание роли правой слуховой коры в анализе пространственных признаков звука (“правостороннее доминирование”). Обе гипотезы были неоднократно подтверждены экспериментально, однако вопрос о специализации полушарий мозга в реа-

Таблица 1. Возраст испытуемых и коэффициент праворукости

<i>N</i>	Испытуемый	Возраст	Коэффициент праворукости, %
1	<i>VA</i>	24	44
2	<i>PE</i>	41	83
3	<i>VK</i>	25	60
4	<i>OL</i>	21	61
5	<i>FD</i>	30	67
6	<i>KR</i>	25	44
7	<i>SG</i>	19	36
8	<i>SH</i>	25	67
9	<i>LV</i>	20	68
10	<i>BK</i>	20	80
11	<i>KL</i>	22	89
12	<i>VP</i>	35	75
13	<i>KS</i>	32	65
14	<i>EM</i>	21	31
15	<i>AC</i>	32	45
Среднее	—	26.1	61
Ст. ош.	—	1.8	5

Примечание: в нижних строках указаны среднее по выборке и стандартная ошибка.

лизации пространственного слуха до сих пор не получил однозначного решения [15].

Асимметрия психофизических показателей локализации источников звука изучена в меньшей степени, несмотря на то, что в целом накоплено множество результатов психофизических экспериментов по обнаружению или различению движения звуковых стимулов, а также по измерению точности локализации [16]. Большинство исследований асимметрии локализации неподвижных звуков приводят к заключению о перцептивном предпочтении стимулов, расположенных в левой стороне пространства, что соответствует представлениям о преимущественной роли правого полушария мозга при обработке пространственной информации [17–23]. В то же время, для движущихся звуковых стимулов асимметрия восприятия остается до сих пор неизученной.

Поскольку настоящее исследование проводилось в соответствии с процедурой определения минимального различимого угла движения (*minimum audible movement angle, МАМА*), следует отдельно остановиться на свидетельствах асимметрии в этой парадигме. В классических работах на данную тему не выявлено предпочтения левой или правой стороны пространства [24–28]. В более современной работе *J. Lewald* [29] испытуемые определяли, слева или справа от средней линии расположен стимул, азимутальное положение

которого задавалось при помощи междушных различий по интенсивности (ΔI). При $\Delta I = 0$ стимулы воспринимались как расположенные справа, а их центрирование достигалось введением отрицательной коррекции. В работе *P. Voss et al.* [22] при определении минимально различимого угла для неподвижных стимулов в свободном поле получен более высокий процент правильных ответов, когда стимулы предъявлялись слева. Цель настоящего исследования состояла в выявлении перцептивного предпочтения звуковых стимулов, движущихся с разными скоростями влево или вправо от средней линии головы. Измерялись показатели времени реакции и доли правильных ответов при выполнении испытуемыми задачи по определению *МАМА*.

МЕТОДИКА

Эксперименты проводили на 15 испытуемых (3 мужчин, 12 женщин) с нормальным слухом в возрасте от 19 до 41 года (средний возраст 26.1 ± 1.8 лет, табл. 1). До начала опытов все испытуемые подписали информированное согласие и прошли стандартную процедуру аудиометрии, а также тест для определения коэффициента праворукости [30]. Испытуемые располагались в кресле внутри экранированной звукоизолированной камеры и выполняли задачу по различению звуковых стимулов, нажимая клавиши на специальной клавиатуре согласно инструкции. Каждый испытуемый проходил полный экспериментальный цикл.

Стимулы. Звуковые сигналы представляли собой отрезки белого шума, фильтрованного в полосе 100–1300 Гц, синтезированные с частотой дискретизации 96 кГц. Фронты нарастания и спада длительностью 10 мс сглаживались косинусоидальной функцией. Синтезированные сигналы преобразовывали в аналоговую форму с помощью многоканальной звуковой карты *Gina24* (разрешение 24 бита, частота дискретизации 96 кГц, *Echo Audio*, США). Сигналы подавали непосредственно к барабанной перепонке с помощью внутриканальных звукоизлучателей *ER-2* (*Etymotic Research Inc.*, США). Неравномерность амплитудно-частотных характеристик излучателей в диапазоне 0.1–10 кГц составляла ± 3 дБ. Герметизация звукоизлучателей обеспечивала дополнительное подавление внешних шумов на 30 дБ. Интенсивность сигналов устанавливали на уровне 50 дБ над порогом слышимости на каждом ухе испытуемого. Звукоизолированная камера обеспечивала звукозаглушение не менее 46 дБ в полосе до 20 кГц.

Эксперименты проводили в условиях дихотической стимуляции с использованием звуковых стимулов, моделирующих движение источника звука с отсроченным началом движения. Стимул

состоял из двух слитных фрагментов – т.н. “неподвижного” и “движущегося”. Первый фрагмент – стационарный ($\Delta T = 0$ мкс) длительностью 1000 мс, в течение которых звук воспринимался как неподвижный, расположенный в области средней линии головы. За ним без паузы следовал фрагмент, моделирующий плавное перемещение источника звука от средней линии головы в сторону правого или левого уха. Межстимульный интервал от конца динамического фрагмента предыдущего стимула до начала стационарного фрагмента следующего был постоянным и составлял 1000 мс.

Движение источника звука моделировали путем динамических изменений межполушарной задержки (ΔT) в сигнале. Стимулы синтезировали на основе одного и того же исходного сигнала путем линейного сдвига отсчетов (растяжения) на участке движения в соответствии с заданной величиной ΔT [31, 32]. Затем производили передискретизацию и сплайн-интерполяцию отсчетов. Для создания эффекта движения на одно из ушей подавали преобразованный сигнал, а на другое – исходный сигнал. Таким образом, испытуемые работали с иллюзией движения звукового стимула. В дальнейшем термин “движущийся” звуковой стимул/звук – это программно созданная иллюзия движения источника звука.

Угловые скорости движения стимула рассчитывали на основе данных работы Е.А. Петропавловской и др., выполненной с использованием аналогичных стимулов [33]. В пределах задержек от 0 до 300 мкс в этой работе была получена близкая к линейной зависимость воспринимаемого положения стимула от величины ΔT , при котором значение $\Delta T = 300$ мкс соответствовало угловому смещению звукового образа на 45 град. Соотношение $300 \text{ мкс} / 45 \text{ град} = 6.67 \text{ мкс} / \text{град}$ использовали для перевода величины ΔT в угловые градусы.

В ходе пилотных экспериментов были выбраны 9 величин ΔT , лежащих вблизи порога различения направления движения сигналов: $\Delta T = 200, 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 10$ мкс. Длительность участка движения изменялась в соответствии с изменениями ΔT для создания набора скоростей движения стимула 80, 120, 160, 200, 240, 320, 480 град/с (подробная схема на рис. 1). Таким образом, для каждой скорости движения была создана линейка из 9 блоков стимулов, начинающаяся с большого смещения ($\Delta T = 200$ мкс, соответствует 30 град) за длительный отрезок времени и заканчивающаяся малым смещением ($\Delta T = 10$ мкс, соответствует 1.5 град) за короткое время [33]. В ходе экспериментальной серии длительность движущегося фрагмента постепенно сокращалась, а межстимульный интервал оставался неизменным и был подобран так, чтобы испытуемый успевал дать ответ даже при максимальной длительности участка движения.

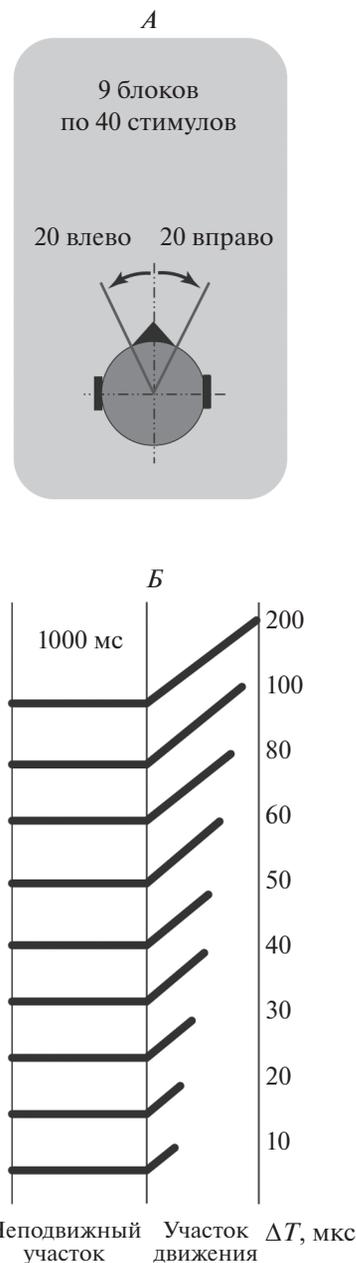


Рис. 1. Общая схема эксперимента. *А* – структура экспериментальной серии, состоящей из 9 блоков по 40 стимулов, движущихся влево или вправо от средней линии головы. *Б* – структура звукового сигнала в разных блоках (неподвижный участок и участок движения). Каждый блок стимулов соответствовал одному из 9 значений ΔT . В пределах каждой серии блоки следовали в порядке уменьшения ΔT , а длительность участка движения в каждом последующем блоке уменьшалась таким образом, чтобы скорость стимула оставалась постоянной. Тем самым соблюдался принцип “одна серия – одна скорость”.

Психофизическая процедура. На предварительном этапе каждого эксперимента у всех испытуемых измеряли пороги слышимости для обоих

ушей. Далее выставляли уровень интенсивности 50 дБ над порогом на обоих каналах, дихотически предъявляли идентичные шумовые посылки и проводили центрирование звукового образа. Процедура центрирования состояла в том, что испытуемый должен был сообщать нажатием клавиш на клавиатуре, ощущает ли он положение звука как “центральное” (звуковой образ расположен по средней линии головы) или правее/левее центра. В зависимости от отчетов испытуемого, для каждого из ушей проводили коррекцию интенсивности, таким образом, чтобы стимул занял центральное положение. Для каждого испытуемого вычисляли разницу между порогом слышимости на правом и левом ухе, а также величину коррекции по результатам центрирования.

В основной части эксперимента испытуемым были предъявлены серии звуковых стимулов, движущихся вправо или влево от средней линии головы. Стимулы были рандомизированы по направлениям движения. После каждого предъявления стимула испытуемому следовало нажимать одну из двух клавиш в зависимости от воспринимаемого направления движения звука (вправо или влево). В пределах одной серии скорость стимулов оставалась постоянной, а блоки с разными ΔT предъявляли в порядке уменьшения ΔT от 200 до 10 мкс (9 градаций). Каждая серия состояла из 9 блоков по 40 стимулов в каждом (20 левонаправленных и 20 правонаправленных) и длилась около 15 мин с небольшими перерывами между блоками. Было использовано 7 видов серий, соответствующих скоростям 80, 120, 160, 200, 240, 320, 480 град/с. Предъявление разных серий было рандомизировано по скоростям, однако последовательность блоков внутри серии оставалась неизменной: от больших ΔT к меньшим. Каждый тип серии предъявляли испытуемому 3–4 раза. Общая схема эксперимента приведена на рис. 1.

Анализ данных. Для каждой ΔT и каждой скорости стимула определяли долю правильных ответов и время реакции, вычисленное относительно конца звучания стимула. Долю правильных ответов рассчитывали как количество правильно распознанных стимулов по отношению к общему числу предъявленных стимулов соответствующего направления. Также фиксировали количество ошибочных правых и левых ответов, и общее количество правых и левых нажатий.

Были получены индивидуальные психометрические функции для каждого испытуемого, которые строили как зависимость доли правильных ответов от величины межшумной задержки отдельно для право- и левонаправленных звуковых стимулов. Каждая психометрическая кривая содержала 9 точек, соответствующих девяти стимульным блокам (9 значений ΔT). Каждая точка индивидуальной психометрической кривой по-

лучена усреднением результатов 3–4 повторений соответствующего блока.

Статистические сравнения доли правильных ответов и времени реакции проводили при помощи трехфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (*repeated measures ANOVA*) с факторами “сторона” (2 градации), “скорость” (7 градаций) и “межушная задержка” (9 градаций). Для оценки функциональной асимметрии были рассчитаны индивидуальные коэффициенты асимметрии для показателя доли правильных ответов согласно формуле:

$$K_{ac} = (R - L)/(R + L), \quad (1)$$

где R и L – соответствующие показатели для движения звукового стимула в правую и левую стороны. Достоверность отличий коэффициентов асимметрии от нуля для каждого типа сигнала по всей выборке испытуемых проверяли при помощи двустороннего t -теста с уровнем значимости $p < 0.05$.

Статистические сравнения коэффициентов асимметрии проводили при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (*repeated measures ANOVA*) с факторами “скорость” (7 градаций) и “межушная задержка” (9 градаций). Принятый уровень значимости при всех сравнениях $p < 0.05$. При попарных сравнениях применяли поправку Бонферрони. При нарушении сферичности данных применяли поправку Гринхауза–Гайссера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все испытуемые были правшами: значения коэффициента праворукости варьируют от 31 до 89% (в среднем $61 \pm 5\%$), в соответствии со стандартной шкалой теста праворукости: от -100% для абсолютных левшей к $+100\%$ для абсолютных правшей, с нулевым значением для амбидекстров (табл. 1). Разница порогов слышимости правого и левого уха (до центрирования звукового образа) составляла порядка 1–3 дБ. Важно отметить, что при этом не было преобладания какой-либо стороны на групповом уровне: у 7 испытуемых пороги были ниже на левом ухе, у 8 – на правом, в отличие от правостороннего смещения, выявленного на групповом уровне в задаче на локализацию источника звука в работе *J. Lewald* [29]. При помощи корреляционного теста Спирмена проверено наличие связи между коэффициентом праворукости и разницей порогов до и после центрирования, а также между коэффициентом праворукости и величиной коррекции, которая вводилась в ходе центрирования звукового стимула. Оба теста не показали наличия связи ($p > 0.05$). В то же время была подтверждена ожидаемая отрицательная связь ($\rho = -0.804$, $p < 0.05$) между разницей порогов до центрирования и величиной коррекции,

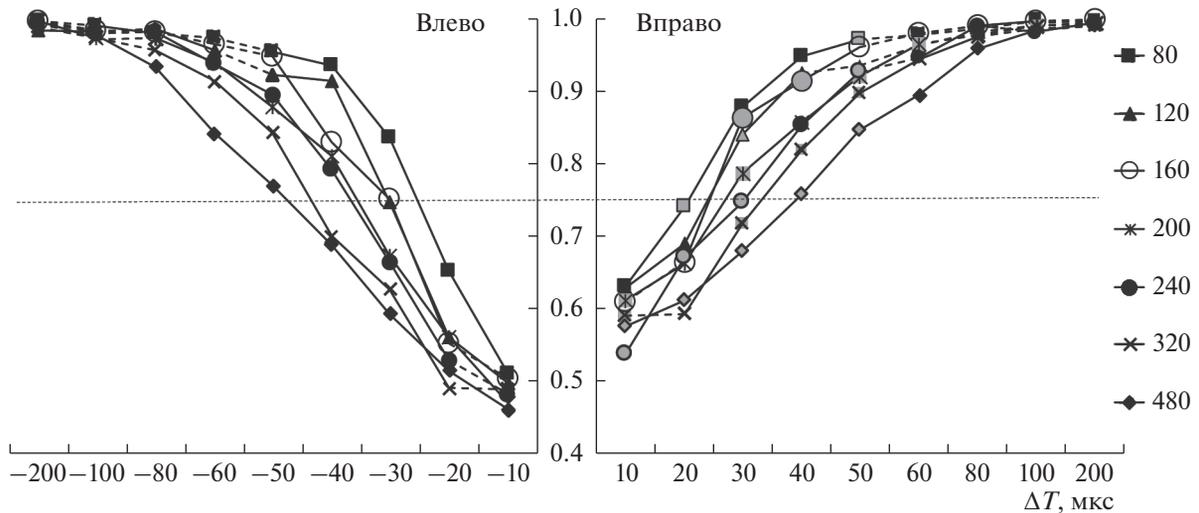


Рис. 2. Зависимость доли правильных ответов от величины междушумной задержки для право- и левонаправленных звуковых стимулов. По оси ординат – доля правильных ответов от количества предъявленных стимулов правой или левой стороны, по оси абсцисс – величины ΔT (мс) в порядке уменьшения от 200 до 10 мс. Отрицательным значениям ΔT соответствует левое направление движения звукового стимула. Горизонтальный пунктир – доля правильных ответов 0.75, принимаемая в качестве порога различения движения. Величины скоростей движения (от 80 до 480 град/с) и соответствующие им маркеры кривых расположены справа от графика. Сплошные участки – достоверные различия между соседними точками каждой кривой (*ANOVA*, $p < 0.05$); пунктирные участки – недостоверные различия между соседними точками (*ANOVA*, $p > 0.05$). Серым цветом маркера отмечены достоверные различия между значениями для лево- и правонаправленных стимулов.

поскольку коррекция вводилась с целью компенсировать отклонения при определении порогов. Таким образом, ни разница порогов на правом и левом ухе, ни величина коррекции не выявили у испытуемых явных сенсорных предпочтений того или другого уха при определении положения неподвижного звукового образа, и не были связаны с моторной функциональной асимметрией, выражающейся в доминировании правой руки.

Для каждого из испытуемых получены величины доли правильных ответов относительно количества предъявленных стимулов и времени реакции для левонаправленных и правонаправленных звуковых сигналов. Трехфакторный дисперсионный анализ величин времени реакции по факторам “сторона” (2 градации), “скорость” (7 градаций) и “межушная задержка” не выявил ни значимых главных эффектов, ни их взаимодействия ($p > 0.05$). Аналогичный результат получен в предыдущей работе [34], поэтому время реакции не рассматривалось далее в анализе и было признано слабым показателем различительной способности испытуемых.

Для каждой из скоростей движения по групповым данным построена психометрическая функция как зависимость доли правильных ответов от междушумной задержки ΔT в стимуле (рис. 2).

При больших ΔT доля правильных ответов близка к единице, что соответствует точному распознаванию направления движения. С уменьше-

нием междушумной задержки доля правильных ответов снижалась тем стремительнее, чем выше скорость движения стимула: при более высоких скоростях различение ухудшается уже при $\Delta T = 80$ мс. Такая закономерность характерна для обоих направлений движения.

Трехфакторный дисперсионный анализ доли правильных ответов с факторами “сторона” (2 градации), “скорость” (7 градаций) и “межушная задержка” (последовательно сокращаемая величина ΔT , 9 градаций) выявил главные эффекты факторов “сторона” ($F(1,0; 14,0) = 14.9, p < 0.05$), “скорости” ($F(2,84; 39,74) = 32.2, p < 0.001$) и “межушной задержки” ($F(1,57; 22,0) = 239.5, p < 0.001$). Обнаружены также значимые взаимодействия “сторона” – “межушная задержка” ($F(1,56; 21,85) = 10.1, p < 0.05$) и “скорость” – “межушная задержка” ($F(7,56; 104,51) = 8.8, p < 0.001$).

Результаты попарных сравнений доли правильных ответов при соседних величинах ΔT отмечены на рис. 2 типом линии: сплошные линии соответствуют достоверным различиям между соседними точками каждой кривой ($p < 0.05$); пунктирные участки – недостоверным различиям между соседними точками ($p > 0.05$). В качестве порога различения направления движения был принят уровень вероятности правильных ответов в 75% (доля правильных ответов 0.75). Околопороговой области междушумных задержек соот-

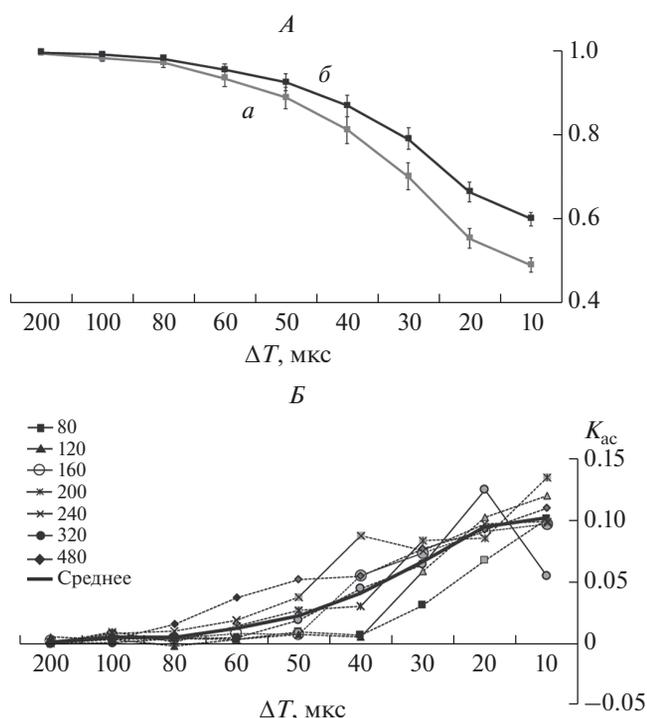


Рис. 3. Доля правильных ответов от количества предъявленных стимулов (*A*) и коэффициент асимметрии (*B*) в зависимости от междушумной задержки.

A — по оси ординат — доля правильных ответов, по оси абсцисс — величины ΔT (мс) в порядке уменьшения от 200 до 10 мс. *a* — доля правильных “левых” нажатий (правильно распознанные стимулы, движущиеся влево); *b* — доля правильных “правых” нажатий (правильно распознанные стимулы, движущиеся вправо). *B* — сплошные участки линий — достоверные различия между соседними точками каждой кривой (*ANOVA*, $p < 0.05$); пунктирные участки — недостоверные различия между соседними точками (*ANOVA*, $p > 0.05$). Маркеры серого цвета соответствуют значениям коэффициента асимметрии, отличным от нуля (*t*-тест). Величины скоростей движения (от 80 до 480 град/с) и соответствующие им маркеры кривых расположены сверху.

ветствуют величины от 20 до 50 мс, и, согласно попарным сравнениям, доли правильных ответов при соседних величинах ΔT в этой области различаются достоверно ($p < 0.05$ для всех скоростей движения) как в левом, так и в правом направлении движения.

В целом, доля правильных ответов в случае правонаправленных звуков оказывается достоверно выше, чем для левонаправленных, при всех скоростях движения звукового стимула в диапазоне ΔT от 10 до 50 мс ($p < 0.05$). Такие различия показаны на рис. 2 цветом маркера психометрических кривых: достоверно большей доле правильных ответов соответствует маркер серого цвета.

Усредненные по скоростям зависимости доли правильных ответов от ΔT демонстрируют пред-

почтение правого направления движения на групповом уровне (рис. 3, *A*). Для выявления характера такого предпочтения был рассчитан коэффициент асимметрии K_{ac} как разность доли правильных ответов на движение вправо и влево, деленная на их сумму. Зависимость K_{ac} от ΔT по групповым данным приведена на рис. 3, *B*. В околопороговой области, начиная от $\Delta T = 50$ мс (вплоть до 10 мс), K_{ac} отличен от нуля (*t*-тест, $p < 0.05$, серый цвет маркера), при всех скоростях движения звукового стимула. Причем, чем выше скорость движения, тем выше значимость коэффициента. Так, при больших скоростях (480, 320 и 240 град/с) K_{ac} отличен от нуля при всех значениях ΔT от 50 до 10 мс, а при меньших скоростях — только при некоторых отдельных значениях ΔT ($p < 0.05$).

В большинстве случаев K_{ac} принимал положительные значения (от 0.001 до 0.12), что свидетельствует о предпочтении правого направления движения. Двухфакторный дисперсионный анализ K_{ac} по факторам “скорость” (7 градаций) и “межушная задержка” (последовательно сокращаемая величина ΔT , 9 градаций) выявил единственный главный эффект фактора “межушной задержки” ($F(1,39; 19,50) = 10.29$, $p < 0.05$). Эффект скорости отсутствует: при различных скоростях движения стимула значения коэффициента близки к среднему (сплошная черная линия на рис. 3, *B*).

На индивидуальном уровне K_{ac} принимал значения от -0.07 до 0.44, увеличиваясь при малых величинах ΔT . Возможную связь между индивидуальными значениями K_{ac} и степенью праворукости проверяли при помощи корреляционного теста Спирмена. Достоверной корреляции не обнаружено ($p > 0.05$).

Для того, чтобы выяснить, с чем может быть связана обнаруженная правосторонняя асимметрия при распознавании движущихся стимулов, следовало соотнести долю правильных ответов относительно количества предъявлений соответствующей стороны (т.е. от 20 сигналов) с долей всех ответов соответствующей стороны — от 40 сигналов, составлявших стимульный блок (рис. 4). Количество нажатий на клавишу, соответствующую правому направлению движения, оказалось больше по сравнению с нажатиями на клавишу для левого направления. Иными словами, предпочтение “правой стороны” выражается не только в доле правильно распознанных правонаправленных стимулов, но и в преобладании “правых” нажатий как таковых.

Для того чтобы исключить вклад разного количества “правых” и “левых” ответов в асимметрию, нормировали количество правильных ответов на общее количество ответов левой или правой стороны (а не на количество предъявленных

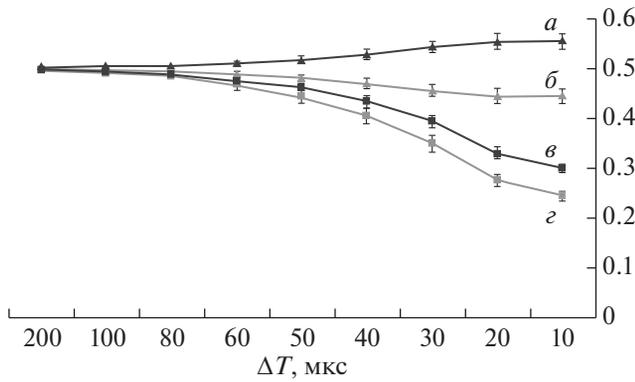


Рис. 4. Доля правильных ответов и общая доля нажатий левой и правой стороны. По оси ординат — для кривых с треугольными маркерами (*a*, *b*) — доля правильных ответов от общего числа предъявленных стимулов (40 стимулов в каждом блоке); для кривых с квадратными маркерами (*v*, *z*) — доля правильных ответов от числа предъявленных правых или левых стимулов по отдельности (по 20 стимулов в каждом блоке). По оси абсцисс — величины ΔT (мс) в порядке уменьшения от 200 до 10 мкс. Черные кривые (*a*, *v*) соответствуют выбору правого направления движения звукового стимула, серые кривые (*b*, *z*) — выбору левого направления. Треугольные маркеры показывают общее количество нажатий на клавишу для выбора соответствующего направления, квадратные маркеры — только правильные ответы. *a* — все правые нажатия, *b* — все левые нажатия, *v* — правильные правые нажатия, *z* — правильные левые нажатия.

стимулов, как делалось ранее). Нормированные таким образом психометрические кривые приведены на рис. 5, А.

Коэффициент асимметрии, вычисленный по нормированным значениям доли правильных ответов (K_{ac} (норм)) принимал отрицательные значения на околопороговом уровне при всех скоростях движения (рис. 5, Б). Индивидуальные данные демонстрируют наибольший разброс значений K_{ac} (норм) (от -0.1 до 0.02) при $\Delta T = 30$ мкс. Отрицательные значения коэффициента соответствуют предпочтению левой стороны при различении направления движения звукового сигнала. K_{ac} (норм) отличен от нуля (*t*-тест, $p < 0.05$) в околопороговой области в диапазоне ΔT 40–60 мкс при всех скоростях движения, однако в целом значимость K_{ac} (норм) несколько ниже, чем в случае ненормированных данных. Достоверность отличий K_{ac} (норм) от нуля показана серым цветом маркеров на рис. 5, Б.

Двухфакторный дисперсионный анализ K_{ac} (норм) с факторами “скорость” (7 градаций) и “межушная задержка” (9 градаций) выявил главный эффект фактора “межушной задержки” ($F(2,47; 34,61) = 4.9, p < 0.05$). Обнаружено также значимое взаимодействие “скорость” — “межуш-

ная задержка” ($F(7,55; 105,76) = 2.2, p < 0.05$). Парные сравнения демонстрируют, что коэффициенты асимметрии отличаются друг от друга, главным образом, при далеко отстоящих друг от друга (не соседних) значениях межушной задержки. Таким образом, нормирование данных на общее количество ответов левой или правой стороны привело к инверсии асимметрии распознавания направления движения с правосторонней на левостороннюю.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе исследовалась асимметрия распознавания направления движения звуковых стимулов (влево или вправо от средней линии головы). Процедура психофизического тестирования соответствовала задаче определения минимального различимого угла движения (*minimum audible movement angle*, *MAMA*). Слушателям предъявлялись движущиеся влево или вправо стимулы, которые в каждом последующем блоке становились все более и более короткими, при этом скорость движения стимула оставалась постоянной.

Согласно полученным данным, по мере того, как определение направления движения становилось сложным для испытуемых, асимметрия в распознавании право- и левосторонних стимулов увеличивалась, но направление этой асимметрии зависело от способа ее оценки. Коэффициент асимметрии K_{ac} , вычисленный по доле правильных ответов относительно количества предъявленных правых и левых стимулов, был статистически неотличим от нуля при больших угловых смещениях стимула ($\Delta T > 50$ мкс — угловое смещение больше 5 град). Это означает отсутствие асимметрии при распознавании левонаправленных и правонаправленных звуковых стимулов в условиях, когда их различение значительно выше порога. При уменьшении межушной задержки ниже 50 мкс K_{ac} возрастал и становился положительным, что соответствует более успешному распознаванию правонаправленных стимулов в околопороговых условиях. Однако при нормировании количества правильных “левых” и “правых” ответов на количество нажатий “левой” и “правой” клавиши коэффициент асимметрии K_{ac} (норм) становился меньше по величине и в околопороговых условиях менял знак, становясь отрицательным. Это означает, что хотя “левых” ответов было в целом меньше, чем “правых”, среди них была большая доля правильных. “Правых” ответов было в целом больше, но зато среди них было больше ошибок, чем среди “левых” нажатий. Можно предположить, что отрицательный коэффициент асимметрии, полученный в результате нормирования, отражает лучшее распознавание движущихся звуковых стимулов в левой половине субъективного акустического пространства и доминирование правой слуховой коры при решении

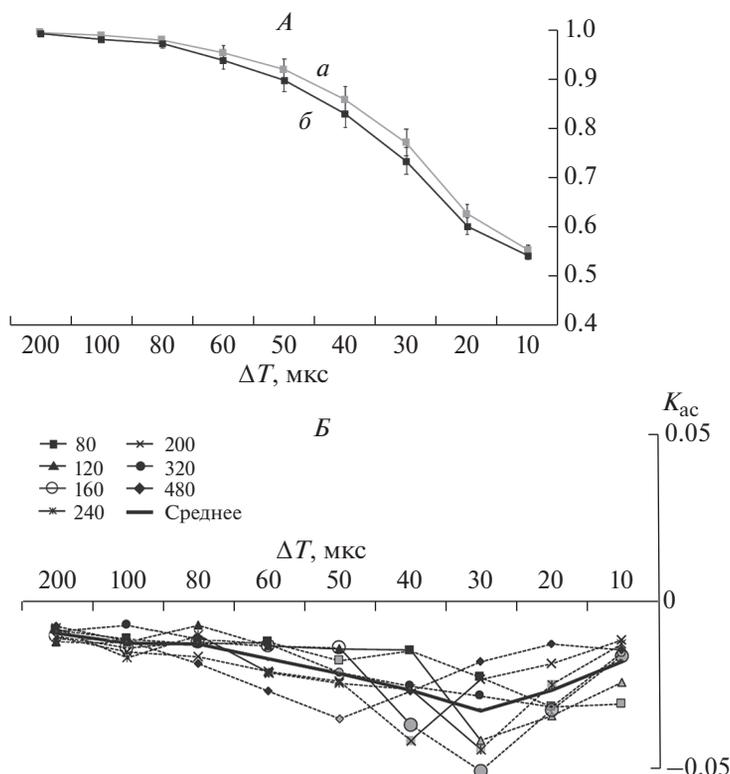


Рис. 5. Доля правильных ответов от общего количества право- и левосторонних ответов (*A*) и коэффициент асимметрии (*B*) в зависимости от междушумной задержки (нормированные данные).

A – кривые: *a* – доля правильных левых нажатий от общего количества ответов левой стороны (правильно распознанные стимулы, движущиеся влево), *б* – доля правильных правых нажатий от общего количества ответов правой стороны (правильно распознанные стимулы, движущиеся вправо). *B* – по оси ординат – значения коэффициента асимметрии, рассчитанные по нормированным величинам. Остальные обозначения см. рис. 3, *B*.

пространственных слуховых задач. Правосторонняя асимметрия, полученная при традиционном вычислении, вероятно, в большей степени связана не с обработкой поступающей пространственной информации, а с последующими уровнями восприятия.

Асимметрия пространственного слухового восприятия была неоднократно описана в литературе. В ряде исследований сравнивалась точность локализации по вертикали при моноауральном прослушивании левым или правым ухом, либо при бинауральном прослушивании [29, 35–37]. В других работах исследовалась точность локализации стимулов в левой или правой части акустического пространства [19–21, 23, 38]. Только в одной из перечисленных работ [37] не было обнаружено значимых проявлений асимметрии. Выводы остальных авторов сходятся на большей точности локализации левосторонних стимулов, что может объясняться доминированием правого полушария при выполнении пространственных задач.

В литературе также имеются свидетельства того, что асимметрия восприятия может систематически изменяться в зависимости от параметров стимуляции, в том числе – междушумных различий

стимуляции. Так, изначально присутствующий эффект доминирования правого уха (*right ear advantage, REA*) для речевых стимулов может быть скомпенсирован и даже обращен в “преимущество левого уха” (*left ear advantage, LEA*) исключительно за счет варьирования параметров стимуляции [4]. Аналогичное явление было описано в исследовании взаимосвязи между асимметрией восприятия и слуховым пространственным вниманием [39]. Увеличение длительности фокусировки внимания в дихотических условиях приводило к исчезновению эффекта правого уха при восприятии вербальных стимулов. Кроме того, преимущество левого уха, наблюдавшееся при выполнении несложных заданий, постепенно сменялось преимуществом правого уха по мере усложнения задания. Авторы приходят к заключению, что когда праворукие испытуемые сталкиваются со сложным дихотическим заданием, возникает общая тенденция смещения внимания в сторону правого уха.

В нашем эксперименте также имело место постепенное усложнение задания в ходе каждой серии. Важно иметь в виду, что в пределах серии скорость стимула оставалась постоянной, а для

этого при уменьшении ΔT (т.е. укорочении траектории стимула) параллельно сокращалась и длительность участка движения. Поэтому сложность задачи распознавания направления движения была связана с обоими факторами, что вполне могло способствовать смещению внимания испытуемых в правую сторону.

Как известно из литературы, интерпретация асимметрии слухового восприятия изначально опиралась на две основных теории. “Структурная теория” [40, 41] исходила из установленного нейрофизиологическими исследованиями доминирования контралатерального слухового пути над ипсилатеральным, и связывала асимметрию с функциональным преимуществом одного из полушарий мозга. Согласно “теории внимания” *M. Kinsbourne* [42, 43], асимметрия восприятия возникает из-за того, что ограниченные ресурсы внимания активизируются преимущественно в том полушарии, которое специализируется на выполнении задачи, поставленной перед слушателем. По мнению *M. Kinsbourne*, сдвиг фокуса внимания в том или ином направлении связан с контралатеральным этому сдвигу полушарием мозга. При этом степень контралатеральности выше в левом полушарии, а правое полушарие способно направлять внимание на обе стороны пространства и выполнять роль ведущего полушария в отношении пространственного внимания [44]. Сознательная направленность внимания также может усиливать или ослаблять преимущество правого, либо левого уха. В то же время имеется значительное количество экспериментальных данных, свидетельствующих о совместном влиянии факторов внимания и структурно-функциональной организации мозга на перцептивную асимметрию [4, 45–47].

Учитывая изложенное выше, можно предположить, что при нарастании трудности задачи в нашем эксперименте доминирование правого полушария мозга, ответственного за пространственный анализ, постепенно снижается. По мере укорочения звуковых стимулов фокус внимания смещается вправо, а это может сопровождаться усилением активации левого полушария. В пользу этого предположения говорит и тот факт, что левая слуховая кора обладает более высоким временным разрешением, чем правая [11–14], и может иметь преимущество при обработке коротких звуковых фрагментов, содержащих динамические изменения.

Помимо когнитивного контроля, асимметрия восприятия в принципе может быть связана с доминированием правой или левой руки. Имеются свидетельства того, что использование доминирующей руки способствует привлечению внимания к ипсилатеральной стороне [48]. Принято считать, что функциональная асимметрия сильнее выражена у правшей, чем у левшей, поскольку левши образуют более гетерогенную популя-

цию в отношении асимметрии [4, 23]. Однако прямой причинно-следственной связи между доминированием руки и степенью латерализации, ассоциированных с вниманием областей мозга, пока установить не удается, так как данные на эту тему чрезвычайно противоречивы [49].

Некоторые авторы выделяют в качестве отдельного фактора устойчивость доминирования руки (*consistency of hand preference*), т.е. устойчивость использования испытуемым его ведущей руки, независимо от право- или леворукости. Имеются данные в пользу того, что именно устойчивость доминирования руки связана с моторной и когнитивной асимметрией, а также с латерализацией соответствующих функций мозга [50]. Устойчивость доминирования руки количественно характеризуется величиной коэффициента праворукости (в случае правшей), поэтому в ходе настоящего исследования была проверена связь этого показателя с разницей слуховых порогов и с полученной асимметрией локализации движущихся стимулов. Статистически значимой связи не обнаружено. Кроме того, еще на этапе пилотных экспериментов нами был проведен тест на моторное преобладание руки в блоке стимулов с фиксированным межстимульным интервалом для исключения неравных условий выбора в эксперименте. Как при использовании правой, так и левой рукой, при выборе соответствующей клавиши разницы во времени реакции моторных ответов не наблюдалось. Следовательно, хотя все испытуемые были правшами, нельзя утверждать с определенностью, что правосторонняя асимметрия, полученная нами при традиционном построении психометрических функций, связана именно с доминированием правой руки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере усложнения локализационной задачи доля правильного распознавания правосторонних стимулов становилась выше, чем левосторонних. Это происходило за счет общего увеличения количества “правых” ответов, но не было связано со степенью праворукости испытуемых. Несмотря на то, что испытуемые в условиях неопределенности реже выбирали левое направление, доля правильных ответов среди “левых” ответов была больше, чем среди “правых”.

Вероятно, такого рода перцептивная асимметрия обусловлена не столько слуховым пространственным восприятием, сколько предпочтением правой стороны при нарастании трудности задачи, поскольку она находится под совместным влиянием факторов внимания и структурно-функциональной организации мозга. Следует отметить, что асимметрия локализации движущихся звуковых стимулов продолжает оставаться важным для понимания механизмов слуховой функции феноменом. Будущие исследования ло-

кализационной асимметрии должны быть направлены на разделение вклада пространственных параметров звука и таких факторов, как направленность внимания, вид и сложность психофизической задачи или устойчивость доминирования руки.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург).

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 финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90016 и программы фундаментальных исследований Государственных Академий № ГП-14, раздел 63.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kimura D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli // *Can. J. Psychol.* 1961. V. 15. P. 166.
2. Tervaniemi M., Hugdahl K. Lateralization of auditory-cortex functions // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2003. V. 43. № 3. P. 231.
3. Špajdel M., Jariabková K., Riečanský I. The influence of musical experience on lateralisation of auditory processing // *Laterality.* 2007. V. 12. № 6. P. 487.
4. Hugdahl K. Information Processing in the Cerebral Hemispheres / The Two Halves of the Brain // Eds. Hugdahl K., Westerhausen R. Cambridge, MA: MIT Press, 2010. P. 694.
5. Brancucci A., D'Anselmo A., Martello F., Tommasi L. Left hemisphere specialization for duration discrimination of musical and speech sounds // *Neuropsychologia.* 2008. V. 46. № 7. P. 2013.
6. Kimura D. Left-right differences in the perception of melodies // *Q. J. Exp. Psychol.* 1964. V. 16. P. 355.
7. Hugdahl K., Bronnick K., Kyllingsbaek S. et al. Brain activation during dichotic presentations of consonant-vowel and musical instrument stimuli: A 15O-PET study // *Neuropsychologia.* 1999. V. 37. № 4. P. 431.
8. Mead L.A., Hampson E. Asymmetric effects of ovarian hormones on hemispheric activity: Evidence from dichotic and tachistoscopic tests // *Neuropsychologia.* 1996. V. 10. № 4. P. 578.
9. Zatorre R.J., Evans A.C., Meyer E., Gjedde A. Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing // *Science.* 1992. V. 256. № 5058. P. 846.
10. Brancucci A., Babiloni C., Rossini P.M., Romani G.L. Right hemisphere specialization for intensity discrimination of musical and speech sounds // *Neuropsychologia.* 2005. V. 43. № 13. P. 1916.
11. Zatorre R.J., Belin P., Penhune V.B. Structure and function of auditory cortex: Music and speech // *Trends Cogn. Sci.* 2002. V. 6. № 1. P. 37.
12. Zatorre R.J. Sound analysis in auditory cortex // *Trends Neurosci.* 2003. V. 26. № 5. P. 229.
13. Hickok G., Poeppel D. The cortical organization of speech processing // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. № 85. P. 393.
14. Tallal P., Gaab N. Dynamic auditory processing, musical experience and language development // *Trends Neurosci.* 2006. V. 7. № 29. P. 382.
15. Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Никитин Н.И. Функциональная межполушарная асимметрия мозга человека и слуховая функция // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 2. С. 103.
Vaitulevich S.F., Petropavlovskaya E.A., Shestopalova L.B., Nikitin N.I. Functional interhemispheric asymmetry of human brain and audition // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 2. P. 202.
16. Альтман Я.А. Пространственный слух. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2011. 311 с.
17. Feinstein S. The accuracy of diver sound localization by pointing // *Undersea Biomed. Res.* 1975. V. 2. № 3. P. 173.
18. Wells M.J., Ross H.E. Distortion and adaptation in underwater sound localization // *Aviat. Space Environ. Med.* 1980. V. 51. P. 767.
19. Burke K.A., Letsos A., Butler R.A. Asymmetric performances in binaural localization of sound in space // *Neuropsychology.* 1994. V. 32. № 11. P. 1409.
20. Abel S.M., Giguère C., Consoli A., Papsin B.C. Front/back mirror image reversal errors and left/right asymmetry in sound localization // *Acustica.* 1999. V. 85. P. 378.
21. Abel S.M., Giguère C., Consoli A., Papsin B.C. The effect of aging on horizontal plane sound localization // *JASA.* 2000. V. 108. № 2. P. 743.
22. Voss P., Lassonde M., Gougoux F. et al. Early and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far space // *Curr. Biol.* 2004. V. 14. № 19. P. 1734.
23. Savel S. Individual differences and left/right asymmetries in auditory space perception. I. Localization of low-frequency sounds in free field // *Hear. Res.* 2009. V. 255. № 1–2. P. 142.
24. Grantham D.W. Detection and discrimination of simulated motion of auditory targets in the horizontal plane // *JASA.* 1986. V. 79. № 6. P. 1939.
25. Chandler D.W., Grantham D.W. Minimum audible movement angle in the horizontal plane as a function of stimulus frequency and bandwidth, source azimuth, and velocity // *JASA.* 1992. V. 91. № 3. P. 1624.
26. Perrott D.R., Musicant A.D. Minimum audible movement angle: Binaural localization moving sound // *JASA.* 1977. V. 62. № 6. P. 1463.
27. Perrott D.R., Tucker J. Minimum audible movement angle as a function of signal frequency and the velocity of the source // *JASA.* 1988. V. 83. № 4. P. 1522.
28. Carlile S., Leung J. The perception of Auditory motion // *Trends in Hearing.* 2016. V. 20. P. 1. <https://doi.org/10.1177/2331216516644254>

29. Lewald J. Gender-specific hemispheric asymmetry in auditory space perception // *Cogn. Brain Res.* 2004. V. 19. P. 92.
30. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Левши. М.: Книга, 1994. 232 с.
31. Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б. Различение человеком динамических изменений пространственного положения звуковых образов (электрофизиологическое и психофизическое исследование) // *Физиология человека.* 2010. Т. 36. № 1. С. 83.
Altman J.A., Vaitulevich S.Ph., Petropavlovskaya E.A., Shestopalova L.B. Discrimination of the dynamic properties of sound source spatial location in humans: electrophysiology and psychophysics // *Human Physiology.* 2010. V. 36. № 1. P. 72.
32. Altman J.A., Vaitulevich. S.Ph., Shestopalova L.B., Petropavlovskaya E.A. How does mismatch negativity reflect auditory motion? // *Hear. Res.* 2010. V. 268. № 1–2. P. 194.
33. Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Предсказательная способность слуховой системы при плавном движении и скачкообразном перемещении звуковых образов малой длительности // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2011. Т. 61. № 3. С. 293.
34. Семенова В.В., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Никитин Н.И. Константы отсроченного восприятия звуковых стимулов // *Успехи физиологических наук.* 2020. Т. 51. № 2. С. 55.
35. Ivarsson C., De Ribaupierre Y., De Ribaupierre F. Functional ear asymmetry in vertical localization // *Hear. Res.* 1980. V. 3. P. 241.
36. Butler R.A. Asymmetric performances in monaural localization of sound in space // *Neuropsychologia.* 1994. V. 32. № 2. P. 221.
37. Giguère C., Vaillancourt V. Vertical sound localization in left, median and right lateral planes // *Canadian Acoustics – Acoustique Canadienne.* 2011. V. 39. № 4. P. 3.
38. Duhamel J.-R., Pinek B., Brouchon M. Manual pointing to auditory targets: performances of right versus left handed subjects // *Cortex.* 1986. V. 22. P. 633.
39. Mondor T.A., Bryden M.P. On the relation between auditory spatial attention and auditory perceptual asymmetries // *Percept. Psychophys.* 1992. V. 52. № 4. P. 393.
40. Kimura D. Functional asymmetry of the brain in dichotic listening // *Cortex.* 1967. V. 3. P. 163.
41. Bryden M.P. An overview of the dichotic listening procedure and its relation to cerebral organization / *Handbook of dichotic listening* // Ed. Hugdahl K. Chichester, England: Wiley, 1988. P. 1.
42. Kinsbourne M. The cerebral basis of lateral asymmetries in attention // *Acta Psychol.* 1970. V. 33. P. 193.
43. Kinsbourne M. The mechanism of hemispheric control over the lateral gradient of attention / *Attention and Performance* // Eds. Rabbitt P.M.A., Domic S. London. Academic Press, 1975. P. 81.
44. Kinsbourne M. Orientational bias model of unilateral neglect: Evidence from attentional gradients within hemispace / *Unilateral neglect: Clinical and experimental studies* // Eds. Robertson I.H., Marshall J.C. Hillsdale. NJ: Erlbaum, 1993. 24 p.
45. Ashbjørnsen A.E., Hugdahl K. Attentional effects in dichotic listening // *Brain Lang.* 1995. V. 49. № 3. P. 189.
46. Jäncke L., Specht K., Shah J.N., Hugdahl K. Focused attention in a simple dichotic listening task: An fMRI experiment // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2003. V. 16. № 2. P. 257.
47. Thomsen T., Rimol L.M., Erslund L., Hugdahl K. Dichotic listening reveals functional specificity in prefrontal cortex: An fMRI study // *NeuroImage.* 2004. V. 21. № 1. P. 211.
48. Mildner V., Stankovic' D., Petkovic' M. The relationship between active hand and ear advantage in the native and foreign language // *Brain Cogn.* 2005. V. 57. № 2. P. 158.
49. Cazzoli D., Chechla M. A matter of hand: Causal links between hand dominance, structural organization of fronto-parietal attention networks, and variability in behavioural responses to transcranial magnetic stimulation // *Cortex.* 2017. V. 86. P. 230.
50. Kourtis D., Vingerhoets G. Evidence for dissociable effects of handedness and consistency of hand preference in allocation of attention and movement planning: An EEG investigation // *Neuropsychologia.* 2016. V. 93. Pt. B. P. 493.

Asymmetric Performance During Discrimination of Sound Motion Direction in Dichotic Conditions

V. V. Semenova^{a,*,**}, E. A. Petropavlovskaya^a, L. B. Shestopalova^a, S. Ph. Vaitulevich^a

^a*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: semenovavv@infran.ru*

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

This study focused on the left-right asymmetry in the discrimination of moving sound stimuli in dichotic conditions. Healthy adult right-handed participants discriminated left or right direction of motion. The sound stimuli consisted of two parts: a stationary midline sound followed by moving fragments of various durations which shifted leftward or rightward from midline. Seven velocities of motion (from 80 to 480 deg/s) were produced by linear changes of interaural time differences (ITDs). Hit rates and mean reaction times were measured separately in each of the conditions. With increasing task complexity due to decreasing sound shifts in shorter time, the percentage of rightward responses became higher than that of leftward responses. However, the total amount of leftward responses contained a larger portion of hits. This asymmetry in performance showed no correlation with the consistency of hand preference.

Keywords: auditory motion, spatial hearing, sound motion, localization asymmetry.

УДК 612.821

КОНТРАСТНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ДЕПРЕССИИ

© 2021 г. И. И. Шошина^{1, 2, *}, Ю. В. Мухитова³, И. А. Трегубенко³,
С. В. Пронин¹, Е. Р. Исаева³

¹ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: shoshinaii@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2020 г.

После доработки 03.04.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Объективизация диагностики — одна из актуальных проблем психиатрии. Цель данной статьи — исследование взаимосвязи изменений контрастной чувствительности и когнитивных нарушений при шизофрении и депрессии. Показатели контрастной чувствительности рассматривали, как свидетельства функционального состояния и характера взаимодействия магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной зрительных систем, обеспечивающих механизмы глобального и локального анализа информации. Установлена взаимосвязь особенностей их взаимодействия с процессами памяти, внимания и мышления при шизофрении и депрессии. При шизофрении наблюдается рассогласование в функционировании магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной нейронных систем, со снижением активности обеих систем. При депрессии сохраняется уровень активности магносистемы, тогда как активность парвоцеллюлярной системы достоверно снижается. Таким образом, при депрессии наблюдается иной характер рассогласования взаимодействия магно- и парвоцеллюлярной систем, чем при шизофрении. Показана взаимосвязь активности магноцеллюлярной системы с особенностями рабочей памяти и свойствами внимания. Смещение баланса в сторону активности магноцеллюлярной системы сопровождается нарушением избирательности внимания, снижением произвольной регуляции. Относительно мышления показана взаимосвязь магноцеллюлярной системы с процессами абстрагирования и категоризации, парвоцеллюлярной системы — отбором и оценкой значимых признаков.

Ключевые слова: когнитивные функции, магно- и парвоцеллюлярная системы, контрастная чувствительность, зрительное восприятие, внимание, память, мышление, шизофрения, депрессия.

DOI: 10.31857/S013116462105012X

Исследование нейрокогнитивного дефицита, как одного из ведущих симптомов психотических расстройств является актуальной задачей медицинской психодиагностики в психиатрии. Это обусловлено важным дифференциально-диагностическим значением параметров познавательной деятельности для принятия клинических решений, особенно в сравнительных исследованиях, а также для оценки успешности лечения. Шизофрения и депрессия долгое время рассматривались как отдельные расстройства, основанные на различных клинических проявлениях [1], однако есть существенные доказательства того, что эти расстройства имеют общие патофизиологические и клинические проявления [2], общие нейробиологические и нейропсихологические особенности [3, 4] и перекрывающиеся синдромы.

Нейрокогнитивный дефицит описан при обоих типах расстройств [4, 5] и, как предполагается, отражает лежащую в их основе нейробиологическую дисфункцию, однако результаты исследований неоднозначны [6]. В связи с этим, представляет интерес поиск взаимосвязи когнитивных нарушений с биологическими особенностями работы мозга. Становится все более очевидным, что многие нейродегенеративные [7, 8] и психотические расстройства [9–11] сопровождаются изменениями зрительного восприятия. Актуальным остается вопрос о возможности их использования в качестве маркеров психотического состояния, признаков дифференциальной диагностики схожих по симптоматике нозологий, в частности шизофрении и депрессии. Среди изменений зрительного восприятия, наблюдающихся при шизо-

френии [12–25] и депрессии [26–30], – изменения в остроте зрения, контрастной чувствительности, восприятии движения, лицевой экспрессии, зрительных иллюзий и т.д.

Гипотеза исследований состоит в том, что когнитивные дисфункции опосредованы изменениями процессов обработки информации на ранних уровнях восприятия. Основанием тому послужили результаты исследований, демонстрирующих, что изменения низкоуровневых зрительных функций связаны с более высокоуровневыми нарушениями [10, 31, 32]. Показано, в частности, что при шизофрении имеет место расхождение в работе магно- и парвоцеллюлярной нейронных систем, берущих начало от рецепторов сетчатки и формирующих дорзальный и вентральный зрительные пути [12, 14, 16, 17, 33].

Представление о магно- и парвоцеллюлярной нейронных системах берет начало от работ нобелевских лауреатов 1981 г. *D. Hubel* и *T. Wiesel*, продемонстрировавших наличие двух типов клеток латерального колленчатого тела таламуса, отличающихся не только морфологически, но и по своим физиологическим свойствам [34], а также выполненных примерно в то же время работ *F. Campbel* и *J. Robson* [35], *C. Blakemore* и *F. Campbel* [36], сформулировавших теорию пространственно-частотного анализа изображений. В соответствии с теорией зрительная система представлена множеством относительно “узких” фильтров (каналов) – нейронных комплексов, обрабатывающих различные пространственно-временные характеристики зрительных стимулов. Основные из них магно- и парвоцеллюлярные каналы, работа которых может рассматриваться как частный случай механизмов глобального и локального анализа [17].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что магно- и парвосистема (*M*- и *P*-системы) не являются полностью независимыми, как это предполагали *D. Hubel* и *T. Wiesel* [34]. Результаты исследований, предпринятых, например, *E.H.F. de Haan et al.* и *E. Freud et al.* [37, 38], свидетельствуют о том, что *P*-система представлена в коре двумя субпотоками: чисто цветовым каналом и каналом восприятия формы. Относительно каналов восприятия формы показано наличие канала обработки информации о форме, связанного с *P*-системой, имеющего отношение к системе анализа формы с учетом цвета, и канала, связанного с *M*-системой, имеющего отношение к системе восприятия формы в движении. Кроме того, имеется канал восприятия движения, связанный только с *M*-системой. Показано, что при патологических состояниях происходит изменение активности *M*- и *P*-систем, что приводит к изменению характера их взаимодействия, рассогласованию и повышению уровня внутреннего шума [17, 21–25].

Магноцеллюлярная система берет начало от крупных ганглиозных клеток (ГК) сетчатки с большими рецептивными полями [39, 40], передающих широкополосный, преимущественно ахроматический сигнал на *M*-слои латерального колленчатого тела таламуса и далее на слои 4С α и 6 первичной зрительной коры. Они составляют примерно 10% от общей популяции ГК сетчатки [34, 41]. Нейроны этой системы отвечают за периферическое зрение, более чувствительны к низким пространственным и высоким временным частотам [42], поэтому обеспечивают быструю передачу информации и преимущественно к нейронам дорзального пути, пролегающего через теменную кору [40, 43–47]. Дорзальный поток в свою очередь дает проекции в префронтальную кору [48]. Магноцеллюлярные нейроны играют ведущую роль в обработке информации о глобальной организации стимула, процессах “предвнимания” [46, 49], анализе положения в пространстве, движении и направлении движения зрительного объекта, стереопсисе, контуре [42, 50, 51].

Парвоцеллюлярная система берет начало от мелких ганглиозных клеток центра сетчатки с мелкими рецептивными полями [39], которые составляют примерно 70% от общей популяции клеток, передают информацию о красно-зеленой части спектра к парвоцеллюлярным слоям латерального колленчатого тела и затем слою 4С β первичной зрительной коры, а также слоям 4А и 6А. Нейроны этой системы более чувствительны к высоким пространственным (выше 7 цикл/град) и низким временным частотам [40, 51], обеспечивают медленное, по сравнению с магноцеллюлярными нейронами, проведение информации преимущественно к нейронам вентрального пути, пролегающего через нижневисочную кору [43–47]. Парвоцеллюлярная система играет ведущую роль в процессах выделения отдельных объектов и деталей объектов, т.е. локального анализа зрительного поля, обеспечивает “объектное зрение” [42, 51].

Нейроны магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем обладают разной контрастной чувствительностью. На низких уровнях контраста (до 16%) высокую чувствительность демонстрируют магноцеллюлярные нейроны. Парвоцеллюлярные нейроны активируются при достижении контраста порядка 10% и продолжают отвечать до полного насыщения [42]. Это свойство преимущественно используется для изучения функционального состояния магно- и парвоцеллюлярной систем и характера их взаимодействия [12–14, 17, 21–24, 33].

Контрастная чувствительность – характеристика рецептивного поля, регистрируемая в ответ на паттерны из чередующихся светлых и темных полос с размытыми краями (синусоидальные ре-

шетки), с распределением света, интенсивность которого изменяется в соответствии с синусоидальной функцией. Контраст – отношение яркости между светлой и темной фазами паттерна. Контраст (К) определяют по Майкельсону:

$$K = L_{\max} - L_{\min} / L_{\max} + L_{\min}, \quad (1)$$

где L_{\max} – максимальная яркость в изображении синусоиды, L_{\min} – минимальная яркость в изображении синусоиды (в точке). Пространственная частота – величина, обратная количеству светлых и темных полос на единицу длины. Синусоидальные решетки, по поверхности которых интенсивность света меняется медленно (черные и белые полосы широкие), содержат низкие пространственные частоты. В случае, когда интенсивность света меняется быстро, соответственно решетка состоит из большого количества узких черных и белых полос, говорят, о решетке с высокими пространственными частотами. Контрастная чувствительность – величина обратная пороговому контрасту (1/пороговый контраст) отличается для разных пространственных частот. Пороговый контраст – минимально различимое значение перепада яркости.

Исследования контрастной чувствительности зрительной системы могут предоставить важную информацию о дисфункции механизмов работы мозга, когнитивных нарушениях при шизофрении и депрессии, а также при других заболеваниях. Так показано, например, что изменения контрастной чувствительности связаны с когнитивным дефицитом при болезни Паркинсона [52].

Цель данной статьи – исследование взаимосвязи изменений контрастной чувствительности зрительной системы и когнитивных нарушений при шизофрении и эндогенной депрессии.

Учитывая взаимопроникновение процессов переработки когнитивной информации, нами была предпринята попытка описания связей психофизиологических показателей визуального восприятия с характеристиками “сквозных” процессов (памяти, внимания) и мышления, что позволяет продвинуться в понимании биологических основ особенностей когнитивного функционирования при шизофрении и депрессии.

МЕТОДИКА

Исследование было выполнено на базе отделений СПб ГБУЗ “Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко” (г. Санкт-Петербург). В исследовании принимали участие: 30 психически здоровых, 68 пациентов с диагнозом параноидная шизофрения и 25 пациентов с диагнозом эндогенная депрессия, установленными в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Средний возраст участников исследования соста-

вил: в группе здоровых – 34.0 ± 12.5 лет, больных шизофренией – 36.0 ± 12.0 лет, с диагнозом депрессия – 38.0 ± 13.6 лет.

Все участвовавшие в исследовании пациенты находились в состоянии медикаментозной ремиссии, принимали лекарственную терапию, не имели выраженного интеллектуального снижения. Острота зрения испытуемых соответствовала норме или была скорректирована до нормы. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 55 лет, отсутствие тяжелых хронических заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулеза, диабета, офтальмопатологий), алкогольной и наркотической зависимости.

Регистрировали контрастную чувствительность зрительной системы с помощью компьютерной программы, разработанной С.В. Прониным в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург), позволяющей формировать тестовые изображения на мониторе любого типа без предварительной его калибровки. Для передачи яркостного профиля тестовых изображений в ней использовали вариации плотности белых точек, случайно расположенных на черном фоне. Для измерения порогового контраста в программе использовали адаптивную “лестничную” процедуру (*adaptive staircase procedure*). Измерение начинали с контраста 0.5, при котором трижды выполняли измерение видимости. В случае, если испытуемый три раза давал правильный ответ, в какой половине экрана демонстрировали изображение – программа снижала контраст на 20%. Если была сделана хотя бы одна ошибка, контраст повышался на 20%. Далее этот цикл повторяли с шагом изменения контраста 20%. В результате контраст тестового изображения постепенно понижали до порогового уровня, при котором испытуемый с вероятностью 0.5 делал хотя бы одну ошибку. Измерение завершали, когда значение контраста совершало заданное число таких колебаний – “реверсий”. В настоящем исследовании количество реверсий для каждой тестовой пространственной частоты равнялось 8. Порог вычисляли программно, как среднее значение контрастов в точках “реверсий”, он равнялся значению контраста, при котором испытуемый дал правильный ответ с вероятностью $p = 0.794$ (так как вероятность трех правильных ответов подряд равна $p \times p \times p = 0.5$, то $p = \sqrt[3]{0.5} \approx 0.794$).

Стимулы предъявляли на экране монитора ноутбука (*Toshiba Satellite A200-1M8*; *Intel® Core™2 Duo – T7100* 1800 МГц/1024 Мб; дисплей 15.4” *TFT WXGA* активная матрица повышенной яркости *Toshiba TruBrite*, при разрешении 1024 × 600 пикселей, частоте обновления 60 Гц, Япония). В качестве стимулов использовали элементы Габора с пространственной частотой 0.4, 0.6,

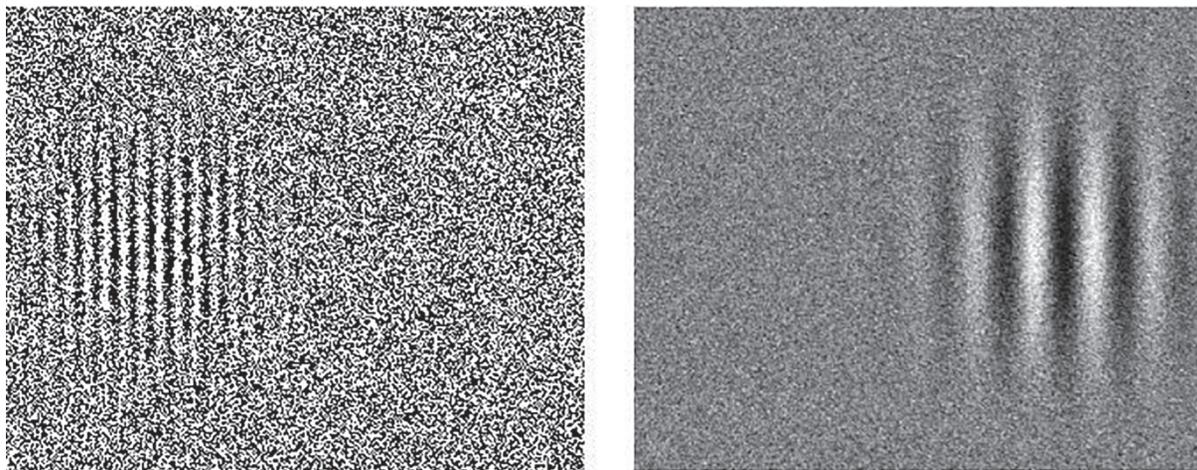


Рис. 1. Примеры изображений элементов (решеток) Габора, предъявляемых в исследовании.

1.0, 4.0 и 10.0 цикл/град, которые в случайном порядке выводили слева или справа от центра экрана (рис. 1).

Задача испытуемого состояла в том, чтобы нажать на правую кнопку мыши, если он видит изображение справа, левую кнопку – если слева. Выбор просили делать и тогда, когда испытуемый не был уверен, что видит тестовое изображение. После объяснения инструкции в ходе пробной серии убеждались в том, что испытуемый понял задание и приступали к процедуре исследования. При анализе полученных данных к низким пространственным частотам относили частоты – 0.4, 0.6, цикл/град, средним 1.0 и 4.0 цикл/град, к высоким – 10 цикл/град.

Испытуемый находился на расстоянии 1.5 м от монитора, уровень его зрения примерно соответствовал середине экрана, положение головы фиксировали с помощью лицевого упора. Наблюдение осуществляли бинокулярно. Измерения проводили в темноте, источником освещения был только экран монитора.

Для исследования когнитивных функций использовали методы патопсихологической диагностики: методики “Исключение 4-го лишнего” и “Сравнение понятий” [53] – для оценки способности осуществлять операции анализа и синтеза, обобщения, абстрагирования, умение выделять главные, существенные признаки предмета или понятия на образном уровне; “Тест заучивание 10 слов” [53] и тест беглости речевых ответов (*Verbal fluency test, VFT*) [54] – для оценки характеристик кратковременной и долговременной памяти; методика последовательности соединений “TMT” (*TMT, Trail making test*) [55], где субтест А – оценка пространственной ориентации, моторной координации, особенностей темпа психической деятельности, субтест Б – управляющих функций, переключения внимания, рабочей памяти;

“фигуры Поппельрейтера” [53] позволили оценить зрительный гнозис, способность выделить фигуру из фона; методика “Недорисованные изображения” [53] для оценки константности восприятия, сохранности зрительного образа объекта, наличия фрагментарности восприятия.

Расчет математико-статистических данных выполняли в программе *STATISTICA 10* с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционного анализа по Спирмену и регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных контрастной чувствительности показал следующее. Контрастная чувствительность в группе психически здоровых испытуемых в диапазоне низких пространственных частот составила 17.8 ± 5.3 , средних частот – 21.4 ± 8.1 , высоких пространственных частот – 7.9 ± 4.6 (рис. 2); в группе лиц, страдающих депрессией, соответственно, 14.9 ± 4.2 , 16.8 ± 4.8 и 4.6 ± 3.2 ; при шизофрении – в диапазоне низких пространственных частот контрастная чувствительность составила 12.06 ± 5.3 , средних частот – 12.6 ± 5.5 , высоких пространственных частот – 4.2 ± 2.9 . Сравнительный статистический анализ показателей свидетельствует о достоверном снижении при депрессии чувствительности в диапазоне средних ($p = 0.01$) и высоких пространственных частот ($p = 0.05$), по сравнению с группой условно здоровых. При шизофрении, относительно здорового контроля, снижение контрастной чувствительности наблюдается во всех исследуемых диапазонах пространственных частот ($p = 0.01$). Между собой большие шизофренией и депрессией отличались контрастной чувствительностью в диапазоне низких ($p = 0.03$) и средних пространственных частот ($p = 0.005$).

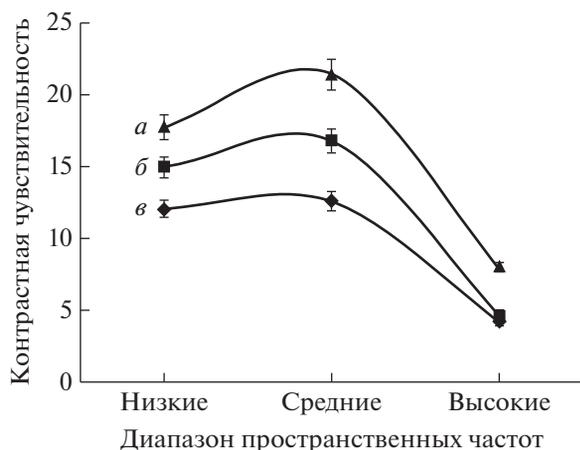


Рис. 2. Контрастная чувствительность в разных диапазонах пространственных частот у здоровых и при психопатологии.

Контрастная чувствительность — величина, обратная пороговому значению контраста, а — здоровые испытуемые, б — больные депрессией, в — больные шизофренией. Вертикальные линии у каждой точки — величина относительной ошибки.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о рассогласовании в работе магнито- и парвоцеллюлярной систем при психопатологии и разным характере этого рассогласования при шизофрении и депрессии. При депрессии характер рассогласования отличается снижением активности парвоцеллюлярной системы при сохранении уровня активности магносистемы. Другими словами, отмечается смещение баланса в их взаимодействии в сторону активности магноцеллюлярной системы.

Мерой рассогласования в работе исследуемых нейронных систем рассматривается контрастная чувствительность в диапазоне средних пространственных частот, которые обрабатываются обеими нейронными системами [17, 21–24]. При шизофрении контрастная чувствительность в диапазоне средних пространственных частот достоверно ниже, чем при депрессии. Таким образом, степень рассогласования в работе магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной нейронных систем при шизофрении более выражена, чем при эндогенной депрессии, что связано преимущественно с изменением функционального состояния магноцеллюлярной системы.

Результаты анализа показателей когнитивных функций у пациентов с шизофренией и пациентов с депрессией представлены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что наблюдается значительное количество различий между группами. Статистически значимые различия связаны с процессом запоминания (3, 4 и 5 предъявления). При шизофрении сохранение материала происходит значительно хуже, чем в случае депрессии. Снижен и показатель ро-

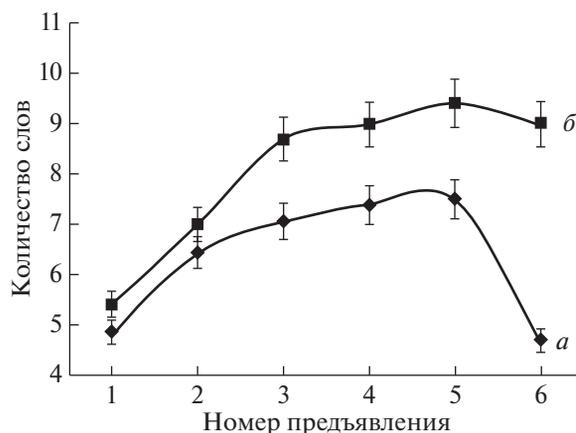


Рис. 3. Сравнительный анализ показателей методики “10 слов” у больных шизофренией и больных с эндогенной депрессией.

а — больные шизофренией, б — больные депрессией. Вертикальные линии у каждой точки — величина относительной ошибки.

ста запоминания слов. Таким образом, у пациентов, страдающих шизофренией, кривая запоминания неустойчива, тогда как у больных депрессией сохранение следов памяти имеет вид неубывающей функции (рис. 3). Подобные различия можно объяснить мотивационными искажениями и нарушениями процесса селективности внимания при шизофрении.

Следует обратить внимание и тот факт, что конфабуляции (замещения одного слова другим) достоверно чаще встречаются у пациентов, страдающих шизофренией, чем депрессией.

Показатель количества конфабуляций связан с селективностью внимания. Различия между группами наблюдаются не только в процессе запоминания, но и в длительности сохранения информации, о чем свидетельствует показатель ретенции. Значения показателей долговременной памяти у больных депрессией укладываются в пределы нормы. Таким образом, можно заключить, что у пациентов с шизофренией наблюдается снижение эффективности и скорости запоминания, неустойчивость мнестических процессов, нарушения селективности внимания.

Результаты диагностики внимания с помощью методики *TMT* свидетельствуют о том, что скорость аттензивных процессов находится в пределах нормы в обеих группах (табл. 1). Однако у больных шизофренией достоверно снижены устойчивость внимания и эффективность работы, нежели при депрессии. Пациенты, страдающие шизофренией, часто совершали 1–2 ошибки, тогда как пациенты с депрессией выполняли задание безошибочно. То есть при шизофрении наблюдается достоверно более выраженное снижение концентрации внимания, чем при депрес-

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей памяти, внимания и восприятия больных шизофренией и пациентов с депрессией

Показатель	Шизофрения	Депрессия	Значение <i>U</i> -критерия	<i>Z</i> -преобразованный критерий	Уровень значимости различий, <i>p</i>
Методика “10 слов”					
1 предъявление	4.85	5.40	258.00	-1.15	0.25
2 предъявление	6.44	7.00	277.50	-0.82	0.41
3 предъявление	7.05	8.70	165.50	-2.54	0.01
4 предъявление	7.40	9.00	134.00	-2.85	<0.001
5 предъявление	7.50	9.40	116.00	-3.07	<0.001
6 ретенция	4.69	9.00	40.00	-4.47	<0.001
Конфабуляции	2.88	0.10	102.00	3.58	<0.001
Показатель роста запоминания слов	0.66	0.86	99.00	-2.16	0.03
Среднее по 5 пробам	6.31	7.90	127.00	-3.13	<0.001
Методика <i>TMT</i> (внимание)					
Время, с. А	52.68	33.17	165.00	2.54	0.01
Кол-во ошибок	1.55	0.00	190.00	2.45	0.01
Время, с. Б	140.26	128.40	295.00	0.54	0.59
Восприятие (Фигуры Поппельрейтера)					
Кол-во узнанных изображений	9.26	10.00	155.00	-2.95	<0.001
Кол-во неузнанных изображений	0.09	0.00	315.00	0.56	0.58
Искажение (кол-во)	0.69	0.00	160.00	2.88	<0.001
Методика “Неоконченные изображения”					
Кол-во узнанных изображений	9.54	9.60	323.50	0.02	0.98
Кол-во неузнанных изображений	1.78	1.60	324.00	-0.02	0.99
Искажение в восприятии (кол-во)	1.57	0.80	220.00	1.69	0.09
Методика БРО					
Семантическая память	11.02	40.70	0.00	-5.07	<0.0001
Фонематическая память	7.83	30.20	7.00	-4.97	<0.0001

сии. Переключаемость внимания при шизофрении снижена статистически более значимо. Здесь можно наблюдать незавершенное переключение, которое связано с высокой отвлекаемостью, которая проявляется в снижении темпа работы и увеличении количества ошибок.

При выполнении задания методики “Фигуры Поппельрейтера” пациенты, страдающие депрессией, распознают все фигуры и не совершают ошибок, т.е. зрительный гнозис соответствует норме (табл. 1). Тогда как при шизофрении наблюдается искажение образов, спутанность. Можно предположить, что это связано со сложностью сравнения образа с эталоном, который извлекается из памяти в связи с перцептивным опытом. Поскольку здесь нарушаются такие свойства перцепта, как категориальность и ап-

перцептивность, данные свойства связаны с процессами памяти и мышления.

Показатели семантической и фонематической памяти по результатам методики “Быстрота речевых ответов” достоверно различались в обеих группах (табл. 1). Семантическая память пациентов с депрессией соответствует нормативным значениям, тогда как у пациентов с шизофренией значительно снижена. Однако фонематическая память снижена в обеих группах, только при шизофрении трудности достоверно более выражены.

Сравнительный анализ состояния мыслительной функции у больных с эндогенной депрессией и больных шизофренией выявил ряд существенных различий, представленных в табл. 2. Отмечается снижение относительно нормативных показателей уровня обобщения в обеих группах, однако на невербальном стимульном материале

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей мышления больных шизофренией и пациентов с депрессией

Показатель	Депрессия	Шизофрения	Значение <i>U</i> -критерия	<i>Z</i> -преобразованный критерий	Уровень значимости различий, <i>p</i>
Методика “Исключение предметов”					
Уровень обобщения	57.47	60.52	376.5	-2.43	0.01
Искажения	2.11	3.49	383.5	-2.35	0.01
Мотивационные нарушения	1.16	13.49	308	-3.18	0.001
Субъективизм	1.00	0.92	506.5	1.00	0.31
Методика “Сравнение понятий”					
Уровень обобщения	42.95	46.32	474.50	1.27	0.20
Искажения	4.08	2.84	434.00	-1.72	0.09
Мотивационные нарушения	4.08	1.37	488.00	-1.12	0.26
Субъективизм	0.35	0.95	360.50	2.54	0.01

больные шизофренией достоверно чаще обнаруживают недостаточность процесса обобщения в виде обобщения на конкретно-ситуативном и предметно-ситуативном уровне. На вербальном стимульном материале больные шизофренией достоверно чаще производят обобщения на формальном уровне, чем больные эндогенной депрессией.

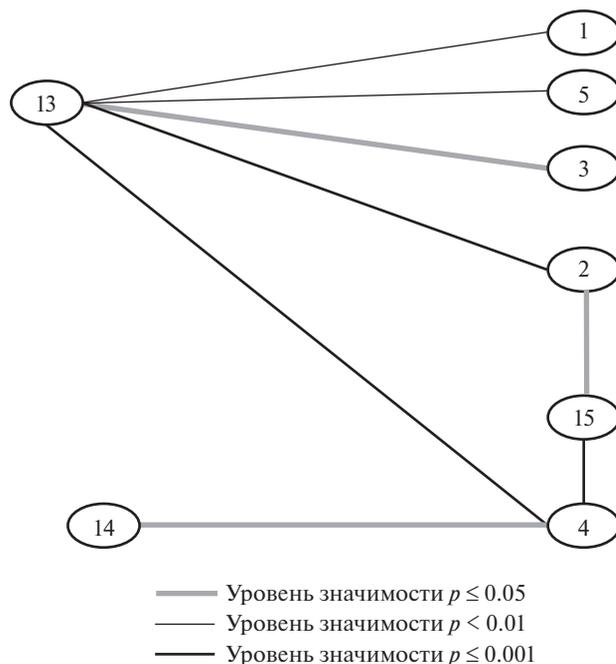
На вербальном и невербальном стимульном материале больные шизофренией достоверно чаще обнаруживают случаи искажения процесса обобщения по типу актуализации латентных признаков, а также проявляют снижение мотивационно-личностного компонента мышления, по сравнению с больными эндогенной депрессией. Случаи обобщения по неадекватному признаку были выявлены только в группе больных шизофренией. В целом можно заключить, что скорость обработки информации, извлечение из долговременной памяти, свойство категоризации (восприятия, памяти и мышления) значительно более нарушено при шизофрении.

Корреляционный анализ контрастной чувствительности в разных диапазонах пространственных частот как физиологических показателей функционального состояния магно- и парвоцеллюлярной систем и психологических параметров исследования процессов памяти, восприятия, внимания и мышления показал следующее. Наибольшее количество корреляций характеристик памяти установлено с контрастной чувствительностью в диапазоне низких пространственных частот (рис. 4).

Показатель долговременной памяти (ретенция) имеет выраженные корреляции с контрастной чувствительностью как в диапазоне низких, так и высоких пространственных частот. Участие обеих систем в процессах памяти и важность согласованности их взаимодействия отражается во

взаимосвязи показателя долговременной памяти с контрастной чувствительностью в диапазоне средних пространственных частот.

Результаты регрессионного анализа подтверждают результаты корреляционного анализа и свидетельствуют о высоком коэффициенте детер-

**Рис. 4.** Корреляционная плеяда физиологических показателей с характеристиками памяти.

1 – 1 предъявление, 2 – 4 предъявление, 3 – 5 предъявление, 4 – ретенция, 5 – среднее по пяти пробам, 13 – контрастная чувствительность в диапазоне низких пространственных частот (магносистема), 14 – контрастная чувствительность в диапазоне средних пространственных частот, 15 – контрастная чувствительность в диапазоне высоких пространственных частот (парвосистема).

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа зависимости показателей памяти и контрастной чувствительности

Уравнение множественной регрессии		F-критерий	Коэффициент детерминации (R^2)
Ретенция (долговременная память)	0.25	$F(3,37) = 8.2581$ $p < 0.00025$	54%
Низкие частоты	+ 0.40**		
Высокие частоты	+ 0.16		
Помехоустойчивость	- 4.16		
Кратковременная память (предъявление слов)	0.53**	$F(4,34) = 4.5655$ $p < 0.005$	35%
Низкие частоты	+ 0.29		
Высокие частоты	+ 0.14		
Помехоустойчивость	+ 4.8		

Примечание: ** – уровень значимости $p \leq 0.01$.

минации показателей памяти контрастной чувствительностью в диапазоне низких и высоких пространственных частот (табл. 3). При этом наибольший вклад в эффективность отсроченного воспроизведения вносит контрастная чувствительность в диапазоне высоких пространственных частот, связанная с работой парвоцеллюлярной системы. Кратковременная память в большей степени детерминирована контрастной чувствительностью в диапазоне низких пространственных частот, к восприятию которых наиболее специфична магноцеллюлярная система.

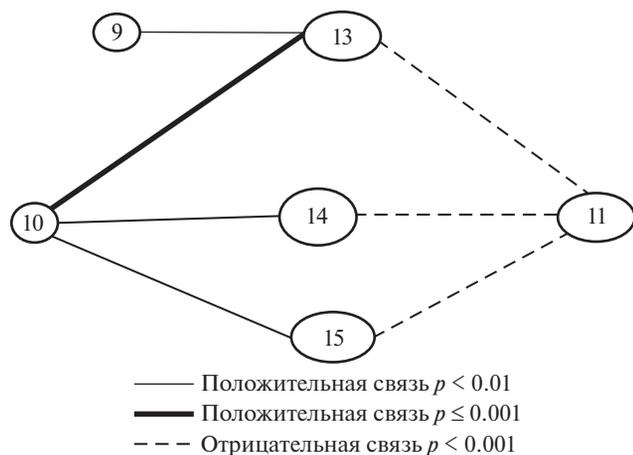


Рис. 5. Корреляционная плеяда физиологических показателей с характеристиками восприятия и внимания. 9 – Количество узнаваемых изображений (фигуры Поппельрейтера), 10 – количество узнаваемых изображений (Незавершенные изображения), 11 – количество неузнаваемых изображений (Незавершенные изображения), 13 – контрастная чувствительность в диапазоне низких пространственных частот (магносистема), 14 – контрастная чувствительность в диапазоне средних пространственных частот (взаимодействие обеих систем), 15 – контрастная чувствительность в диапазоне высоких пространственных частот (парво-система).

Корреляционный анализ контрастной чувствительности в разных диапазонах пространственных частот и характеристик восприятия и внимания свидетельствует о выраженной прямой зависимости между контрастной чувствительностью в диапазоне низких, средних и высоких пространственных частот с количеством правильно достроенных образов в методике “Незавершенные изображения” и, соответственно, обратной зависимости с количеством неверно достроенных образов (рис. 5).

Кроме того, относительно контрастной чувствительности в диапазоне низких пространственных частот показана выраженная прямая зависимость с количеством узнаваемых изображений в методике “Фигуры Поппельрейтера”. Полученные результаты свидетельствуют о роли каждой из нейронных систем и их взаимодействия в задаче достраивания образа и обеспечении целостного восприятия.

На заключительном этапе был проведен анализ взаимосвязей физиологических показателей с характеристиками мышления. Установлена прямая корреляционная связь между параметром “уровень обобщения” (абстрагирования и категоризации) и контрастной чувствительностью во всех диапазонах пространственных частот (рис. 6). Отрицательная связь отмечена между параметром “искажение процесса обобщения” по методике “Исключение 4-го лишнего”, отражающего процесс анализа и селекции существенных, релевантных признаков предметов и явлений при формировании суждений, и контрастной чувствительностью в диапазоне средних и высоких пространственных частот. Таким образом, согласованность в работе магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной нейронных систем обеспечивает эффективность процессов абстрагирования и категоризации.

Установлена прямая корреляционная связь между показателем контрастной чувствительности

сти в диапазоне низких и средних пространственных частот и с такими показателями мышления, как “Снижение мотивационного компонента мышления” и “Обобщение по формальному признаку”. Показатель контрастной чувствительности в диапазоне высоких пространственных частот, свидетельствующий об уровне активности парвоцеллюлярной нейронной системы, имеет обратную корреляционную связь с показателем “обобщение по латентному и неадекватному признакам”. То есть, чем выше уровень активности парвоцеллюлярной системы, тем меньше актуализации латентных признаков допускает пациент. Активность парвоцеллюлярной системы также отрицательно коррелирует с количеством нарушений мышления, что свидетельствует о вкладе системы в целенаправленный, упорядоченный, детализированный и последовательный анализ, отбор признаков при решении задач.

Результаты исследования также свидетельствуют о том, что использование методики “Исключение 4-го лишнего” (невербальный стимульный материал) является более информативным с точки зрения анализа особенностей мышления во взаимосвязи с нейронными системами зрительного восприятия, чем использование методики “Сравнение понятий” (вербальный тест).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании было обнаружено рассогласование во взаимодействии магно- и парвоцеллюлярной нейронных систем, как при шизофрении, так и при депрессии. Однако характер рассогласования имеет определенную специфику. При депрессии наблюдается выраженное снижение активности парвоцеллюлярной системы, тогда как активность магноцеллюлярной системы остается относительно сохранной, достоверно не отличается от нормы. В результате баланс во взаимодействии двух нейронных систем смещается в сторону доминирования магносистемы, которая формирует дорзальный поток, обеспечивает периферическое зрение, зрительно-пространственное восприятие, предвидение, анализ движения, восприятие контуров и др. [42, 46, 49–51]. При шизофрении наблюдается снижение чувствительности обеих систем и более выраженное, чем при депрессии повышение уровня внутреннего шума зрительной системы, о чем свидетельствует снижение контрастной чувствительности в диапазоне средних пространственных частот. Восприятие этих частот обеспечивается в результате взаимодействия магно- и парвоцеллюлярной систем, поэтому выраженность снижения чувствительности в данном диапазоне пространственных частот рассматривается нами, как свидетельство степени рассогласования систем [17, 21–24].

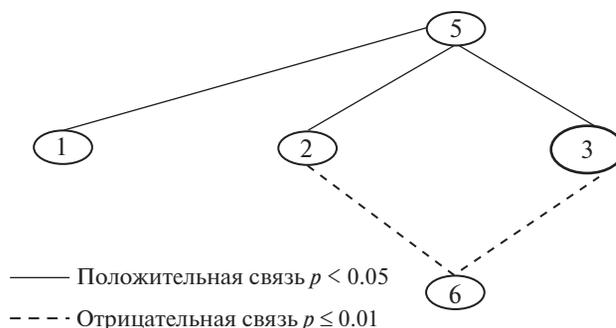


Рис. 6. Корреляционная плеяда физиологических показателей с параметрами уровня обобщения характеристик мышления.

1 – Контрастная чувствительность в диапазоне низких пространственных частот, 2 – контрастная чувствительность в диапазоне средних пространственных частот, 3 – контрастная чувствительность в диапазоне высоких пространственных частот, 5 – уровень обобщения, 6 – искажения процесса обобщения.

Исходя из представлений *D. Hubel* и *T. Wiesel* о магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной нейронных системах [34], теории многоканальной организации системы зрительного восприятия и пространственно-частотной фильтрации информации [35, 36], согласованной фильтрации [56], зрительное восприятие обеспечивается в результате взаимодействия двух основных механизмов – глобального и локального анализа информации [17, 57–59]. Названные механизмы представляют собой и рассматриваются нами, как частный случай работы магно- и парвоцеллюлярной нейронных систем, формирующих дорзальный и вентральный потоки информации из каудальных во фронтальные зоны коры головного мозга. С точки зрения теории двух потоков, предложенной *M. Goodale* и *A. Milner* [60, 61], это система “где” для действия и система “что” для восприятия формы и деталей объекта. Вентральный поток, проходящий от первичной зрительной коры (V1) к нижним частям височной доли, опосредует преобразование содержимого визуального сигнала в ментальную модель, которая направляет память, распознавание и сознательное восприятие [61]. По сути, механизм глобального анализа обеспечивает анализ информации от общего к частному, тогда как локального анализа – от частного к общему [17]. Механизм глобального анализа обеспечивает восприятие статистических характеристик изображения, контуров, тогда как локального анализа – восприятие границ и деталей объекта. Взаимодействие этих механизмов на разных уровнях анализа информации обеспечивает целостность зрительного восприятия, благодаря которому мозг имеет возможность строить более объективную внутреннюю картину внешнего мира, определяющую особенности поведения.

В соответствии с полученными нами данными при депрессии и шизофрении происходит нарушение процессов зрительного восприятия в результате рассогласования взаимодействия магно- и парвоцеллюлярной систем, соответственно, механизмов глобального и локального анализа. При этом изменения фильтрации информации на ранних уровнях восприятия и взаимодействия этих систем, и механизмов приводят к нарушениям более высокоуровневых познавательных процессов и мышления. Характер рассогласования определяет особенности когнитивных нарушений наблюдающихся при депрессии и шизофрении и может служить маркером дифференциальной диагностики.

Установлено, что все показатели памяти, включая отсроченное воспроизведение, имеют выраженную прямую корреляционную связь с контрастной чувствительностью в диапазоне низких пространственных частот, к которым специфична магноцеллюлярная нейронная система, обеспечивающая глобальный механизм анализа зрительного поля [17]. При этом отсроченное воспроизведение, как параметр долговременной памяти, имеет выраженную корреляционную связь с контрастной чувствительностью в диапазоне высоких пространственных частот, к которым специфична парвоцеллюлярная нейронная система, обеспечивающая локальный (детальный) анализ зрительного поля [17]. Таким образом, получены свидетельства участия обеих систем в обеспечении функции памяти, при этом с определенным вкладом каждой из систем.

Полученные данные свидетельствуют также о роли каждой из нейронных систем и их взаимодействия в задаче достраивания образа и обеспечении целостного восприятия, извлечения фигуры из фона. Показано участие, как магно-, так и парвоцеллюлярной систем (глобального и локального анализа) в осуществлении процессов мышления (абстрагирования и категоризации), роли парвоцеллюлярной системы (локального анализа) в оценке и отборе существенной информации, что является основой построения полноценной и реалистичной картины мира, планирования и регуляции социального поведения и выбора адекватных стратегий поведения в ситуациях социального взаимодействия.

Результаты исследования согласуются с данными литературы о нарушениях зрительного восприятия и когнитивных функций при шизофрении и депрессии [26, 62, 63]. Контрастная чувствительность в диапазоне низких пространственных частот значительно снижена и при выраженной шизотипии у лиц с высокими баллами по субшкалам *O-Life* необычных переживаний и когнитивной дезорганизации [64]. Снижение контрастной чувствительности имеет место даже

при отсутствии заметного ухудшения остроты зрения [65], что обеспечивает чувствительную клиническую оценку зрительной функции и может выявить аномалии обработки зрительной информации на уровне сетчатки, а также в корковых и подкорковых зрительных путях [9, 10, 66].

Таким образом, исследования нарушений зрительных функций, в частности контрастной чувствительности, важны, так как могут быть обнаружены на самых ранних этапах заболевания, служить маркерами эндофенотипа, признака или эпизода, в зависимости от типа аномалии [9–13, 17, 18, 20–23, 26, 29, 30, 66, 67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфункции внимания, познания и исполнительного контроля неоднократно показаны при шизофрении, депрессии и других расстройствах, однако объяснения этих особенностей с точки зрения функционального состояния магно- и парвоцеллюлярной систем, механизмов глобального и локального анализа и характера их взаимодействия при психопатологии прежде предпринято не было. Полученные данные свидетельствуют об особенностях нейрокогнитивной дисфункции при шизофрении и депрессии, позволяют объяснить особенности когнитивного функционирования с точки зрения механизмов зрительного восприятия.

Результаты исследования могут быть использованы для изучения вклада дефицита контрастной чувствительности в когнитивные функции более высокого уровня и функциональные нарушения при шизофрении, депрессии и других расстройствах, разработки технологии объективной диагностики нарушений мышления и восприятия, развития направления сенсорной реабилитации.

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 Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

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 при поддержке РФФИ (грант № 18-013-01245).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fischer B.A.* A review of American psychiatry through its diagnoses: the history and development of the diagnostic and statistical manual of mental disorders // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2012. V. 200. № 12. P. 1022.
2. *Lee R.S., Hermens D.F., Naismith S.L. et al.* Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. № 4. P. e555.
3. *Goodkind M., Eickhoff S.B., Oathes D.J. et al.* Identification of a common neurobiological substrate for mental illness // *JAMA Psychiatry.* 2015. V. 72. № 4. P. 305.
4. *Zhu Y., Womer F.Y., Leng H. et al.* The Relationship between Cognitive Dysfunction and Symptom Dimensions across Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder // *Front. Psychiatry.* 2019. V. 10. P. 253.
5. *Bakkour N., Samp J., Akhras K. et al.* Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder // *Psychiatry Res.* 2014. V. 216. № 3. P. 291.
6. *Barch D.M.* Neuropsychological abnormalities in schizophrenia and major mood disorders: similarities and differences // *Curr. Psychiatry Rep.* 2009. V. 11. № 4. P. 313.
7. *Polo V., Rodrigo M.J., Garcia-Martin E. et al.* Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease // *Eye (Lond).* 2017. V. 31. № 7. P. 1034.
8. *Feitosa-Santana C., Costa M.F., Ferraz H.B. et al.* Visual losses in early-onset and late-onset Parkinson's disease // *J. Opt. Soc. Am.* 2020. V. 37. № 5. P. A285.
9. *Jurišiu D., Ūavar I., Sesar A. et al.* New insights into schizophrenia: a look at the eye and related structures // *Psychiatria Danubina.* 2020. V. 32. № 1. P. 60.
10. *Silverstein S.M., Keane B.P., Demmin D.L., Fradkin S.I.* Visual impairments in schizophrenia: their significance and unrealized clinical potential // *Psychiatria Danubina.* 2020a. V. 32. № 1. P. 72.
11. *Friedel E., Bach M., van Elst T. et al.* Retinal dysfunction of contrast processing in depressive disorder // *Pharmacopsychiatry.* 2017. V. 50. № 5. P. 213.
12. *Butler P.D., Silverstein S.M., Dakin S.C.* Visual perception and its impairment in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2008. V. 64. № 1. P. 40.
13. *Silverstein S.M., Keane B.P., Papathomas T.V. et al.* Processing of spatial-frequency altered faces in schizophrenia: Effects of illness phase and duration // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 12. P. e114642.
14. *Silverstein S.M., Keane B.P.* Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms: review of research from 2005 to 2010 // *Schizophr. Bull.* 2011. V. 37. № 4. P. 690.
15. *Silverstein S.M., Keane B.P., Barch D.M. et al.* Optimization and validation of a visual integration test for schizophrenia research // *Schizophr. Bull.* 2012. V. 38. № 1. P. 125.
16. *Keane B.P., Silverstein S.M., Wang Y., Papathomas T.V.* Reduced depth inversion illusions in schizophrenia are state-specific and occur for multiple object types and viewing conditions // *J. Abnorm. Psychol.* 2013. V. 122. № 2. P. 506.
17. *Шошина И.И., Шелепин Ю.Е.* Механизмы глобального и локального анализа зрительной информации при шизофрении. СПб.: Изд-во ВВМ, 2016. 300 с.
18. *Keane B.P., Cruz L.N., Paterno D., Silverstein S.M.* Self reported visual perceptual abnormalities are strongly associated with core clinical features in psychotic disorders // *Front. Psychiatry.* 2018. V. 9. P. 69.
19. *Kogata T., Iidaka T.* A review of impaired visual processing and the daily visual world in patients with schizophrenia // *Nagoya J. Med. Sci.* 2018. V. 80. № 3. P. 317.
20. *Silverstein S.M., Seitz A.R., Ahmed A.O. et al.* Development and Evaluation of a Visual Remediation Intervention for People with Schizophrenia // *J. Psychiatr. Brain Sci.* 2020. V. 5. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20200017>
21. *Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Вершинина Е.А., Новикова К.О.* Пространственно-частотная характеристика зрительной системы при шизофрении // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 3. С. 29.
Shoshina I.I., Shelepin Y.E., Vershinina E.A., Novikova K.O. The spatial-frequency characteristics of the visual system in schizophrenia // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 3. P. 251.
22. *Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Семенова Н.Б.* Контрастно-частотная чувствительность у больных шизофренией при терапии атипичными и типичными нейролептиками // *Физиология человека.* 2014. Т. 40. № 1. С. 43.
Shoshina I.I., Shelepin Yu.E., Semenova N.B. Frequency-contrast sensitivity of visual stimulus perception in patients with schizophrenia treated with atypical and typical antipsychotics // *Human Physiology.* 2014. V. 40. № 1. P. 35.
23. *Шошина И.И., Шелепин Ю.Е.* Контрастная чувствительность у больных шизофренией с разной длительностью заболевания // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2013. Т. 99. № 8. С. 928.
Shoshina I.I., Shelepin Y.E. Contrast Sensitivity in Patients with Schizophrenia of Different Durations of Illness // *Neurosci. Behav. Physi.* 2015. V. 45. № 5. P. 512.
24. *Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Конкина С.А. и др.* Исследование парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных зрительных каналов в норме и при психопатологии // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2012. Т. 98. № 5. С. 657.
Shoshina I.I., Shelepin Y.E., Konkina S.A. et al. Studies of the Parvocellular and Magnocellular Visual Channels in Health and Psychopathology // *Neurosci. Behav. Physi.* 2014. V. 44. № 2. P. 244.
25. *Shoshina I., Isajeva E., Mukhitova Y. et al.* The internal noise of the visual system and cognitive functions in schizophrenia // *Procedia Computer Science.* 2020. V. 169. P. 813.
26. *Fam J., Rush A.J., Haaland B. et al.* Visual contrast sensitivity in major depressive disorder // *J. Psychosom. Res.* 2013. V. 75. № 1. P. 83.

27. *Bubl E., Tebartz van E., Gordan M. et al.* Vision in depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry.* 2009. V. 10. № 4. P. 377.
28. *Bubl E., Kern E., Ebert D. et al.* Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased // *Biol. Psychiatry.* 2010. V. 68. № 2. P. 205.
29. *Bubl E., Ebert D., Kern E. et al.* Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder // *British J. Psychiatry.* 2012. V. 201. № 2. P. 151.
30. *Bubl E., Kern E., Ebert D. et al.* Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015. V. 265. № 4. P. 343.
31. *Revheim N., Corcoran C.M., Dias E. et al.* Reading deficits in schizophrenia and individuals at high clinical risk: relationship to sensory function, course of illness, and psychosocial outcome // *Am. J. Psychiatry.* 2014. V. 171. № 9. P. 949.
32. *Graticelli C.P.B., Abe R.Y., Diniz-Filho A. et al.* Ophthalmology issues in schizophrenia // *Curr. Psychiatry Rep.* 2015. V. 17. № 5. P. 28.
33. *Zemon V., Herrera S., Gordon J. et al.* Contrast Sensitivity Deficits in Schizophrenia: A Psychophysical Investigation // *Eur. J. Neurosci.* 2021. V. 53. № 4. P. 1155.
34. *Hubel D.H., Wiesel T.N.* Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey // *J. Comp. Neurol.* 1972. V. 146. № 4. P. 421.
35. *Campbell F.W., Robson J.G.* Application of Fourier Analyses to the Visibility of Gratings // *J. Physiol.* 1968. V. 197. № 3. P. 551.
36. *Blakemore C., Campbell F.* On the existence of neurons in the human visual system selectively sensitive to the orientation and size of retinal images // *J. Physiol.* 1969. V. 203. № 1. P. 237.
37. *de Haan E.H.F., Jackson S.R., Schenk T.* Where are we now with 'What' and 'How'? // *Cortex.* 2018. V. 98. P. 1.
38. *Freud E., Behrmann M., Snow J.C.* What Does Dorsal Cortex Contribute to Perception? // *Open Mind (Camb).* 2020. V. 4. P. 40.
39. *Croner L.J., Kaplan E.* Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina // *Vision Res.* 1995. V. 35. № 1. P. 7.
40. *Nassi J.J., Callaway E.M.* Parallel Processing Strategies of the Primate Visual System // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. № 5. P. 360.
41. *Merigan W.H., Katz L.M., Maunsell J.H.* The effects of parvocellular lateral geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys // *J. Neurosci.* 1991. V. 11. № 4. P. 994.
42. *Kaplan E., Shapley R.M.* The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986. V. 83. № 8. P. 2755.
43. *Ungerleider L.G., Mishkin M.* Two cortical visual systems / *Analysis of visual behavior* // Eds. Ingle D.J., Goodale M.A., Mansfield R.J.W. Cambridge: MIT Press, 1982. P. 549.
44. *Shapley R.* Visual sensitivity and parallel retinocortical channels // *Annu Rev. Psychol.* 1990. V. 41. P. 635.
45. *Maunsell J.H.R., Nealey T.A., DePriest D.D.* Magnocellular and parvocellular contributions to responses in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey // *J. Neuroscience.* 1990. V. 10. № 4. P. 3323.
46. *Merigan W.H., Maunsell J.H.R.* How parallel are the primate visual pathways? // *Annu. Rev. Neurosci.* 1993. V. 16. P. 369.
47. *Perry V.H., Oehler R., Cowey A.* Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey // *Neurosci.* 1984. V. 12. № 4. P. 1101.
48. *Saron C.D., Schroeder C.E., Foxe J.J., Vaughan H.G.* Visual activation of frontal cortex: segregation from occipital activity // *Cogn. Brain Res.* 2001. V. 12. № 1. P. 75.
49. *Keri S., Antal A., Szekeres G., Benedek G., Janka Z.* Spatiotemporal visual processing in schizophrenia // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2002. V. 14. № 2. P. 190.
50. *De Souza J.F.X., Dukelow S.P., Gati J.S. et al.* Eye position signal modulates a human parietal pointing region during memory-guided movements // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. № 15. P. 5835.
51. *Calderone D.J., Hoptman M.J., Martinez A. et al.* Contributions of low and high spatial frequency processing to impaired object recognition circuitry in schizophrenia // *Cereb. Cortex.* 2013. V. 23. № 8. P. 1849.
52. *Ridder A., Müller M.L., Kotagal V. et al.* Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017. V. 34. № 15. P. 19.
53. *Рубинштейн С.Я.* Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. М.: Институт Психотерапии, 2010. 384 с.
54. *Lezak M.D., Lezak M.D., Howieson D.B. et al.* Neuropsychological assessment. N.Y.: Oxford University Press, 2004. P. 536.
55. *Reitan R.M., Wolfson D.* The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation. 2nd ed. South Tucson: Neuropsychology Press, 1993. 912 p.
56. *Красильников Н.Н., Шелепин Ю.Е.* Функциональная модель зрения // *Оптический журн.* 1997. Т. 64. № 2. С. 72.
57. *Шелепин Ю.Е., Чихман В.Н., Хараузов А.К. и др.* Восприятие фрагментированных изображений // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2004. Т. 90. № 8. С. 355.
58. *Шелепин Ю.Е., Чихман В.Н., Фореман Н.* Анализ исследований восприятия фрагментированных изображений: целостное восприятие и восприятие по локальным признакам // *Физиологический журн.* 2008. Т. 94. № 7. С. 758.
59. *Шелепин Ю.Е.* Локальный и глобальный анализ в зрительной системе / *Современная психофизика* // Под ред. Барабанщикова В.А. М.: Институт психологии РАН, 2009. С. 310.
60. *Goodale M.A., Milner A.D.* Separate visual pathways for perception and action // *Trends Neurosci.* 1992. V. 15. № 1. P. 20.
61. *Milner A.D.* How do the two visual streams interact with each other? // *Exp. Brain Res.* 2017. V. 235. № 5. P. 1297.

62. *Barch D.M., Ceaser A.* Cognition in schizophrenia core psychological and neural mechanisms // *Trends Cogn. Sci.* 2012. V. 16. № 1. P. 27.
63. *Guo J.Y., Ragland J.D., Carter C.S.* Memory and cognition in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2019. V. 24. № 5. P. 633.
64. *Harper L., Spencer E., Davidson C. et al.* Selectively reduced contrast sensitivity in high schizotypy // *Exp. Brain Res.* 2020. V. 238. № 1. P. 51.
65. *Owsley C.* Contrast sensitivity // *Ophthalmol. Clin. North Am.* 2003. V. 16. № 2. P. 171.
66. *Silverstein S.M.* Visual perception disturbances in schizophrenia: A unified model // *Nebr. Symp. Motiv.* 2016. V. 63. P. 77.
67. *Keri S., Kelemen O., Janka Z., Benedek G.* Visual perceptual dysfunctions are possible endophenotypes of schizophrenia: Evidence from the psychophysical investigation of magnocellular and parvocellular pathways // *Neuropsychology.* 2005. V. 19. № 5. P. 649.

The Contrast Sensitivity of the Visual System and Cognitive Functions in Schizophrenia and Depression

I. I. Shoshina^{a, b, *}, Yu. V. Mukhitova^c, I. A. Tregubenko^c, S. V. Pronin^a, E. R. Isaeva^c

^a*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

^b*Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

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

*E-mail: shoshinaii@mail.ru

The objectification of diagnostics is one of the urgent problems of psychiatry. The aim is to study the relationship between changes in contrast sensitivity and cognitive impairment in schizophrenia and depression. Indicators of contrast sensitivity were considered as evidence of the functional state and the nature of the interaction of the magnocellular and parvocellular visual systems, which provide mechanisms for global and local analysis of information. The relationship between the features of their interaction with the processes of memory, attention and thinking in schizophrenia and depression has been established. In schizophrenia, there is a mismatch in the functioning of the magnocellular and parvocellular neuronal systems, with a decrease in the activity of both systems. With depression, the level of activity of the magnocellular system remains, while the activity of the parvocellular system is significantly reduced. Thus, in depression, there is a different mismatch in the interaction of the magnocellular and parvocellular systems than in schizophrenia. The relationship between the activity of the magnocellular system and the characteristics of working memory and attention properties is shown. The balance shift towards the activity of the magnocellular system is accompanied by a violation of the selectivity of attention, a decrease in voluntary regulation. With regard to thinking, the interrelation of the magnocellular system with the processes of abstraction and categorization is shown, the parvocellular system – the selection and assessment of significant features.

Keywords: cognitive functions, magno- and parvocellular systems, visual perception, contrast sensitivity, attention, memory, thinking, schizophrenia, depression.

УДК 612.13;616.1

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РЕГУЛЯЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОКРОВОТОКА В СОСУДАХ СИММЕТРИЧНЫХ ОБЛАСТЕЙ ПАРНЫХ ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА

© 2021 г. Л. В. Мезенцева*

ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина,
Москва, Россия

*E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Поступила в редакцию 05.12.2019 г.

После доработки 10.02.2020 г.

Принята к публикации 01.06.2020 г.

Впервые сформулирована математическая модель регуляции показателей микрокровоотока в сосудах симметричных областей парных органов человека. Модель основана на экспериментально-расчетных исследованиях синхронных изменений показателей микроциркуляции (МЦР) сосудов симметричных органов у человека при асимметричных физических нагрузках на верхние конечности. Измерения проведены на здоровых добровольцах методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Датчики ЛДФ-сигнала устанавливали на симметричных сторонах нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше локтевого сгиба. Физические нагрузки представляли собой махи левой или правой рукой в положении стоя в течение 1 мин. Синхронные измерения показателей среднего значения перфузии слева и справа и их изменения под влиянием физических нагрузок выполнялись в дневное время суток через каждые 3 ч в течение 5 дней. Далее методом множественного регрессионного анализа исследовали зависимости изменений показателей МЦР от их исходных значений. Полученная регрессионная модель была положена в основу математической модели, сформулированной в виде системы линейных дифференциальных уравнений. Выведены формулы, описывающие колебательные процессы микрокровоотока в симметричных областях парных органов. Сформулированы условия к диапазонам числовых значений параметров модели, при которых существуют устойчивые режимы функционирования системы МЦР симметричных областей парных органов человека.

Ключевые слова: микроциркуляция, математическая модель, лазерная доплеровская флоуметрия.

DOI: 10.31857/S0131164621020089

Проблеме функциональной асимметрии периферического отдела кровообращения человека и животных посвящены многочисленные исследования [1–5]. Результаты этих исследований показали наличие морфофункциональной асимметрии в реакциях микрососудов симметричных областей парных органов млекопитающих, независимое от объекта исследования и характера тестирования. Однако физиологические механизмы, лежащие в основе этих процессов, до сих пор, не ясны. Экспериментальные подходы к исследованию физиологических процессов позволяют накапливать описательные знания об изучаемых объектах. Но для понимания физиологических механизмов, лежащих в основе изучаемых явлений, этого недостаточно. Понять механизм процесса — значит построить математическую модель, описывающую регуляцию основных параметров, описывающих этот процесс, оценивать диапазоны параметров, при которых существуют

устойчивые режимы функционирования системы, а также критические точки перехода в неустойчивые состояния. В практической медицине перед исследователями стоит проблема прогнозирования течения того или иного физиологического процесса, четкой формулировки условий, при которых возможны переходы из нормы в патологию. Для этого в распоряжении исследователя должна быть не сумма разрозненных экспериментальных данных, а математическая модель изучаемого явления. Поэтому настоящее исследование посвящено разработке математической модели регуляции показателей микрокровоотока в симметричных областях парных органов человека.

МЕТОДИКА

В основу исследования была положена экспериментально-расчетная методика, суть которой заключалась в том, что формулировка математи-

ческой модели базируется не на абстрактных гипотезах, а на реальных параметрах, полученных в экспериментах. У 5 здоровых добровольцев (мужчины 50–55 лет) определяли синхронные измерения показателей микроциркуляции (МЦР) симметричных областей верхних конечностей при физических нагрузках на них. Измерения проводили в 2-х состояниях: 1 – исходное состояние; 2 – сразу после физических нагрузок. Физические нагрузки были асимметричные и представляли собой махи левой или правой рукой в положении стоя в течение 1 мин. Исходное положение: основная стойка, стопы на ширине плеч параллельно друг другу, руки опущены вдоль тела и расслаблены, пальцы слегка согнуты. Затем испытуемый на вдохе должен был резко поднять одну руку вперед-вверх, после чего ее свободно опустить. При этом другая рука должна была находиться опущенной вдоль тела в расслабленном состоянии. Махи совершали прямыми руками с максимальной амплитудой. Темп движений – 30 махов в мин. Первая серия экспериментов включала в себя только махи левой рукой, вторая серия – только махи правой рукой. Обе серии были независимые и проводились в разные дни. Измерения параметров МЦР проводили в положении сидя методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двухканального прибора “ЛАКК-02” НПП “ЛАЗМА” (Россия). Датчики ЛДФ-сигнала фиксировали на наружной поверхности симметричных областей нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше локтевого сгиба. Синхронные измерения показателей среднего значения перфузии слева (ПМлев) и справа (ПМпр) выполняли в дневное время суток через каждые 3 ч (5 измерений в день) в течение 5 дней. Частота дискретизации ЛДФ-сигнала 20 Гц, интервал отсчетов 0.05 с, время записи 2 мин.

Математическая обработка результатов измерений включала в себя оценку средних значений перфузии симметричных сторон наблюдения ($x_1 = \text{ПМлев}$ и $x_2 = \text{ПМпр}$) и их изменений (Δx_1 и Δx_2) под влиянием физических нагрузок. В предыдущих исследованиях [6] было показано, что степень выраженности реакции показателей МЦР на физическую нагрузку зависит от исходных значений этих показателей. Поэтому в ходе настоящего исследования провели более детальное изучение этой взаимосвязи методом множественного регрессионного анализа. Для каждого испытуемого рассчитывали параметры $a_0, a_1, a_2, b_0, b_1, b_2$ регрессионных уравнений:

$$\begin{cases} \Delta x_1 = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 \\ \Delta x_2 = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2. \end{cases} \quad (1)$$

Полученная регрессионная модель была положена в основу математической модели, сформули-

рованной в виде системы линейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} dx_1/dt = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 \\ dx_2/dt = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2. \end{cases} \quad (2)$$

Дальнейшее исследование решений этой системы и их устойчивости проводили с использованием известных математических методов [7]. Все расчеты проводили в условных (перфузионных) единицах с помощью программного обеспечения, входящего в пакеты прикладных программ *Statistica* и *Excel for Windows* (v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регрессионный анализ. Результаты исследования показали, что изменения показателей МЦР у всех испытуемых зависели не только от их исходных значений на измеряемой стороне, но и от исходных значений на противоположной стороне наблюдения, причем эти зависимости описывались системой линейных регрессионных уравнений (1):

$$\begin{cases} \Delta x_1 = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 \\ \Delta x_2 = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2. \end{cases} \quad (1)$$

Применение для аппроксимации полиномов более высокого порядка или нелинейных функций (логарифмической, экспоненциальной и других) ни у одного из 5 испытуемых не потребовалось, т.к. линейная модель хорошо описывала экспериментальные зависимости (погрешность аппроксимации составляла менее 2%).

Графически зависимости (1) представляют собой плоскости в 3-мерном пространстве, где по осям X и Y отложены исходные значения ПМлев и ПМпр, а по оси Z – их изменения под влиянием физических нагрузок. На рис. 1 и 2 показаны примеры аппроксимации с помощью множественной линейной регрессии изменений показателей МЦР у одного из испытуемых. На рис. 1, *A* видно, что при левых махах изменения $\Delta \text{ПМлев}$ в большей степени зависят от исходных значений ПМлев и в меньшей степени от ПМпр (коэффициенты регрессии равны, соответственно -0.72 и 0.16), причем эти изменения разнонаправлены, т.к. коэффициенты регрессии имеют противоположные знаки. Совсем другая картина наблюдается для величины $\Delta \text{ПМпр}$ (рис. 1, *B*). В этом случае оба коэффициента регрессии сопоставимы по величине и отрицательны, поэтому изменения $\Delta \text{ПМпр}$ зависят примерно одинаково как от исходных значений ПМлев, так и исходных значений ПМпр и эти изменения равнонаправлены. При махах правой рукой изменения $\Delta \text{ПМлев}$ (рис. 2, *A*) так же, как и при левых махах, разнонаправлены, но, в отличие от левых махов, оба коэффициента регрессии сопоставимы по величине

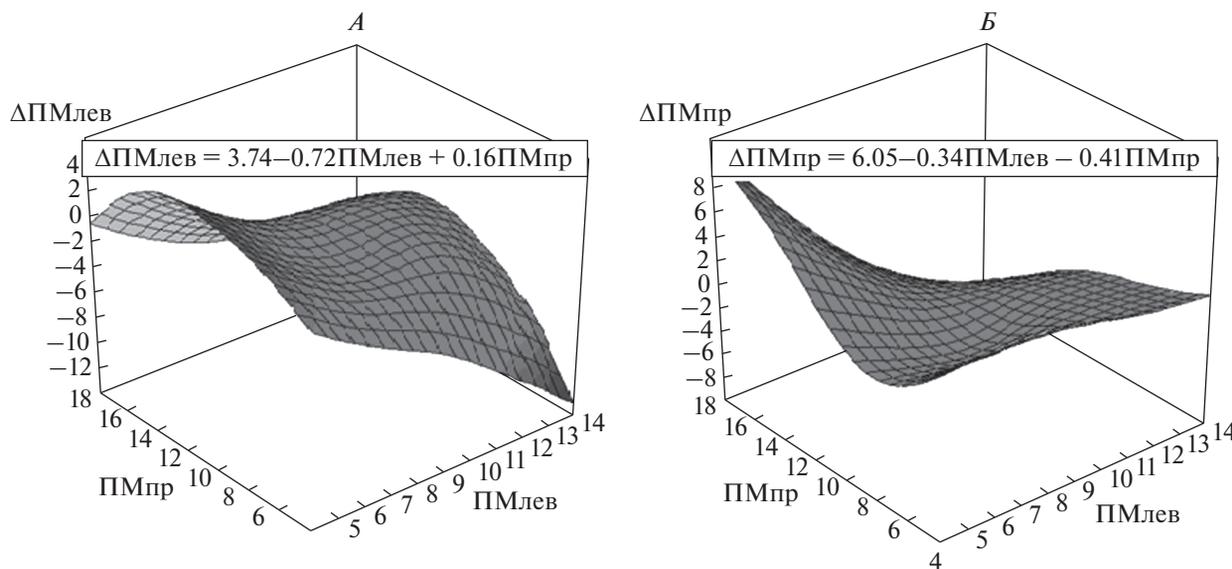


Рис. 1. 3D-поверхности, отображающие регрессионные зависимости изменений показателей МЦР слева (А) и справа (Б) от их исходных значений при левых махах. По осям X и Y отложены исходные значения ПМлев и ПМпр, а по оси Z – их изменения (ΔПМ) под влиянием физических нагрузок. Значения всех показателей даны в перфузионных единицах. А – уравнение регрессии $\Delta ПМлев = 3.74 - 0.72ПМлев + 0.16ПМпр$. Б – уравнение регрессии $\Delta ПМпр = 6.05 - 0.34ПМлев - 0.41ПМпр$.

(коэффициенты регрессии равны, соответственно -0.80 и 0.87). Изменения $\Delta ПМпр$ (рис. 2, Б) при правых махах, так же, как и при левых, равнонаправленны (оба коэффициента отрицательны), но, при правых махах, в отличие от левых, на изменение $\Delta ПМпр$ исходное значение ПМлев оказывает меньшее влияние, чем исходное значение ПМпр (коэффициенты регрессии равны $b1 = -0.1$ и $b2 = -0.5$). Результаты анализа показали, что величины регрессионных коэффициентов $a1, a2, b1$ и $b2$ как при левых, так и при правых махах у всех испытуемых достоверно отличались от 0, что свидетельствует о влиянии на изменения показателей МЦР исходных значений не только одноименной, но и противоположной стороны наблюдения. Однако числовые значения коэффициентов регрессии у разных испытуемых значительно отличались, что свидетельствует о большой индивидуальности реакций МЦР как по величине, так и по направленности изменений исследуемых показателей. По-видимому, это связано с тем, что коэффициенты регрессии $a0, a1, a2, b0, b1, b2$ не являются константами, а зависят от артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и многих других физиологических параметров, значения которых различны для разных испытуемых.

Математическая модель. Выявленные закономерности изменения показателей МЦР от их исходных значений, описываемые системой линейных регрессионных уравнений (1), дают основание полагать, что при малых отклонениях

величин $x1(j)$ и $x2(j)$ систему линейных регрессионных уравнений (1) можно заменить на аналогичную систему линейных дифференциальных уравнений (2):

$$\begin{cases} dx1/dt = a0 + a1x1 + a2x2 \\ dx2/dt = b0 + b1x1 + b2x2. \end{cases} \quad (2)$$

Эта система линейных дифференциальных уравнений нами была положена в основу математической модели. Известно [7], что решение линейной системы дифференциальных уравнений 1-го порядка может быть получено путем сведения этой системы к одному линейному дифференциальному уравнению более высокого порядка. Поэтому путем несложных алгебраических преобразований система (2) была сведена к одному дифференциальному уравнению 2-го порядка:

$$d^2x2/dt^2 = (b2 + a1) dx2/dt + (b1a2 - a1b2)x2 + (b1a0 - a1b0), \quad (3)$$

или

$$(T1p^2 + T2p + 1)x2 = K, \quad (4)$$

где p – оператор дифференцирования ($py = dy/dt$), а коэффициенты $T1, T2$ и K равны, соответственно:

$$T1 = 1/(a1b2 - b1a2), \quad (5)$$

$$T2 = (b2 + a1)/(b1a2 - a1b2), \quad (6)$$

$$K = (b1a0 - a1b0)/(a1b2 - b1a2). \quad (7)$$

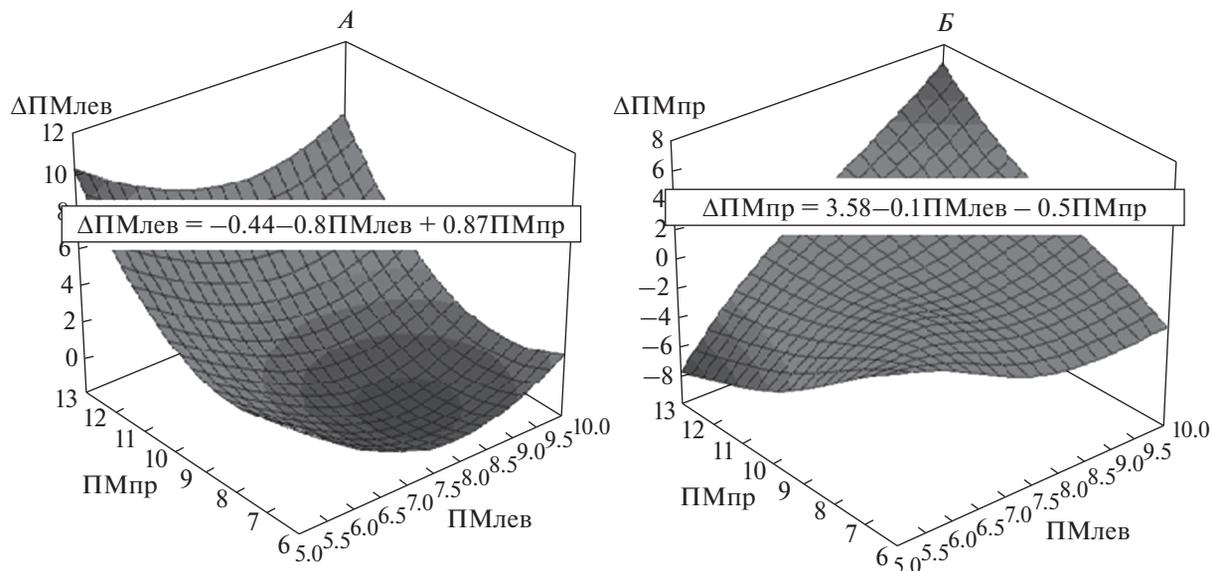


Рис. 2. 3D-поверхности, отображающие регрессионные зависимости изменений показателей МЦР слева (А) и справа (Б) от их исходных значений при правых махах.

А – Уравнение регрессии $\Delta PM_{лев} = -0.44 - 0.8PM_{лев} + 0.87PM_{пр}$. Б – уравнение регрессии $\Delta PM_{пр} = 3.58 - 0.1PM_{лев} - 0.5PM_{пр}$. Остальные обозначения см. рис. 1.

Тогда решение уравнения (4), имеет вид:

$$x_2(t) = K + \exp(\alpha t)[C_1 \cos \beta t + C_2 \sin \beta t], \quad (8)$$

где постоянные C_1 и C_2 определяются из начальных условий $x_1(0) = A$, $x_2(0) = B$, а $\alpha = -T_2/2T_1$, $\beta = \sqrt{(4T_1 - T_2^2)/2T_1}$ – соответственно действительная и мнимая части корней:

$$\lambda_{1,2} = [-T_2 \pm \sqrt{(T_2^2 - 4T_1)}/2T_1] \quad (9)$$

характеристического уравнения:

$$(T_1 \lambda^2 + T_2 \lambda + 1)x_2 = 0. \quad (10)$$

Таким образом, получили решение исходной системы дифференциальных уравнений (2) применительно к переменной $x_2(t)$, описывающей динамику изменения кровотока правой руки $PM_{пр}(t)$. Аналогичное решение для переменной $x_1(t)$, описывающей динамику изменения кровотока левой руки $PM_{лев}(t)$ можно получить из 2-го уравнения исходной системы дифференциальных уравнений:

$$x_1(t) = (dx_2/dt - b_0 - b_2 x_2)/b_1. \quad (11)$$

Поскольку решение для переменной $x_2(t)$ известно, а dx_2/dt легко получить путем дифференцирования (8), то уравнение (11) позволяет полностью описать динамику изменения кровотока левой руки $PM_{лев}(t)$. Таким образом, получили общее решение $\{x_1(t), x_2(t)\}$ исходной системы линейных дифференциальных уравнений (2), описывающих процессы регуляции показателей микрокровотока в симметричных областях парных органов человека.

Устойчивость процессов кровообращения в микроциркуляторном русле. Одним из важных вопросов, возникающих при исследовании физиологических систем, является вопрос о механизмах, лежащих в основе обеспечения устойчивости функционирования этих систем. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что функционирование системы микроциркуляции в симметричных отделах парных органов человека подчиняется строгим математическим закономерностям, описываемым системой линейных дифференциальных уравнений первого порядка (2) относительно переменных $x_1(t) = PM_{лев}$ и $x_2(t) = PM_{пр}$. Поэтому исследование условий устойчивости этой системы может быть выполнено стандартными математическими методами. Под устойчивостью системы понимается, что при малых начальных возмущениях ее характеристики в последующее время мало отличаются от невозмущенных. Решение задачи исследования на устойчивость системы линейных дифференциальных уравнений n -го порядка сводится к нахождению условий отрицательности действительных частей соответствующего характеристического уравнения, т.к. только в этом случае система будет устойчивой. Для нахождения этих условий используется критерий Гурвица [7]. В нашем случае, все корни характеристического уравнения (10) будут отрицательные и система дифференциальных уравнений (2) будет иметь устойчивые решения в том случае, если

$$T_1 = 1/(a_1 b_2 - b_1 a_2) > 0, \quad (13)$$

$$T2 = -(b2 + a1)/(alb2 - bla2) > 0. \quad (14)$$

Причем величины $T1$ и $T2$ связаны условием:

$$\zeta = T2/2T1 < 1. \quad (15)$$

Это условие означает, что корни характеристического уравнения (10) являются комплексными. Поскольку дифференциальное уравнение (3) описывает колебательный процесс, характеристики которого зависят от конкретных числовых значений параметров $a0, a1, a2, b0, b1, b2$, то в зависимости от величины ζ возможны разные варианты поведения исследуемой колебательной системы. С ростом ζ колебательность переходного процесса уменьшается, исчезая совсем при $\zeta = 1$. При дальнейшем увеличении параметра ζ происходит переход из устойчивого в неустойчивый режим функционирования системы МЦР, т.е. переход из нормы в патологию различной степени тяжести, вплоть до угрожающих жизни критических состояний. Таким образом, предложенная нами расчетно-экспериментальная методика позволяет не только получать оценки регрессионных коэффициентов $a0, a1, a2, b0, b1, b2$, но и оценивать устойчивость регуляторных процессов в микроциркуляторном русле. В ходе настоящих исследований было проведено тестирование всех испытуемых на устойчивость системы МЦР. С этой целью для всех испытуемых были рассчитаны числовые значения параметров $T1, T2$ и ζ и выполнена проверка выполнения условий (13)–(15), при которых все решения исходной системы дифференциальных уравнений являются устойчивыми. Результаты тестирования показали, что величины регрессионных коэффициентов у всех испытуемых удовлетворяли условиям устойчивости, неустойчивых состояний не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Устойчивость, стабильность – универсальные понятия, используемые в различных сферах человеческой жизни. В медицине понятие “устойчивость” употребляется для обозначения степени тяжести состояния больного: “стабильное”, “стабильно тяжелое” и т.д. В психологии – для обозначения людей с “устойчивой” и “неустойчивой” психикой. В физике под “устойчивостью движения” понимается способность движущейся механической системы не отклоняться от траектории при незначительных случайных воздействиях. В отличие от механических, в большинстве физиологических систем мы сталкиваемся с невозможностью применения к ним точных математических методов оценки устойчивости, так как нам не известны дифференциальные уравнения, описывающие их состояние, т.е. отсутствует адекватная математическая модель изучаемого явления. Теоретико-методологические подходы,

лежащие в основе представлений о механизмах устойчивости функционирования гемодинамической системы человека и животных, впервые были изложены в работах С.П. Ногиной [8]. Ею было показано, что гемодинамическая система представляет собой самоорганизующуюся систему, устойчивость которой обеспечивается правым, устойчивым гемодинамическим балансом и пространственно-временной организацией сосудистого русла. Сформулированный С.П. Ногиной принцип право-левого гемодинамического баланса тесно связан с другим фундаментальным свойством гемодинамической системы – свойством хиральности. Это одно из основополагающих свойств живых организмов, проявляющихся на различных уровнях их организации, как на системном, так и на регионарном. Оказалось, что хиральность регионарного кровотока у животных проявляется с самого рождения и на всех дальнейших этапах их онтогенетического развития [2]. Результаты настоящих исследований, сформулированные в виде математической модели, подтверждают теоретическую концепцию С.П. Ногиной об определяющей роли право-левого гемодинамического баланса в обеспечении устойчивости функционирования гемодинамической системы человека и животных. Результаты математического моделирования позволяют оценивать состояние регуляторных процессов в микроциркуляторной системе, рассчитывать диапазоны параметров, определяющие их устойчивость, и точки перехода системы в неустойчивые режимы и критические состояния.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что реакция показателей МЦР верхних конечностей на возмущающее воздействие в виде асимметричных физических нагрузок зависит от исходных значений показателей МЦР не только одноименной, но и противоположной стороны измерения.

2. Впервые сформулирована математическая модель регуляции показателей микроциркуляции в симметричных областях парных органов человека.

3. Впервые сформулированы условия к диапазонам числовых значений параметров модели, при которых существуют устойчивые режимы функционирования системы микроциркуляции симметричных областей парных органов человека.

4. Изложенная в настоящей работе методика может найти применение в медицинской практике для оценки состояния регуляторных процессов в системе МЦР и прогнозирования возникновения неустойчивых режимов и критических состояний.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицины

ской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина (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 за счет средств Федерального бюджета РФ в рамках выполнения Государственного задания ФГБНУ «НИИИФ им. П.К. Анохина» (Москва).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайличенко Л.А. Показатели микроциркуляции парных органов и тканей экспериментальных животных в норме // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 6. № 1(21). С. 164.
2. Михайличенко Л.А., Мезенцева Л.В. Корреляционно-спектральный анализ регуляторных механизмов тонуса сосудов парных образований в постнатальном онтогенезе крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2014. Т. 158. № 9. С. 287.
3. Mezentseva L.V., Pertsov S.S., Hugaeva V.K. A Comparative Analysis of the Persistence of Capillary Blood Flow Oscillations in the Left and Right Rat Kidneys // Biophysics. 2016. V. 61. № 4. P. 656.
4. Benedicic M., Bernjak A., Stefanovska A., Bosnjak R. Continuous wavelet transform of laser-Doppler signals from facial microcirculation reveals vasomotion asymmetry // Microvasc. Res. 2007. V. 74. № 1. P. 45.
5. Ticcinelli V., Stankovski T., Iatsenko D. et al. Coherence and Coupling Functions Reveal Microvascular Impairment in Treated Hypertension // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 749.
6. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Синхронные изменения показателей микроциркуляции верхних конечностей при асимметричных физических нагрузках на них // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 6. С. 101.
Mezentseva L.V., Pertsov S.S. Synchronous changes in microcirculation parameters of the upper limbs in asymmetric physical loads // Human Physiology. 2020. V. 46. № 6. P. 671.
7. Эльсгольц Л.Э. Дифференциальные уравнения и вариационное исчисление. М.: Наука, 1969. 424 с.
8. Мезенцева Л.В. Светлана Павловна Ногина – путь в науку // Евразийский союз ученых (ЕСУ). 2018. № 11(56). 1 ч. С. 21.

Mathematical Model of Regulation of Microcirculation Parameters in Vessels of Symmetrical Areas of Paired Human Organs

L. V. Mezentseva*

Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

*E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

For the first time the mathematical model of regulation of parameters of microcirculation in vessels of symmetrical areas of paired human organs is formulated. The model is based on experimental and computational studies of synchronous changes in the parameters of microcirculation of vessels of symmetrical organs in humans under asymmetric physical loads on the upper limbs. Measurements were carried out on healthy volunteers by laser Doppler flowmetry (LDF). LDF-signal sensors were installed on the symmetrical sides of the lower parts of the right and left shoulder at points located 3 cm above the elbow bend. Physical activity was a left or right hand swings in a standing position for 1 min. Synchronous measurements of the average perfusion values on the left and right and their changes under the influence of physical activity were performed in the daytime every 3 hours for 5 days. Further, the dependence of changes in microcirculation parameters on their initial values was studied by the method of multiple regression analysis. The obtained regression model was the basis of a mathematical model formulated in the form of a system of linear differential equations. Formulas describing oscillatory processes of microcirculation in symmetric regions of paired organs are derived. The conditions for the ranges of numerical values of the model parameters under which there are stable modes of functioning of the microcirculation system of symmetric regions of paired human organs are formulated.

Keywords: microcirculation, mathematical model, laser Doppler flowmetry.

УДК 612.882

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОСТИ ЭЭГ-РИТМОВ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И УРОВНЯ ЛАКТОФЕРРИНА В УСЛОВИЯХ ОБЩЕГО ВОЗДУШНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2021 г. Е. В. Кривоногова¹, *, О. В. Кривоногова¹, Л. В. Поскотинова¹

¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова УрО РАН, Архангельск, Россия

*E-mail: elena200280@mail.ru

Поступила в редакцию 16.03.2020 г.

После доработки 17.08.2020 г.

Принята к публикации 02.02.2021 г.

Исследована комплексная реакция нервной, сердечно-сосудистой и иммунной систем (на примере лактоферрина) в ответ на кратковременное общее воздушное охлаждение организма мужчин в возрасте 18–21 года, в зависимости от их индивидуально-типологических особенностей. Проведено сравнение 3 состояний — до, во время и после охлаждения. Изменение электроэнцефалограммы (ЭЭГ), гемодинамических параметров (артериальное давление — АД), вариабельности ритма сердца (ВРС) и уровня лактоферрина в слюне при охлаждении позволило выделить две различные реакции. Группа I характеризовалась исходными средними значениями спектральной мощности (СМ) θ -, α -активности ЭЭГ, характеризующие сбалансированное влияние активирующих и тормозных воздействий на кору головного мозга и сбалансированной вегетативной регуляцией ритма сердца. При охлаждении в данной группе отмечалось снижение температуры поверхности тела (Тк, Тсл), повышение АД, снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение характеристик ВРС (*RMSSD*, *SDNN*, *TP*, *HF*), десинхронизации в теменных отделах и повышение в передневисочных отделах α -активности, увеличение θ -активности во всех отделах справа, а также в передневисочном слева и без изменения уровня лактоферрина в слюне. Группа II отличалась исходными высокими значениями СМ θ -, α -диапазона ЭЭГ, отражающие активность гипоталамо-диэнцефальных структур, по параметрам ВРС более низким значением *TP* и высоким *SI*. При воздействии холода отмечалось более выраженное снижение Тк, Тсл, повышение *TP*, абсолютных значений мощностей *HF*, *LF*, *VLF*, содержание лактоферрина в слюне и медленное восстановление систолического АД после холода. Приспособительная реакция на холод в данной группе проходила с напряжением адаптационных механизмов, что может привести к риску снижения функциональных резервов организма. Таким образом, при воздействии холода у лиц в зависимости от индивидуально-типологических особенностей включаются разные нейрофизиологические механизмы мобилизации функциональных систем.

Ключевые слова: биоэлектрическая активность головного мозга, вариабельность ритма сердца, холод, лактоферрин в слюне.

DOI: 10.31857/S0131164621040068

Сохранение и укрепление здоровья населения Арктики является одним из приоритетных направлений в связи с возрождением роли Арктики в социально-экономическом развитии России. Проживание на Севере под воздействием неблагоприятных факторов, в том числе и низких температур, связано с напряжением регуляторных механизмов, сокращением резервных возможностей защиты организма [1]. Многолетними наблюдениями подтверждается связь между снижением адаптационных возможностей организма и развитием заболеваний. Для обеспечения адек-

ватного реагирования организма на изменения окружающей среды тесно взаимодействуют нервная система с иммунной. Воздействие холода вызывает изменения во многих функциональных системах организма человека. Поддержание гомеостаза и динамические перестройки в организме при воздействии окружающей среды, осуществляются с участием всех основных систем, и сдвиг каких-либо параметров в одной из них сопровождается изменениями в сопряженных с ней системах регуляции [2]. Несмотря на проводимые исследования, еще не до конца понятны разли-

чия в реакциях регуляторных систем и их взаимодействие в ответ на холод в зависимости от индивидуальных свойств организма, и в полной мере не установлены четкие принципы, на основе которых можно провести подготовку людей к длительному пребыванию в условиях низких температур на работе и для профилактики заболеваний. Особенности развития холодовой реакции зависят от многих факторов, в частности, индивидуальных реакций периферических сосудов [3], микроциркуляции [4], иммунных реакций [5], от индивидуальных характеристик, включая пол, возраст, эмоциональное и физическое состояние. Характер взаимодействия между нервной и иммунной системами будет определять разные варианты приспособительных реакций при воздействии холода, и в ряде случаев может приводить к риску развития заболеваний. В литературе представлены результаты изучения холодового воздействия на организм, но существуют противоречивые результаты в исследованиях по изменению характеристик ЭЭГ, параметров variability ритма сердца (ВРС) [6–9] и мало известно об интегральном взаимодействии с другими функциональными системами. Считается, что ВРС косвенно отражает сложные паттерны активации мозга и представляет информацию о функциональной организации центральной нервной системы [10]. Под нейрогормональным контролем, в частности под вегетативным, находятся секреторные белки слюны, которые являются частью врожденной иммунной системы и составляют первую линию защиты от инфекционных болезней. Слюна содержит антимикробные белки, которые находятся и в других тканях, что делает слюну репрезентативной моделью исследования [11]. Одним из активно изучаемых гликопротеидов, который входит в состав слюны, является лактоферрин, участвующий во многих физиологических функциях, включая регуляцию всасывания железа и иммунных реакций [12], обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами [13]. По литературным данным изменение баланса вегетативной нервной системы на стресс отражается по-разному на уровне лактоферрина в слюне [11].

В связи с вышеизложенным, целью исследования является выявление индивидуально-типологических особенностей изменения биоэлектрической активности головного мозга, сердечно-сосудистых показателей и уровня лактоферрина в слюне при холодном воздействии.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 18 здоровых мужчин в возрасте 18–21 года (г. Архангельск). Исследование проводили в январе, феврале в первой половине дня. В процессе обследо-

вания все молодые люди были в однотипной одежде – кроссовки, хлопчатобумажные брюки, футболка и медицинский халат. Индекс массы тела обследуемых не выходил за границы нормальных значений (от 18.5 до 24.9 кг/м²).

При проведении исследования регистрировали параметры синхронной записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и ВРС (5 мин), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), температуру кожного покрова кисти (Тк), в слуховом проходе (Тсл) и проводили забор слюны в помещении при комнатной температуре (ФОН), с 5 по 10 мин нахождения в холодовой камере “УШЗ-25Н” (–20°C) оценивали ЭЭГ, ВРС; на 10 мин пребывания в холоде – Тк и Тсл и сразу после выхода из холодовой камеры проводили забор слюны и измеряли артериальное давление (АД) (ХОЛОД), через 10 мин после выхода из холодовой камеры регистрировали САД, ДАД, ЭЭГ, ВРС, Тк, Тсл, проводили забор слюны (ТЕПЛО через 10 мин). Все измерения проводились у молодых людей в положении сидя.

Анализ ЭЭГ осуществляли по спектральной мощности (СМ) – α (8–13 Гц)-, β_1 (14–24 Гц)- и θ (4–7 Гц)-активности. Использовали 16 канальную запись ЭЭГ ($Fp_1, Fp_2, F_3, F_4, F_7, F_8, C_3, C_4, P_3, P_4, T_3, T_4, T_5, T_6, O_1, O_2$) по международной системе “10–20%” наложения электродов на поверхность головы в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Регистрацию ЭЭГ проводили с помощью портативного электроэнцефалографа (Нейрон-Спектр-СМ “Нейрософт”, Россия). В качестве референтных использовали ушные электроды.

Оценку состояния вегетативной нервной системы (ВНС) осуществляли по показателям ВРС, которые оценивались с помощью АПК “Варикард” (Россия). Использовали временной и спектральный виды анализа: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), среднее квадратичное отклонение ($SDNN$, мс), которое отражает суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения; квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар RR -интервалов ($RMSSD$, мс) и процент количества пар последовательных кардиоинтервалов в кардиограмме, отличающиеся более чем на 50 мс ($PNN50\%$), отражают активность парасимпатического звена вегетативной регуляции, индекс напряжения регуляторных систем (SI , усл. ед.), мощность спектра ВРС в диапазоне высоких частот (HF , мс², HF , %, 0.4–0.15 Гц), в низкочастотном диапазоне (LF , мс², LF , %, 0.04–0.15 Гц) и в сверхнизкочастотном диапазоне (VLF , мс², VLF , %, 0.04–0.015 Гц); TP , мс² (суммарная мощность спектра ВРС) – суммарный уровень активности регуляторных систем. АД регистрировали осциллометрическим методом с помощью при-

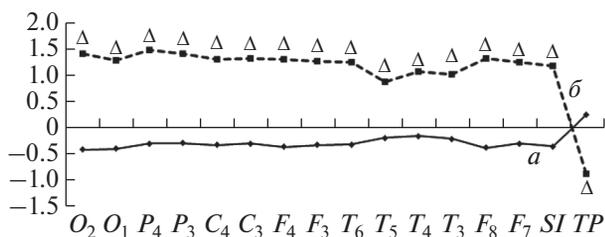


Рис. 1. Результаты кластерного анализа по спектральной мощности α -активности ЭЭГ и параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) в фоне у молодых людей.

a – кластер I, *b* – кластер II, по оси ординат z -преобразованные значения, по оси абсцисс – спектральная мощность α -активности, параметры ВРС (*SI*, *TP*) в фоне у молодых людей, уровень статистической значимости между кластерами, Δ – $p < 0.05$.

бора *A&D* (Япония). Тк, Тсл измеряли электронным инфракрасным термометром *B. Well WF – 1000* (Швейцария). Отобранные образцы слюны хранились в эппендорфах при -20°C , перед анализом они разморожены и центрифугированы при 3000 г \times м в течение 15 мин. Уровень лактоферрина в слюне (нг/мл) определяли иммуноферментным методом с помощью автоматического планшетного анализатора “*Elisys Uno*” (*Human*, Германия) и коммерческого тест-набора от “*Hycultbiotechnology v.v.*” (Нидерланды) с 20-кратным разведением при помощи раствора (*Sample Dilution buffer*). Статистическую обработку данных проводили в программе *Statistica 6.0*. Проверку распределения количественных данных на нормальность осуществляли с помощью критерия *Shapiro-Wilk*. Данные представлены в виде медианы (*Me* (25 p ; 75 p)). Для упорядочивания и классификации полученных результатов использовали кластерный анализ методом k -средних. Для кластерного анализа было проведено z -преобразование данных с целью уменьшения асимметрии при распределении переменных. В кла-

стерный анализ для выделения групп были включены: СМ α -активности ЭЭГ в отведениях F_3 , F_4 , F_7 , F_8 , C_3 , C_4 , P_3 , P_4 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , O_1 , O_2 , показатели ВРС (*TP*, мс 2 , *SI*) в фоне. Сравнения количественных данных для двух независимых групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, критический уровень значимости менее 0.05. Для сравнения количественных признаков трех связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана. Для проведения апостериорных сравнений использовали критерий Вилкоксона, критический уровень статистической значимости при сравнении попарно три группы между собой составил менее 0.017. Корреляционный анализ был выполнен с использованием критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Методом кластерного анализа выделено два кластера, различающихся по исходным значениям (рис. 1) и направленности срочной приспособительной реакции на холод. Измеряемая Тк и Тсл в фоне не различалась у молодых людей между кластерами (рис. 2). При охлаждении Тк у лиц кластера I понижалась до 20°C , а у лиц кластера II до 16°C , что статистически ниже ($p = 0.03$). При холодом воздействии Тсл снижалась, и у лиц кластера II была статистически ниже ($p = 0.01$). Полагаем, что у лиц кластера II более выраженное снижение Тк и Тсл регистрировалась из-за большей констрикции поверхностных сосудов в ответ на холод. По данным литературы, усиление вазоконстрикции в ответ на холод может свидетельствовать о напряжении адаптационных систем [14]. Через 10 мин после холода у молодых людей кластера II Тк и Тсл возвращалась к фоновым значениям, в отличие от кластера I, где она оставалась более низкой по сравнению с фоном.

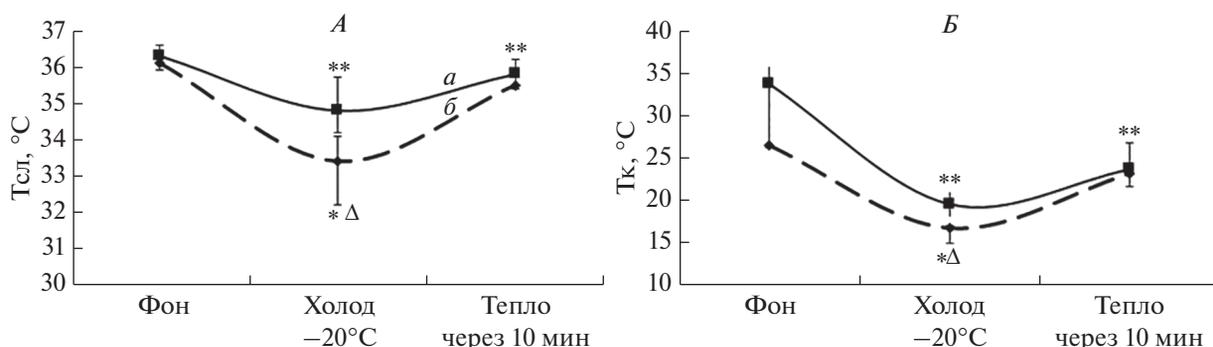


Рис. 2. Изменение температуры в слуховом проходе (*A*) и кожного покрова кисти (*B*) у молодых людей. *a* – кластер I, *b* – кластер II, уровень статистической значимости между кластерами, Δ – $p < 0.05$, уровень статистической значимости по сравнению с фоном, * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$.

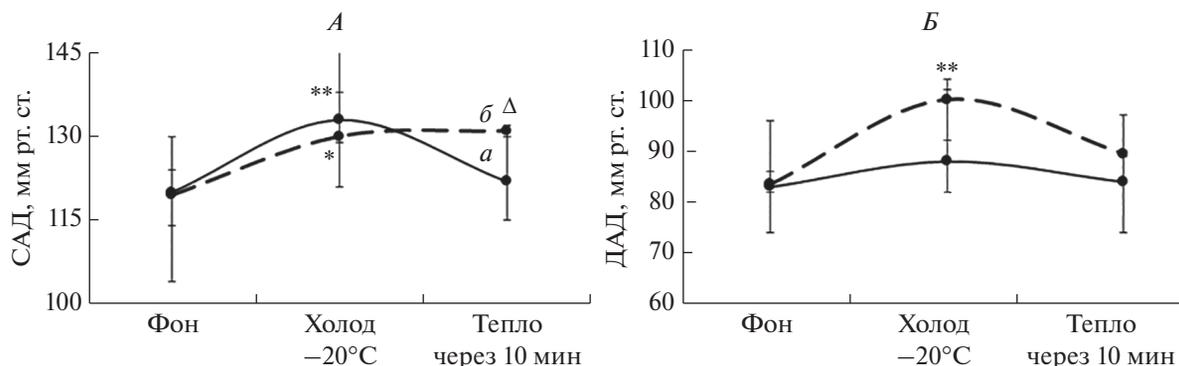


Рис. 3. Изменение систолического артериального давления (А) и диастолического артериального давления (Б) у молодых людей.

Обозначения см. рис. 2.

По параметрам ВРС лица кластера II отличались в фоне более низкими значениями $SDNN$, $RMSSD$, TP , LF , mc^2 , VLF , mc^2 и высокими значениями SI , по сравнению с кластером I (табл. 1), что отражает повышение активности симпатической нервной системы в регуляции ритма сердца и напряжение адаптационных механизмов [15]. У лиц кластера I значения SI в фоне не выходили за интервал 50–150 усл. ед., что свидетельствует о сбалансированном влиянии парасимпатической и симпатической систем [16]. В ответ на холод повышались значения $RMSSD$ ($p < 0.01$), $SDNN$ ($p < 0.01$), TP ($p < 0.01$) и снижались SI ($p < 0.01$) у лиц в обоих кластерах. У молодых людей кластера I при охлаждении наблюдалось повышение активности парасимпатической нервной системы, что отражалось в увеличении показателей HF , mc^2 ($p = 0.003$) и HF , % ($p = 0.01$). Усиление тонуа блуждающего нерва в ответ на общее воздушное охлаждение, вероятно, опосредуется через тройничный нерв, кожные рецепторы которого наиболее чувствительны к охлаждению и увеличивают активность парасимпатической нервной системы [17]. Повышение парасимпатического звена способствует поддержанию лучшего кровообращения в периферических тканях, более высокой температуры поверхности кожи, что препятствует обморожению в условиях низких температур. Так, у людей, проживающих в Арктике и приезжих, при развитии адаптации на повторяющееся воздействие холода, отмечалось увеличение активности парасимпатической нервной системы [18]. Направленность изменений параметров вегетативной регуляции у лиц кластера II при охлаждении характеризовалась повышением всех частотных составляющих спектра ВРС (HF , mc^2 , ($p = 0.015$), LF , mc^2 , ($p = 0.013$), VLF , mc^2 ($p = 0.01$)), что отражает увеличение активности как парасимпатической нервной системы, так и симпатической, в том числе, и за счет влияния центральных механизмов регуляции. В кластере II отмечалось по-

вышение показателя VLF , mc^2 , по данным литературы это связывают с активацией церебральных эрготропных структур [15].

Анализ гемодинамических показателей выявил, что у молодых людей обоих кластеров фоновые значения не различались (рис. 3). У лиц кластера I в ответ на холод повышалось АД ($p < 0.01$) и рефлекторно снижалась частота сердечных сокращений (ЧСС) ($p = 0.01$), в период согревания через 10 мин АД восстанавливалось до исходных значений. У лиц кластера II повышалось ДАД ($p = 0.01$) во время воздействия холода, что указывает на увеличение периферического сопротивления сосудов, а также увеличивалось САД ($p = 0.016$) при этом ЧСС изменялась незначительно. Через 10 мин после холода снижалось ДАД и ЧСС ($p = 0.016$), а САД сохранялось на том же уровне, что обеспечивает достаточный кровоток тканей после охлаждения и способствует более быстрому восстановлению температуры поверхности тела у лиц кластера II. У молодых людей кластера I температура поверхности тела после воздействия холода более медленно восстанавливалась и не достигала уровня фоновых значений, при этом АД снижалось к значениям до воздействия холода.

Оценка биоэлектрической активности головного мозга выявила различия у молодых людей в зависимости от кластера (табл. 2). У лиц кластера II, в отличие от кластера I, в фоне отмечались достоверные различия в виде больших значений мощности α -активности практически во всех отделах головного мозга (O_1 , O_2 , P_4 , P_3 , C_4 , C_3 , F_4 , F_3 , T_6 , T_5 , T_3 , F_8 , F_7). Также наблюдались значимо большие значения мощности в θ -диапазоне в отделах (O_1 , O_2 , P_4 , P_3 , C_4 , C_3 , F_4 , F_3 , T_6 , T_4 , F_8). По СМ β_1 -диапазона ЭЭГ не было выявлено различий между кластерами. Таким образом, лица кластера II отличались более высокими значениями СМ ЭЭГ α - и θ -активности в фоне, что может отражать

Таблица 1. Параметры вариабельности ритма сердца у молодых людей, Ме (25p; 75p)

Показатель	Кластер I (n = 11)				Кластер II (n = 7)			
	ФОН	ХОЛОД –20°C	ТЕПЛО через 10 мин	p, по Фридману	ФОН	ХОЛОД –20°C	ТЕПЛО через 10 мин	p, по Фридману
ЧСС, уд./мин	73.4(67.1; 75.1)	67.1(63.4; 71.5)	63.4(60.5; 68.9)**	0.005	77.1(69.9; 86.9)	77.8(73.8; 79.3)	69.9(67.1; 79.4)**	0.041
RMSSD, мс	45.4(24.5; 53.7)	59.5(47.9; 93.9)**	52.8(34.4; 74.9)	0.011	22.7(18.6; 28.4) ^Δ	53.4(40.8; 68.7)**	30.6(18.9; 40.3)	0.043
SDNN, мс	58.3(51.2; 68.3)	82.8(60.0; 131.4)**	61.2(44.5; 76.6)	0.001	35.5(29.3; 42.5) ^Δ	76.3(71.8; 86.6)**	38.1(36.4; 51.8)	0.041
pNN50%	23.6(10.5; 41.0)	32.4(20.7; 51.8)**	26.8(13.3; 53.9)	0.001	5.9(2.5; 11.5)	26.9(16.3; 38.1)	13.5(7.7; 22.1)	0.173
TP, мс ² × 1000	3.8(2.5; 3.9)	4.9(2.9; 13.9)**	3.7(2.1; 5.1)	0.028	1.2 (0.8; 1.5) ^Δ	5.4 (3.5; 6.7)**	1.4(1.1; 2.8)	0.042
SI, усл. ед.	80.4(50.9; 91.9)	37.2(17.6; 71.8)**	52.7(34.8; 129.3)	0.008	171.3(119.2; 338.2) ^Δ	51.2(39.2; 56.2)**	154.1(76.3; 196.2)	0.015
HF, мс ² × 1000	0.8(0.2; 0.9)	1.7(0.9; 2.8)**	0.9(0.4; 2.1)	0.001	0.3(0.2; 0.3)	1.2(0.8; 2.1)*	0.4(0.2; 0.8)	0.015
LF, мс ² × 1000	1.3(0.9; 1.8)	1.5(0.8; 5.1)	1.4(0.9; 2.1)	0.306	0.5(0.4; 0.6) ^Δ	1.5(1.1; 3.2)**	0.7(0.3; 1.2)	0.042
VLF, мс ² × 1000	0.6(0.4; 0.9)	0.7(0.5; 2.8)	0.7(0.6; 0.8)	0.177	0.2(0.1; 0.3) ^{ΔΔ}	0.6(0.4; 1.1)**	0.3(0.2; 0.5)	0.031
HF, %	24.9(12.4; 31.6)	34.4(22.7; 51.5)**	27.3(20.8; 43.7)	0.008	26.7(14.7; 28.9)	29.3(18.9; 45.4)	25.3(17.8; 34.5)	0.311
LF, %	53.1(42.4; 60.2)	41.6(31.4; 55.2)	44.9(35.0; 51.8)	0.085	58.9(39.7; 68.7)	45.4(30.9; 54.5)	55.9(48.5; 61.9)	0.846
VLF, %	23.7(14.6; 31.3)	17.7(16.4; 24.5)	20.9(17.3; 38.8)	0.233	19.1(10.6; 23.1)	20.9(9.4; 24.3)	19.4(14.4; 21.4)	0.846

Примечание: уровень статистической значимости между кластерами, ^Δ – p < 0.05, ^{ΔΔ} – p < 0.01 (Манна-Уитни), по сравнению с фоном, * – p < 0.05 (критерий Вилкоксона).

снижение тормозного контроля со стороны коры на подкорковые структуры и, следовательно, в механизмах саморегуляции мозга будут преобладать гипоталамо-диэнцефальные влияния [19]. В кластер I вошли молодые люди со средними значениями СМ α - и θ -активности ЭЭГ, что свидетельствует о сбалансированных восходящих активирующих и тормозных влияний на кору головного мозга. При нахождении в холодной камере, биоэлектрическая активность головного мозга у лиц кластера I изменялась в направлении снижения СМ α -активности в теменных отделах головного мозга ($P_4, p = 0.009, P_3, p = 0.004$), увеличения в передневисочных ($F_8, p = 0.004, F_7, p = 0.004$). Повышение СМ θ -активности наблюдалась справа во фронтальных ($F_4, p = 0.004$), центральных ($C_4, p = 0.01$), теменных ($P_4, p = 0.016$), затылочных ($O_2, p = 0.01$), передневисочных ($F_8, p = 0.003$), средневисочных ($T_4, p = 0.007$) и задневисочных ($T_6, p = 0.006$) отделах головного мозга и слева в передневисочном ($F_7, p = 0.003$) в ответ на холод. СМ β_1 -активности при холодовом воздействии увеличивалась в височных отделах головного мозга ($T_6, p = 0.003, T_4, p = 0.003, F_8, p = 0.004$), центральном ($C_4, p = 0.003$), лобных ($F_4, p = 0.004, F_3, p = 0.003$) и в передневисочном слева ($F_7, p = 0.003$). По литературным данным, технологии нейровизуализации позволили выявить участки мозга, включая медиальную префронтальную кору, инсулу, переднюю поясную извилину, миндалину и гиппокамп, которые связаны с сердечно-сосудистыми изменениями, под действием многих стрессоров [20]. В коре полушарий особое значение придается вентро-медиальной префронтальной коре, она оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, влияя на температуру кожи, ЧСС, АД [21]. Островок вовлечен в мониторинг интросенситивной информации, формирование эфферентного потока сигналов, и может участвовать в реакциях на изменения температуры. Инсульты головного мозга, когда вовлечены инсула, прилежащие к ней области префронтальной коры и височной доли, могут приводить к нарушениям терморегуляции [22]. Инфаркты головного мозга, затрагивающие островок, сопровождаются повышением концентрации катехоламинов в крови, вызывая повышение АД и ЧСС [21]. Влияние инсулярной коры на кардиоваскулярную систему опосредованы структурами латерального гипоталамуса путем модуляции рефлекторных реакций, реализующихся на бульбарном уровне [22]. В исследованиях с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы-ПЭТ-КТ, поглощение ее уменьшалось в правой островковой доле, а увеличение в стволе мозга и мозжечке во время охлаждения [23]. Авторы интерпретировали этот результат как высвобождение от тормозного контроля, вызванного участками мозга

более высокого порядка на вегетативные центры, расположенные в стволе мозга. Установлено, что левый островок контролирует преимущественно парасимпатическую регуляцию, а правый – симпатическую [21]. Это подтверждается при введении амитала во внутреннюю сонную артерию каждого полушария с развитием вегетативных эффектов противоположной стороны [21]. В литературе указывается, что инсульты могут приводить к снижению эфферентных влияний коры и растормаживанию вегетативных структур, участвующих в обеспечении сердечно-сосудистой деятельности [21]. У лиц кластера I десинхронизация α -активности ЭЭГ в теменных отделах, куда подходят афферентные пути кожной чувствительности связана с восприятием и анализом информации с кожных рецепторов. С позиции *W. Klimesch* [24] колебания α -активности выполняют две роли – торможение и синхронизацию, которые тесно связаны с двумя функциями как подавление и отбор информации, следовательно, повышение α -активности в передневисочных отделах головного мозга, можно полагать, что отражает процессы избирательного торможения в структурах островковой доли и связанной с ней участками префронтальной и височной коры для регуляции сердечно-сосудистой деятельности и терморегуляции. Повышении СМ ЭЭГ θ -активности в отделах $F_7, F_8, C_4, P_4, O_2, T_6, T_4$ в ответ на холод свидетельствует о повышении активности гипоталамо-диэнцефальных структур, снижение ингибирующего влияния со стороны коры головного мозга на подкорковые структуры [19] справа и при сохранении этого влияния коры слева. В литературе показано, что активность, наблюдаемая с левой стороны в соматосенсорной коре, передней части островка, связана с увеличением активности парасимпатического отдела ВНС [25] и согласуется с нашим исследованием, что у лиц кластера I повышается активность парасимпатического звена по параметрам ВРС в ответ на холод. У лиц кластера II при охлаждении не было обнаружено изменений СМ в α - и θ -диапазоне ЭЭГ по сравнению с фоном. Повышалась СМ β_1 -активности при холодовом воздействии справа в затылочном ($O_2, p = 0.016$), теменном ($P_4, p = 0.016$), центральном ($C_4, p = 0.016$), лобном ($F_4, p = 0.016$), задневисочном ($T_6, p = 0.016$) и в обоих отделах головного мозга в средневисочных ($T_4, p = 0.016, T_3, p = 0.016$) и передневисочных ($F_8, p = 0.016, F_7, p = 0.016$). Повышение СМ β_1 -активности в ответ на холод требует дополнительно изучения. Некоторые авторы полагают, что это связано с напряжением мышц в области головы, а другие – с тонической болью [26].

Анализ содержания лактоферрина в фоне не выявил различия между кластерами (рис. 4), но в

Таблица 2. Спектральная мощность ЭЭГ-ритмов у молодых людей, мкВ²

Кластер I (n = 11)							Кластер II (n = 7)						
Спектральная мощность θ -активности ЭЭГ							Спектральная мощность α -активности ЭЭГ						
отведение	ФОН	ХОЛОД –20°C	ТЕПЛО через 10 мин	p , по Фридману	ФОН	ХОЛОД –20°C	ТЕПЛО через 10 мин	p , по Фридману	ФОН	ХОЛОД –20°C	ТЕПЛО через 10 мин	p , по Фридману	
O_2	14.4(12.1; 21.9)	24.5(19.7; 32.5)**	14.1(10.2; 20.8)	0.011	35.6(24.9; 52.2) ^Δ	44.2(41.7; 45.9)	39.4(28.7; 55.1)	0.311	35.6(24.9; 52.2) ^Δ	44.2(41.7; 45.9)	39.4(28.7; 55.1)	0.311	
O_1	14.5(11.3; 19.1)	14.4(9.7; 21.5)	13.7(8.8; 26.8)	0.761	28.9(23.9; 33.1) ^Δ	29.1(24.5; 85.6)	24.8(19.6; 27.4)	0.311	28.9(23.9; 33.1) ^Δ	29.1(24.5; 85.6)	24.8(19.6; 27.4)	0.311	
P_4	19.7(13.6; 27.5)	31.5(20.5; 48.7)**	18.7(12.9; 42.4)	0.011	37.7(31.1; 45.7) ^Δ	46.1(39.2; 50.1)	38.7(35.2; 48.6)	0.223	37.7(31.1; 45.7) ^Δ	46.1(39.2; 50.1)	38.7(35.2; 48.6)	0.223	
P_3	18.7(15.6; 25.2)	26.3(14.1; 35.3)	18.2(16.1; 37.1)	0.913	34.3(28.6; 40.2) ^Δ	34.1(26.7; 43.4)	35.7(26.7; 45.1)	0.606	34.3(28.6; 40.2) ^Δ	34.1(26.7; 43.4)	35.7(26.7; 45.1)	0.606	
C_4	26.8(14.4; 29.7)	32.7(22.8; 40.1)**	20.7(13.9; 29.6)	0.034	37.1(31.5; 44.7) ^Δ	47.9(42.8; 64.3)	38.8(32.7; 39.8)	0.135	37.1(31.5; 44.7) ^Δ	47.9(42.8; 64.3)	38.8(32.7; 39.8)	0.135	
C_3	22.7(17.1; 29.3)	30.1(22.1; 40.3)	20.4(17.9; 34.5)	0.307	35.6(28.8; 39.7) ^Δ	37.7(34.3; 40.2)	34.6(29.6; 42.1)	0.606	35.6(28.8; 39.7) ^Δ	37.7(34.3; 40.2)	34.6(29.6; 42.1)	0.606	
F_4	22.9(16.7; 31.1)	35.5(21.9; 42.8)**	21.7(14.6; 32.7)	0.003	39.1(32.3; 53.3) ^Δ	50.8(44.6; 71.3)	40.6(38.9; 47.3)	0.311	39.1(32.3; 53.3) ^Δ	50.8(44.6; 71.3)	40.6(38.9; 47.3)	0.311	
F_3	22.7(18.5; 31.2)	34.1(21.6; 41.8)	21.9(16.8; 34.6)	0.233	30.9(25.3; 48.2) ^Δ	37.6(30.8; 62.5)	38.3(27.1; 41.8)	0.135	30.9(25.3; 48.2) ^Δ	37.6(30.8; 62.5)	38.3(27.1; 41.8)	0.135	
T_6	10.6(7.1; 19.6)	21.2(14.4; 41.2)**	8.9(5.8; 16.7)	0.001	21.4(18.6; 28.4) ^Δ	30.1(25.7; 31.8)	19.1(15.3; 23.5)	0.606	21.4(18.6; 28.4) ^Δ	30.1(25.7; 31.8)	19.1(15.3; 23.5)	0.606	
T_5	9.4(6.5; 18.7)	19.8(10.1; 31.0)	9.2(6.4; 21.9)	0.307	13.7(11.6; 20.1)	16.9(14.9; 18.2)	12.4(10.9; 15.8)	0.311	13.7(11.6; 20.1)	16.9(14.9; 18.2)	12.4(10.9; 15.8)	0.311	
T_4	11.5(8.5; 19.6)	21.9(13.1; 41.4)**	9.9(8.1; 12.5)	0.004	17.1(11.1; 19.5) ^Δ	29.6(20.7; 41.3)	14.3(13.7; 21.4)	0.135	17.1(11.1; 19.5) ^Δ	29.6(20.7; 41.3)	14.3(13.7; 21.4)	0.135	
T_3	8.2(7.2; 13.1)	14.1(9.9; 27.5)	8.5(7.1; 15.7)	0.148	11.7(10.7; 12.2)	14.2(13.1; 14.9)	11.9(9.8; 12.3)	0.081	11.7(10.7; 12.2)	14.2(13.1; 14.9)	11.9(9.8; 12.3)	0.081	
F_8	11.4(10.3; 14.1)	22.7(14.4; 34.9)**	7.9(6.8; 10.7)	0.001	20.1(15.7; 21.5) ^Δ	33.3(25.2; 35.6)	17.1(14.1; 33.2)	0.114	20.1(15.7; 21.5) ^Δ	33.3(25.2; 35.6)	17.1(14.1; 33.2)	0.114	
F_7	10.4(6.2; 12.9)	18.6(10.8; 28.2)**	10.3(6.2; 11.6)	0.001	12.5(9.6; 14.2)	14.5(12.6; 41.3)	11.1(10.2; 13.1)	0.135	12.5(9.6; 14.2)	14.5(12.6; 41.3)	11.1(10.2; 13.1)	0.135	

отведение	ФОН	ХОЛОД –20°C	ТЕПЛО через 10 мин	p , по Фридману	ФОН	ХОЛОД –20°C	ТЕПЛО через 10 мин	p , по Фридману
O_2	97.2(45.3; 159.6)	92.8(48.9; 132.2)	92.7(54.3; 200.9)	0.529	370.8(321.3; 541.9) ^Δ	489.4(416.3; 518.1)	409.5(341.8; 437.5)	0.606
O_1	62.0(44.4; 169.6)	84.7(46.1; 127.5)	72.3(51.3; 179.1)	0.523	280.7(245.2; 353.7) ^Δ	364.3(248.1; 476.9)	262.4(244.9; 306.6)	0.513
P_4	101.6(80.9; 175.9)	75.1(49.3; 128.1)	119.7(63.2; 184.6)	0.028	348.4(183.6; 465.1) ^Δ	289.2(273.2; 322.9)	276.8(240.7; 494.9)	0.846
P_3	86.9(84.1; 138.1)	68.8(53.2; 116.9)	121.4(75.2; 200.1)	0.011	334.8(210.8; 416.1) ^Δ	328.4(229.9; 413.7)	350.1(274.6; 425.7)	0.606
C_4	61.1(35.5; 78.9)	55.5(40.3; 72.8)	71.1(32.4; 92.4)	0.117	124.7(69.7; 213.5) ^Δ	142.1(84.9; 209.1)	127.7(96.9; 163.1)	0.846
C_3	60.4(33.9; 82.3)	62.6(38.2; 81.4)	70.7(34.2; 105.2)	0.085	134.1(91.9; 285.6) ^Δ	184.1(102.8; 215.3)	134.9(131.3; 230.2)	0.513
F_4	41.5(22.1; 53.4)	47.3(29.6; 60.8)	52.3(22.3; 62.6)	0.061	104.0(67.7; 176.2) ^Δ	113.1(77.1; 187.4)	104.9(84.3; 132.5)	0.135
F_3	40.3(22.8; 57.6)	47.8(33.9; 59.5)	50.8(24.1; 70.4)	0.061	88.1(48.1; 176.2) ^Δ	117.4(58.4; 146.8)	90.5(67.5; 158.6)	0.513
T_6	51.2(25.1; 78.1)	44.2(29.7; 78.1)	64.9(19.5; 109.5)	0.336	120.7(95.2; 153.8) ^Δ	160.6(113.6; 192.7)	137.2(120.4; 161.9)	0.846
T_5	41.9(24.1; 75.1)	35.8(25.1; 61.2)	49.4(29.2; 72.3)	0.078	83.9(64.2; 108.9) ^Δ	90.8(83.4; 94.7)	104.8(65.5; 110.1)	0.223
T_4	37.3(22.9; 45.2)	40.1(21.6; 44.1)	30.5(14.1; 44.3)	0.529	49.6(38.4; 64.3) ^Δ	65.7(34.3; 75.9)	49.9(40.2; 52.2)	0.513
T_3	26.3(15.3; 31.7)	27.8(22.1; 35.8)	31.5(13.2; 34.6)	0.529	46.8(36.5; 54.7) ^Δ	49.8(42.5; 57.4)	49.3(33.1; 60.1)	0.311
F_8	19.9(10.6; 28.1)	33.3(21.3; 43.8)**	21.9(9.5; 30.2)	0.002	56.9(30.1; 63.5) ^Δ	59.2(37.1; 80.8)	48.9(34.7; 54.4)	0.846
F_7	14.3(8.1; 23.6)	25.1(16.6; 29.5)**	17.6(8.1; 28.6)	0.011	31.9(20.3; 50.1) ^Δ	41.6(24.3; 51.9)	31.1(24.1; 45.9)	0.846

Примечание: уровень статистической значимости между кластерами, $-p < 0.05$ (Манна-Уитни), по сравнению с фоном, $* - p < 0.05$, $** - p < 0.01$ (критерий Вилкоксона).

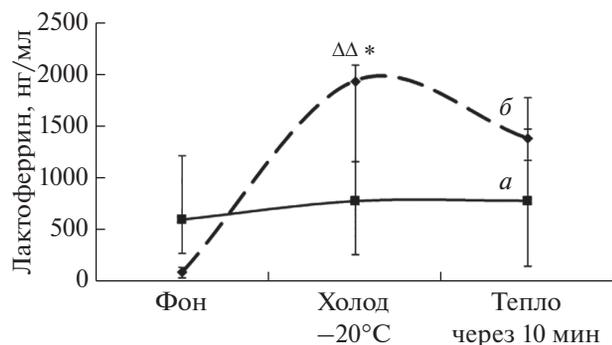


Рис. 4. Изменение уровня лактоферрина в слюне у молодых людей.

a – кластер I, *б* – кластер II, уровень статистической значимости между кластерами, $\Delta\Delta$ – $p < 0.01$, уровень статистической значимости по сравнению с фоном, * – $p < 0.05$.

кластере I имелась тенденция более больших его значений по сравнению с кластером II. В ответ на холод у молодых людей кластера I изменений уровня лактоферрина, по сравнению с фоном, не было. Индивидуальный анализ уровня лактоферрина в данном кластере выявил разнонаправленные его изменения в ответ на холод. Слюнные железы иннервируются ВНС. Парасимпатические нервы выделяют ацетилхолин, который активирует мускариновые рецепторы, стимулирующие секрецию жидкости. Симпатические нервы контролируют секрецию с высоким содержанием белка [27]. У лиц кластера I в ответ на холод отмечалось повышение активности парасимпатической нервной системы, которая стимулирует секрецию жидкости, где концентрация белка минимальная, так как секреция жидкости с высоким содержанием белка находится под контролем симпатической нервной системы. Корреляционный анализ выявил отрицательные корреляционные связи уровня лактоферрина с T_k ($r = -0.69$, $p = 0.02$). Усиление вазоконстрикции кожи, которая сопровождается снижением температуры поверхности тела, опосредована симпатическим влиянием. Вероятно, разнонаправленные изменения содержания лактоферрина в слюне в этом кластере будут определяться под воздействием симпатической нервной системы. У лиц кластера II на холодое воздействие отмечалось однонаправленное повышение лактоферрина. Выявлены положительные корреляции уровня лактоферрина с показателями, отражающими активность парасимпатической нервной системы $SDNN$ ($r = 0.82$, $p = 0.02$), $RMSSD$ ($r = 0.75$, $p = 0.04$), TP ($r = 0.85$, $p = 0.01$) при холоде. В данном кластере при охлаждении активировались обе ветви ВНС – симпатическая и парасимпатическая. Согласно представлениям о синергетическом воздействии двух ветвей ВНС [28] на деятельность секретор-

ных желез, активация симпатической нервной системы, являющейся одним из основных стимулов для секреции этого белка, будет усиливаться парасимпатической активностью и уровень лактоферрина в слюне будет повышаться. Также парасимпатическая нервная система участвует в регулировании скорости слюнного тока, увеличивая его [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При воздействии холода скоординировано взаимодействуют сердечно-сосудистая, нервная и иммунная системы для обеспечения компенсаторно-приспособительных реакций. У молодых людей кластера II отмечалось в фоне большая СМ θ -, α -активности ЭЭГ, отражающие активизацию гипоталамо-диэнцефальных структур в механизмах саморегуляции головного мозга, и по параметрам ВРС повышение симпатических влияний в регуляции ритма сердца, что позволяет судить о напряжении адаптационных механизмов. В этом кластере, по сравнению с кластером I, под влиянием холода регистрировалось более выраженное снижение T_k , $T_{сл}$, что свидетельствует о большей вазоконстрикции, обусловленной симпатическим влиянием, направленной на ограничение потерь тепла. При сохранении высокой активности гипоталамо-диэнцефальных структур с недостаточным ингибирующим влиянием коры головного мозга на подкорковые образования повышается активность парасимпатической, симпатической нервной системы, центральных механизмов вегетативной регуляции при воздействии холода. Лактоферрин, как фактор иммунной защиты, его высокое содержание в слюне в ответ на холод обеспечивается коактивацией парасимпатического и симпатического отделов ВНС, что отражает быструю приспособительную реакцию на холод. Однако в кластере II отмеченные приспособительные реакции регуляторных систем в ответ на холод отражают напряжение приспособительных механизмов и риск снижения функциональных резервов организма. В ответ на холод у молодых людей кластера I наблюдались изменения корково-подкорковых взаимоотношений, отражающих уменьшение ингибирующего влияния со стороны коры головного мозга справа на подкорковые образования и сохранением активности коры слева, что сочеталось с повышением активности парасимпатического отдела ВНС. Повышение парасимпатического звена сопровождалось менее выраженным снижением температуры поверхности кожи при воздействии холода по сравнению с кластером II, и уровень лактоферрина в слюне оставался без изменений, что может рассматриваться как более экономичный и эффективный режим функционирования систем организма при холоде в кластере I.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Этическим комитетом Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова УрО РАН (г. Архангельск), протокол № 2 от 28.03.2018.

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 по программе ФНИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, № АААА-А19-119120990083-9.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу лаборатории эндокринологии им. А.В. Ткачева (зав. лаб. д. б. н. Е.В. Типисова, н. с. И.Н. Молодовская, с. н. с., к. б. н. А.Э. Елфинова, с. н. с., к. б. н. В.А. Аликина) за помощь оценки содержания лактоферрина в слюне. Благодарность зав. лаб. регуляторных механизмов иммунитета к. б. н. А.В. Самодовой за возможность использования в исследовании холодильной камеры.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доршакова Н.В., Каранетян Т.А. Особенности патологии жителей севера // Экология человека. 2004. № 6. С. 48.
2. Сороко С.И., Трубачев В.В. Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления. СПб.: Политехника-сервис, 2010. 607 с.
3. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодных воздействиях // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015. № 1. С. 5.
4. Максимов А.Л., Аверьянова И.В., Харин А.В. Перестройки кардиогемодинамики, кардиоинтервалографии и микроциркуляции крови при локальной холодной пробе у юношей уроженцев севера // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 4. С. 114.
Maksimov A.L., Averyanova I.V., Kharin A.V. Changes in cardiohemodynamic parameters, cardiointervalography, and microcirculation observed in local cold test in young men born in northern regions // Human Physiology. 2017. V. 43. № 4. P. 455.
5. Самодова А.В., Добродеева Л.К. Взаимосвязь эритроцитарных, тромбоцитарных показателей и гематокрита в крови с характером иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение // Журн. медико-биологических исследований. 2019. Т. 7. № 4. С. 427.
6. Hakimi M.H., Salleh S.M., Ainul H.M.Y. et al. Ice bath therapy on athletes recovery response using EEG // Int. J. Eng. Technol. 2018. V. 7. № 4. P. 438.
7. Tiago-Costa E., Quelhas-Costa E., Santos-Baptista J. Changes in EEG amplitude (alpha and beta waves) with thermal environment // Dyna. 2016. V. 83. № 197. P. 87.
8. Hintsala H., Kenttä T.V., Tulppo M. et al. Cardiac repolarization and autonomic regulation during short-term cold exposure in hypertensive men: an experimental study // PLoS One. 2014. V. 9. № 7. P. e99973.
9. Roberto C., Giuseppe D.I., Attilio C. Heart rate variability: An overview and a few immediate/short-term assessments // Heart Mind. 2018. V. 2. P. 111.
10. Riganello F., Larroque S.K., Di Perri C. et al. Measures of CNS-autonomic interaction and responsiveness in disorder of consciousness // Front. Neurosci. 2019. V. 13. P. 530.
11. Bosch J.A., de Geus E.J., Veerman E.C. et al. Innate secretory immunity in response to laboratory stressors that evoke distinct patterns of cardiac autonomic activity // Psychosom Med. 2003. V. 65. № 2. P. 245.
12. Martorell P., Llopis S., Gonzalez N. et al. A nutritional supplement containing lactoferrin stimulates the immune system, extends lifespan, and reduces amyloid β peptide toxicity in *Caenorhabditis elegans* // Food. Sci. Nutr. 2016. V. 5. № 2. P. 255.
13. Safaeian L., Javanmard S.H., Mollanoori Y., Dana N. Cytoprotective and antioxidant effects of human lactoferrin against H_2O_2 -induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells // Adv. Biomed. Res. 2015. V. 4. P. 188.
14. Герасимова Л.И., Федосова А.А. Особенности вегетативной регуляции у лиц с различной восприимчивостью к холоду // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 2. С. 127.
Gerasimova L.I., Fedosova A.A. Characteristics of the autonomic regulation in humans with different susceptibility to cold // Human Physiology. 2016. V. 42. № 2. P. 228.
15. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. 2011. № 24. С. 75.
16. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Кляцкин С.З. Математический анализ изменения сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 222 с.
17. Hausswirth C., Schaal K., Le Meur Y. et al. Parasympathetic activity and blood catecholamine responses following a single partial-body cryostimulation and a whole-body cryostimulation // PLoS One. 2013. V. 8. № 8. P. e72658.
18. Mäkinen T.M., Mäntysaari M., Pääkkönen T. et al. Autonomic nervous function during whole-body cold exposure before and after cold acclimation // Aviat. Space Environ. Med. 2008. V. 79. № 9. P. 875.
19. Сороко С.И., Андреева С.С., Бекшаев С.С. Перестройки параметров электроэнцефалограммы у детей – жителей о. Новая Земля // Вестник Северного

- ро-Восточного научного центра ДВО РАН. 2009. № 2. С. 49.
20. Palma J.A., Benarroch E.E. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations // *Neurology*. 2014. V. 83. № 3. P. 261.
 21. Басанцова Н.Ю., Тибеккина Л.М., Шишкин А.Н. Роль вегетативной нервной системы в развитии цереброкardiaльных нарушений // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 11. С. 153.
Basantsova N.Yu., Tibekina L.M., Shishkin A.N. [A role of the autonomic nervous system in cerebro-cardiac disorders] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2017. V. 117. № 11. P. 153.
 22. Александров В.Г., Александрова Н.П. Роль инсультной коры в управлении функциями висцеральных систем // *Физиология человека*. 2015. Т. 41. № 5. С. 114.
Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P. The role of the insular cortex in the control of visceral functions // *Human Physiology*. 2015. V. 41. № 5. P. 553.
 23. Fechir M., Klega A., Buchholz H.G. et al. Cortical control of thermoregulatory sympathetic activation // *Eur. J. Neurosci*. 2010. V. 31. № 11. P. 2101.
 24. Klimesch W. α -Band oscillations, attention, and controlled access to stored information // *Trends Cogn Sci*. 2012. V. 16. № 12. P. 606.
 25. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence // *Brain*. 2003. V. 126. P. 2139.
 26. Reinert A., Treede R., Bromm B. The pain inhibiting pain effect: an electrophysiological study in humans // *Brain Res*. 2000. V. 862. № 1–2. P. 103.
 27. Porcheri C., Thimios A. Mitsiadis physiology, pathology and regeneration of salivary glands // *Cells*. 2019. V. 8. № 9. P. 976.
 28. Лычкова А.Е. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы // *Успехи физиологических наук*. 2006. Т. 37. № 1. С. 50.
Lychkova A.E. [Mechanisms of synergism of the autonomic nervous system compartments] // *Usp. Fiziol. Nauk*. 2006. V. 37. № 1. P. 50.

Individual-Typological Features of the Reactivity of EEG Rhythms, Cardiovascular System and Lactoferrin Level in the Conditions of General Air Cooling of a Person

E. V. Krivonogova^{a,*}, O. V. Krivonogova^a, L. V. Poskotinova^a

^aLaverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the RAS, Arkhangelsk, Russia

*E-mail: elena200280@mail.ru

The complex reaction of the nervous, cardiovascular and immune systems (for example, lactoferrin) in response to short-term whole-body air cooling of the body of men aged 18–21 years, depending on their individual typological characteristics, was studied. 3 States were compared-before, during, and after cooling. Changes in the electroencephalogram (EEG), hemodynamic parameters (blood pressure-BP), heart rate variability (HRV), and the level of lactoferrin in saliva during cooling allowed us to distinguish two different reactions. Group I was characterized by the initial average values of the spectral power (SP) of θ -, α -activity EEG, which characterize the balanced effect of activating and inhibitory effects on the cerebral cortex and balanced autonomic regulation of heart rhythm. During cooling, this group showed a decrease in body surface temperature (Tskin, Tear), an increase BP, a decrease in heart rate, an increase in HRV characteristics (RMSSD, SDNN, TP, HF), desynchronization in the parietal parts and an increase in anterior-temporal α -activity, an increase in θ -activity in all parts on the right, as well as in the anterior-temporal left, and without changing the level of lactoferrin in saliva. Group II was distinguished by the initial high values of the SP θ -, α -activity of EEG, reflecting the activity of hypothalamic-diencephalic structures, lower values of TP and high SI in HRV parameters. When exposed to cold, there was a more pronounced decrease in Tskin, Tear, an increase in TP, absolute values of HF, LF, VLF power, salivary lactoferrin content, and a slow recovery of systolic BP after cold. Adaptive response to cold in this group was associated with strain on adaptive mechanisms, which may lead to a risk of reducing the body's functional reserves. Thus, when exposed to cold in individuals, depending on individual typological features, different neurophysiological mechanisms of functional system mobilization are activated.

Keywords: bioelectric activity of the brain, heart rate variability, cold, lactoferrin in saliva.

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У УЧАСТНИКОВ ЭКСПЕРИМЕНТА С 4-МЕСЯЧНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ В ГЕРМООБЪЕМЕ НА ФОНЕ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

© 2021 г. А. А. Маркин¹ *, О. А. Журавлева¹, Д. С. Кузичкин¹, Л. В. Вострикова¹,
И. В. Заболотская¹, В. И. Логинов¹, Т. А. Смирнова¹

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

*E-mail: andre_markine@mail.ru

Поступила в редакцию 18.06.2020 г.

После доработки 17.08.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

В динамике международного эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме “SIRIUS 19” обследовали экипаж из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 46 лет. Испытуемые были разделены на две группы из трех человек по гендерному признаку. Помимо действия факторов гермообъема, участники подвергались воздействию комплекса стрессогенных факторов – интенсивных физических нагрузок и физнагрузочных проб, интенсивной операторской деятельности в условиях дефицита времени, суточной депривации сна, имитации внекорабельной и напланетной работы. В крови обследуемых определяли значения 42 биохимических параметров, отражающих состояние основных звеньев обмена веществ, а также внутренних органов и тканей. Установлено, что метаболические реакции в эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме, в отличие от проведенных ранее аналогичных экспериментов, определялись постоянным стрессогенным действием профилактических физических нагрузок высокой интенсивности и характеризовались повышением активности мышечных ферментов, активацией липолиза, понижением уровня сывороточного железа и замедлением скорости клубочковой фильтрации почек, обусловленным повышением концентрации в крови цистатина С. Гендерные различия между группами обследуемых заключались в большей выраженности обнаруженных изменений у мужчин по сравнению с женщинами. Обнаруженные сдвиги можно интерпретировать как адаптивные.

Ключевые слова: космическая медицина, изоляция в гермообъеме, метаболизм.

DOI: 10.31857/S0131164621030103

Эксперименты с изоляцией в гермообъеме являются моделью космического полета (КП), в которой можно воспроизвести действие на организм человека практически всех его факторов за исключением невесомости. Ранее при долговременной изоляции были отмечены изменения отдельных параметров обмена веществ, характерные для длительных КП и экспериментов с гипокинезией. Неоднократно показано, что факторы гермообъема – гиподинамия, измененные параметры внешней среды (газовый состав, влажность, давление, температура), особенности питания, графика труда и отдыха и т.д. могут вызывать появление признаков некоторых метаболических сдвигов, характерных для длительного КП [1, 2]. Показано также, что даже кратковременное 8-суточное [3] и 17-суточное [4, 5] нахождение в условиях гермообъема приводит к появлению метаболических признаков гиподинамии. Кроме того, в динамике изоляции у обследуемых обнаружено повышение в крови маркеров стресса [6].

Ранее О.Г. Газенко была выдвинута гипотеза, что длительное пребывание человека в условиях КП сопровождается формированием нового, измененного уровня гомеостаза, максимально соответствующего условиям среды обитания [7]. При этом формируется соответственно измененный уровень метаболизма, затрагивающий самые различные звенья биохимических реакций. Гипотеза была подтверждена в сверхдлительных полетах, однако и в эксперименте с 240-суточной изоляцией в гермообъеме “SFINKSS” обнаружены метаболические признаки долговременной адаптации к его условиям, сформировавшиеся на 5–6 мес. воздействия [2]. Остаются неизученными особенности метаболических реакций организма на фоне длительного нахождения в условиях гермообъема, при воздействии комплекса стрессогенных факторов – интенсивных физических нагрузок, имитации внекорабельной и напланетной работы, интенсивной операторской деятельности в условиях дефицита времени, депривации сна

и т.п. Для изучения метаболических эффектов такого рода воздействия в модельных наземных экспериментах требуются дополнительные исследования.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей метаболических реакций человека при 4-месячной изоляции в гермообъеме в условиях воздействия стрессорных факторов.

В ходе исследования решались следующие задачи:

1) изучение особенностей белкового, углеводного, липидного, электролитного, минерального, пигментного, нуклеинового и энергетического обмена у исследуемых в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме;

2) исследование состояния состояния миокарда, печени, желудочно-кишечного тракта, почек, мышечной и костной систем, предстательной железы в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме;

3) изучение особенностей метаболических реакций при воздействии на организм комплекса стрессогенных факторов: интенсивных физических нагрузок, моделируемых нештатных ситуаций, напряженной операторской деятельности в условиях дефицита времени, имитации внекорабельной и напланетной работы;

4) изучение гендерных различий аллостатических реакций участников эксперимента на влияние факторов гермообъема и стрессогенных воздействий.

МЕТОДИКА

В динамике 120-суточной изоляции в гермообъеме обследовали экипаж из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 46 лет. Участники были разделены на две группы из трех человек по гендерному признаку.

В отличие от предыдущих экспериментов, значительное место в проекте “*SIRIUS 19*” занимала программа профилактических физических тренировок, разработанная в целях исследования работоспособности участников при использовании различных режимов физических тренировок при длительном нахождении в условиях гермообъема и сниженной двигательной активности. Тренировки компоновали из 4-дневных микроциклов, включающих три дня физнагрузок и одного дня отдыха. Микроциклы были объединены в блоки по четыре, выполнялись на активной и пассивной беговых дорожках интервальным (чередование бега и ходьбы) и равномерным (бег) методами. Длительность интервальной локомоторной тренировки составляла 30 мин, равномерной — 40 мин.

Степень физической работоспособности обследуемых оценивали с помощью велоэргометри-

ческой пробы, локомоторного теста и теста МО-3. Велоэргометрическая проба состояла из трех непрерывных ступеней продолжительностью по 3 мин с увеличением нагрузки от 50 до 150 Вт с дальнейшим ее увеличением на 25 Вт в мин до достижения максимальной нагрузки. Локомоторный тест выполняли на беговой дорожке в активном и пассивном режимах со ступенчато возрастающей нагрузкой до скорости бега в 22 км/ч в активном режиме и до 12 км/ч — в пассивном. Тест МО-3, включавший в себя пять ступеней ходьбы или бега продолжительностью от 1 до 3 мин, проводили на пассивной беговой дорожке. Все тесты сопровождалось снятием ЭКГ и измерением уровня газообмена.

Комплекс перечисленных тестов выполняли перед началом каждого блока микроциклов и по его завершении с 10 по 12, с 30 по 32, с 58 по 60, с 89 по 91 сут изоляции, а также с 4 по 7 сут периода восстановления. После завершения каждого блока участники эксперимента в течение 5 дней не выполняли никаких физических нагрузок.

Для изучения влияния комплекса факторов гермообъема и комплекса физтренировок на состояние кардиореспираторной системы и физической работоспособности, была проведена велоэргометрическая проба с дозированной нагрузкой, включающая в себя велоэргоспирометрию, стресс-ЭКГ, пульсоксиметрию, измерение артериального давления и минутного сердечного выброса. Мощность начальной велоэргометрической нагрузки со временем работы в одну минуту составляла 30 Вт и прирастала на 15 Вт за каждую минуту работы вплоть до достижения уровня максимально достигаемой нагрузки в 2–2.5 Вт/кг. Общая продолжительность тестирования составляла 40 мин. Пробу проводили на 75 и 98 сут изоляции, а также на 5, 7 и 14 сут периода восстановления.

Моделируемой нештатной ситуацией служила депривация сна в течение 24 ч, проводившаяся дважды — на 54–55 и на 114–115 сут изоляции.

С 64 по 69 день изоляции осуществляли имитацию внекорабельной деятельности — высадку на “Луну”. Двое “членов экипажа” оставались в основном помещении, “на орбите”, четверо переходили в лунный блок, двое из которых его не покидали, а двое выходили на “лунную поверхность”.

Венозную кровь отбирали утром, натощак, за 28 сут до начала эксперимента, на 37, 63, 120 сут изоляции, а также на 7 и 14 сут периода восстановления (ПВ). Точки взятия были подобраны так, чтобы с момента последней физической нагрузки или нештатной ситуации проходило не менее 3–5 дней. В сыворотке и плазме крови исследовали активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ),

Таблица 1. Значения биохимических показателей у женщин в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме ($M \pm m; n = 3$)

Показатель	Фон	37 сут	63 сут	120 сут	+7 сут	+14 сут
Бикарбонат, ммоль/л	22.7 ± 0.9	24.3 ± 0.9	25.1 ± 1.1	24.7 ± 1.4	23.7 ± 0.8	24.0 ± 0.8
Глюкоза, ммоль/л	5.11 ± 0.20	5.09 ± 0.10	4.56 ± 0.06	4.88 ± 0.21	4.94 ± 0.13	5.13 ± 0.16
ХС, ммоль/л	4.77 ± 0.39	4.74 ± 0.14	4.47 ± 0.28	5.07 ± 0.17	5.01 ± 0.18	4.74 ± 0.11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.58 ± 0.17	1.63 ± 0.04	1.28 ± 0.09	1.21 ± 0.09	1.42 ± 0.05	1.47 ± 0.05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2.73 ± 0.32	2.83 ± 0.16	2.89 ± 0.36	3.59 ± 0.10	3.40 ± 0.19	3.00 ± 0.08
ЛПВП-отн	0.609 ± 0.122	0.580 ± 0.020	0.458 ± 0.073	0.340 ± 0.020	0.420 ± 0.030	0.490 ± 0.020
ТГ, ммоль/л	1.00 ± 0.52	0.640 ± 0.120	0.648 ± 0.131	0.590 ± 0.030	0.450 ± 0.020	0.590 ± 0.020
АСТ, МЕ/л	27.0 ± 1.91	32.0 ± 2.7	29.4 ± 2.86	34.7 ± 2.1	32.3 ± 3.2	29.1 ± 2.4
АЛТ, МЕ/л	22.9 ± 1.0	31.1 ± 1.9*	27.3 ± 2.0	32.3 ± 4.4	38.2 ± 3.9*!	33.4 ± 2.9*!
ГГТ, МЕ/л	21.5 ± 6.2	14.8 ± 1.0	14.7 ± 0.8	14.9 ± 1.0	16.0 ± 0.8	13.4 ± 0.7
ЩФ, МЕ/л	118 ± 14	100 ± 6	109 ± 6	127 ± 7	113 ± 3	112 ± 3
ГЛДГ, МЕ/л	3.68 ± 0.78	5.36 ± 0.93!	11.6 ± 2.9!	12.8 ± 3.2!	4.46 ± 1.58	5.14 ± 0.37!
ХЭ, МЕ/л	7478 ± 1221	5524 ± 924	5069 ± 764	5622 ± 792	5181 ± 570	5161 ± 632
Бил. общ., мкмоль/л	10.5 ± 1.7	9.36 ± 0.54	14.5 ± 2.0	16.3 ± 0.6*	8.98 ± 0.50	8.75 ± 0.26
Бил. пр., мкмоль/л	3.68 ± 0.75	3.09 ± 0.36	3.33 ± 0.49	3.56 ± 0.86	3.58 ± 0.84	2.99 ± 0.85
Амилаза, МЕ/л	53.0 ± 7.4	54.7 ± 8.2	53.5 ± 6.3	55.5 ± 6.67	56.8 ± 8.6	59.4 ± 5.0
П. амил., МЕ/л	27.6 ± 7.5	23.4 ± 4.7	23.9 ± 3.9	24.7 ± 3.2	27.4 ± 5.8	28.6 ± 4.9
Липаза, МЕ/л	128 ± 49	115 ± 41	81.9 ± 16.5	95.7 ± 19.3	110 ± 39	116 ± 37
П. липаза, МЕ/л	50.8 ± 13.9	40.7 ± 2.2	35.8 ± 5.3	38.2 ± 6.1	41.1 ± 7.6	43.1 ± 9.3
Креатинин, мкмоль/л	101 ± 9!	64.2 ± 5.4*	72.5 ± 9.6	81.0 ± 6.4	70.9 ± 7.6	69.8 ± 9.6
Мочевина, ммоль/л	6.41 ± 0.36	3.50 ± 0.66*	3.26 ± 0.89*	2.11 ± 0.14*	5.60 ± 1.26	5.23 ± 0.86
Моч. к-та, мкмоль/л	310 ± 52	239 ± 1	227 ± 22	203 ± 21	221 ± 28	228 ± 18
Белок, г/л	70.8 ± 1.0	71.5 ± 3.6	66.0 ± 2.5!	70.4 ± 0.8	66.1 ± 0.4*!	67.5 ± 1.4
Альбумин, г/л	46.4 ± 0.7	46.7 ± 1.8	45.1 ± 1.6	47.6 ± 0.6	44.8 ± 0.6	45.7 ± 0.6
КФК, МЕ/л	177 ± 12!	203 ± 66!	188 ± 20!	183 ± 20!	131 ± 30	160 ± 32
КФК-ММ, МЕ/л	164 ± 11	191 ± 68!	170 ± 23!	163 ± 22	118 ± 33	144 ± 33
КФК-МВ, МЕ/л	12.6 ± 1.1	11.8 ± 1.1	17.9 ± 3.5	19.4 ± 3.6	18.4 ± 4.7	16.3 ± 2.1
ЛДГ, МЕ/л	258 ± 17	303 ± 36	299 ± 24	337 ± 6*	245 ± 25	238 ± 24
ГБДГ, МЕ/л	96.7 ± 4.2	121 ± 11	118 ± 10	130 ± 1*	118 ± 7	126 ± 4.93*
Кальций, ммоль/л	2.46 ± 0.08	2.52 ± 0.02	2.48 ± 0.05	2.48 ± 0.02	2.47 ± 0.02	2.51 ± 0.03
Магний, ммоль/л	0.917 ± 0.032	0.990 ± 0.040	0.887 ± 0.035	0.990 ± 0.040	0.890 ± 0.020	0.990 ± 0.040
Фосфор, ммоль/л	1.32 ± 0.05	1.19 ± 0.10	1.09 ± 0.08	1.11 ± 0.07	1.19 ± 0.13	1.23 ± 0.05
Хлориды, ммоль/л	104 ± 0.35	104 ± 1	102 ± 1	106 ± 1*	105 ± 1	106 ± 1
Железо, мкмоль/л	11.3 ± 1.1	9.25 ± 2.4!	6.14 ± 1.91!	6.13 ± 0.57*!	9.56 ± 4.88!	8.35 ± 1.80!
КФ, МЕ/л	3.60 ± 0.21	3.59 ± 0.30	2.83 ± 0.17*	2.81 ± 0.49	3.94 ± 0.25	4.06 ± 0.19
КФ пр., МЕ/л						
СРБвч, мг/л	0.503 ± 0.194	0.530 ± 0.100	0.271 ± 0.064	0.640 ± 0.330	0.44 ± 0.13	0.510 ± 0.240
ГОБТ, мкмоль/л	130 ± 42	169 ± 63	94.6 ± 10.7	81.3 ± 13.2	169 ± 66	202 ± 3
ЦС С, мг/л	1.08 ± 0.07!	1.10 ± 0.08!	0.992 ± 0.147!	0.880 ± 0.040	1.01 ± 0.02!	1.08 ± 0.06!
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	70.9 ± 4.8!	69.4 ± 5.3!	80.1 ± 11.8	87.8 ± 3.8	75.3 ± 1.8!	70.8 ± 4.1!
НЭЖК, мкмоль/л	383 ± 11	885 ± 232!	654 ± 103!	481 ± 72	395 ± 52	242 ± 30*

Примечание: * — достоверное различие с фоном, $p < 0.05$. ! — значение выходит за пределы физиологической нормы.

Таблица 2. Границы референтных диапазонов исследованных биохимических показателей

Показатель	Мужчины	Женщины
Бикарбонат, ммоль/л	22–29	22–29
Глюкоза, ммоль/л	4.2–6.4	4.2–6.4
ХС, ммоль/л	2.8–5.2	2.8–5.2
ХС ЛПВП, ммоль/л	>0.91	>0.91
ХС ЛПНП, ммоль/л	<4.0	<4.0
ЛПВП-отн.	>0.28	>0.28
ТГ, ммоль/л	0.55–2.30	0.55–2.30
АСТ, МЕ/л	0–37	0–31
АЛТ, МЕ/л	0–42	0–32
ГГТ, МЕ/л	11–50	7–32
ЩФ, МЕ/л	80–306	64–272
ГЛДГ, МЕ/л	0–7	0–5
ХЭ, МЕ/л	5100–11700	4000–12600
Бил. общ., мкмоль/л	0–17.1	0–17.1
Бил. пр., мкмоль/л	0–5.10	0–5.10
Амилаза, МЕ/л	0–220	0–220
П. амил., МЕ/л	0–115	0–115
Липаза, МЕ/л	0–190	0–160
П. липаза, МЕ/л	0–60	0–60
Креат., мкмоль/л	53–115	44–97
Мочевина, ммоль/л	1.7–8.3	1.7–8.3
Моч. к-та, мкмоль/л	200–420	140–340
Белок, г/л	67–87	67–87
Альбумин, г/л	35–50	35–50
КФК, МЕ/л	0–190	0–167
КФК ММ, МЕ/л	0–190	0–167
КФК МВ, МЕ/л	0–24	0–24
ЛДГ, МЕ/л	225–450	225–450
ГБДГ, МЕ/л	72–182	72–182
Кальций, ммоль/л	2.25–2.67	2.25–2.67
Магний, ммоль/л	0.7–1.05	0.7–1.05
Фосфор, ммоль/л	0.87–1.45	0.87–1.45
Хлориды, ммоль/л	98–106	98–106
Железо, мкмоль/л	6.6–26.0	10.6–28.3
КФ, МЕ/л	0–5.4	0–4.2
КФ пр., МЕ/л	0–1.7	–
СРБ вч, мг/л	0–5.00	0–5.00
ГОБТ, мкмоль/л	20–270	20–270
ЦС С, мг/л	0.53–0.92	0.53–0.92
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	80–150	80–150
НЭЖК, мкмоль/л	100–600	100–600

Таблица 3. Значения биохимических показателей у мужчин в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме ($M \pm m; n = 3$)

Показатель	Фон	37 сут	63 сут	120 сут	+7 сут	+14 сут
Бикарбонат, ммоль/л	23.4 ± 0.3	23.8 ± 1.9	24.8 ± 0.2*	26.4 ± 1.0*	25.1 ± 0.8	26.3 ± 0.3*
Глюкоза, ммоль/л	4.93 ± 0.42	5.14 ± 0.24	4.58 ± 0.11	5.00 ± 0.18	5.07 ± 0.35	5.62 ± 0.35
ХС, ммоль/л	4.98 ± 0.46	4.60 ± 0.34	4.59 ± 0.62	5.01 ± 0.31	4.92 ± 0.33	4.66 ± 0.48
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.79 ± 0.14	1.44 ± 0.12	1.11 ± 0.06*	1.16 ± 0.11*	1.40 ± 0.07	1.49 ± 0.05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2.94 ± 0.39	2.89 ± 0.27	3.21 ± 0.61	3.56 ± 0.33	3.31 ± 0.29	2.89 ± 0.40
ЛПВП-отн	0.631 ± 0.090	0.510 ± 0.060	0.375 ± 0.089	0.340 ± 0.070	0.420 ± 0.020	0.530 ± 0.050
ТГ, ммоль/л	0.555 ± 0.095	0.600 ± 0.050	0.593 ± 0.106	0.650 ± 0.230	0.460 ± 0.080	0.620 ± 0.060
АСТ, МЕ/л	27.4 ± 3.0	25.1 ± 2.4	25.5 ± 1.2	30.0 ± 2.1	28.2 ± 1.6	28.0 ± 1.1
АЛТ, МЕ/л	25.5 ± 4.0	26.3 ± 1.2	22.6 ± 2.2	25.8 ± 1.9	29.2 ± 2.4	29.3 ± 2.7
ГГТ, МЕ/л	16.4 ± 1.0	16.2 ± 1.3	15.7 ± 0.5	17.9 ± 3.6	18.7 ± 1.7	16.3 ± 1.6
ЩФ, МЕ/л	124 ± 12	121 ± 14	117 ± 11	139 ± 13	135 ± 15	129 ± 14
ГЛДГ, МЕ/л	4.38 ± 0.99	5.25 ± 0.72	11.4 ± 5.0!	10.4 ± 4.0!	3.57 ± 1.26	3.93 ± 0.67
ХЭ, МЕ/л	6879 ± 477	6237 ± 587	5997 ± 602	6993 ± 831	6713 ± 669	6496 ± 712
Бил. общ., мкмоль/л	9.66 ± 0.44	9.65 ± 0.37	16.9 ± 0.7*	18.5 ± 1.0*!	9.75 ± 0.43	9.82 ± 0.44
Бил. пр., мкмоль/л	3.38 ± 0.31	4.56 ± 0.92	4.80 ± 0.89	5.36 ± 1.17!	3.18 ± 0.99	3.77 ± 0.38
Амилаза, МЕ/л	63.1 ± 10.6	55.2 ± 8.6	53.3 ± 4.0	54.9 ± 4.4	61.9 ± 11.6	96.0 ± 22.0
П. амил., МЕ/л	24.2 ± 4.8	26.9 ± 4.6	22.0 ± 1.3	24.4 ± 1.2	28.0 ± 3.7	27.6 ± 4.6
Липаза, МЕ/л	80.8 ± 17.5	121 ± 60	87.3 ± 19.3	73.1 ± 10.5	142 ± 33	106 ± 37
П. липаза МЕ/л	31.6 ± 8.1	29.3 ± 3.7	37.5 ± 5.1	35.9 ± 2.1	43.0 ± 4.5	35.3 ± 4.4
Креат., мкмоль/л	75.1 ± 3.1	94.9 ± 14.0	89.0 ± 10.2	97.4 ± 4.3*	95.7 ± 12.8	88.2 ± 3.2*
Мочевина, ммоль/л	4.78 ± 0.70	6.44 ± 0.77	5.18 ± 0.51	4.20 ± 0.04	8.28 ± 0.48*	7.63 ± 0.44*
Моч. к-та, мкмоль/л	257 ± 41	317 ± 38	331 ± 45	230 ± 28	251 ± 33	276 ± 36
Белок, г/л	68.7 ± 0.7	70.2 ± 1.3	66.0 ± 3.2!	71.8 ± 0.3*	68.7 ± 2.1	68.7 ± 0.8
Альбумин, г/л	44.0 ± 0.4	47.0 ± 0.7*	44.0 ± 1.1	47.2 ± 1.3	48.4 ± 1.3*	47.5 ± 0.2*
КФК, МЕ/л	153 ± 12	298 ± 132!	439 ± 106!	281 ± 110!	276 ± 75!	269 ± 93!
КФК-ММ, МЕ/л	140 ± 14	288 ± 132!	427 ± 106!	268 ± 111!	265 ± 74.9!	255 ± 93!
КФК-МВ, МЕ/л	13.5 ± 1.9	10.1 ± 0.5	12.2 ± 0.4	12.6 ± 0.8	11.0 ± 1.2	13.1 ± 0.6
ЛДГ, МЕ/л	294 ± 20	326 ± 35	304 ± 22	327 ± 15	271 ± 19	251 ± 21
ГБДГ, МЕ/л	117 ± 14	121 ± 10	122 ± 11	129 ± 6	140 ± 11	140 ± 11
Кальций, ммоль/л	2.42 ± 0.04	2.60 ± 0.01*	2.51 ± 0.05	2.53 ± 0.04	2.61 ± 0.04*	2.56 ± 0.05
Магний, ммоль/л	0.967 ± 0.054	0.96 ± 0.05(3)	0.949 ± 0.025(3)	0.94 ± 0.03(3)	0.98 ± 0.06(3)	0.890 ± 0.030
Фосфор, ммоль/л	1.17 ± 0.05	1.14 ± 0.02(3)	1.163 ± 0.046(3)	1.18 ± 0.03(3)	1.2 ± 0.07(3)	1.17 ± 0.01
Хлориды, ммоль/л	105 ± 1	103 ± 1	105 ± 1	103 ± 1	106 ± 1	106 ± 1
Железо, мкмоль/л	16.3 ± 3.7	6.09 ± 0.66!	6.92 ± 0.45	6.95 ± 1.87	8.50 ± 2.2	8.31 ± 2.40
КФ, МЕ/л	3.25 ± 0.56	3.11 ± 0.42	3.26 ± 0.59	3.16 ± 0.49	3.71 ± 0.53	3.88 ± 0.50
КФ пр., МЕ/л	1.31 ± 0.14	1.11 ± 0.07	0.942 ± 0.108	0.740 ± 0.060*	1.25 ± 0.10	1.38 ± 0.07
СРБвч, мг/л	0.354 ± 0.064	0.390 ± 0.190	0.248 ± 0.044	0.210 ± 0.010	0.430 ± 0.110	0.350 ± 0.060
ГОБТ, мкмоль/л	136 ± 37	142 ± 21	167 ± 85	88.8 ± 11.1	121 ± 14	74.0 ± 4.1
ЦС С, мг/л	1.15 ± 0.12!	1.26 ± 0.14!	1.47 ± 0.13!	1.43 ± 0.19!	1.38 ± 0.15!	1.32 ± 0.09!
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	66.9 ± 6.9!	60.8 ± 6.7!	52.5 ± 4.9!	53.6 ± 7.0!	55.2 ± 5.8!	57.3 ± 4.5!
НЭЖК, мкмоль/л	332 ± 45	730 ± 215!	588 ± 123	577 ± 96	415 ± 44	336 ± 79

Примечание: * — различие с фоном, $p < 0.05$. ! — значение показателя выходит за пределы физиологической нормы.

γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), холинэстеразы (ХЭ), глутаматдегидрогеназы (ГЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), α -амилазы и ее панкреатического изофермента (П. амил), креатинфосфокиназы (КФК) и ее сердечного изофермента КФК-МВ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), α -гидроксibuтират-дегидрогеназы (ГБДГ), панкреатического изофермента триацилглицериновой липазы (П. липаза), а также концентрацию общего белка (Белок), альбумина, глюкозы, β -гидроксibuтирата (β -ГБ), креатинина, мочевины, мочевой кислоты (Моч. к-та), цистатина С (ЦС С), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБвч), холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК), триглицеридов (ТГ), железа, кальция, магния, неорганического фосфора (фосфор), хлоридов с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы "DiaSys" (Германия). Концентрацию общего и прямого билирубина (Бил. общ. и Бил. пр.) измеряли с помощью наборов фирмы "Эко-сервис" (Россия). Активность триацилглицериновой липазы (Липаза) определяли, используя наборы фирмы "Randox" (Великобритания). Измерения производили на биохимическом автоматическом анализаторе "Targa BT 3000" ("Bioteknika Instruments", Италия). Активность мышечного изофермента креатинфосфокиназы КФК-ММ рассчитывали как разность между активностями КФК и КФК-МВ, содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ЛПВП-отношения вычисляли по формулам [8], скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Хоука через концентрацию в крови цистатина С [9].

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Kernel Release 5.5 A* (StatSoft, Inc., США). Достоверность различий между средними арифметическими в группах вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента, принимая выявленные различия значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показаны в табл. 1 и 3.

В связи с малой численностью выборок и широкими индивидуальными различиями, значения большинства показателей исследования достоверно не отличались от фоновых величин.

В группе женщин (табл. 1) в фоновом периоде наблюдалось повышение за пределы диапазона физиологической нормы (табл. 2) средних значений активности КФК, а также концентрации креатинина и цистатина С. Соответственно, величи-

на СКФ находилась на несколько сниженном уровне. Это объясняется аллостатическим следом действия физических тренировок, проходивших во время обучения экипажа работе в запланированных экспериментах.

В ходе изоляции среднее значение активности КФК, начиная с фонового периода и на протяжении всего эксперимента, превышало границу референтного интервала на 10–22%, в основном за счет мышечного изофермента КФК ММ. В периоде восстановления наблюдалась нормализация. Среднее значение активности митохондриального фермента ГЛДГ было выше физиологической нормы в диапазоне 7–256% (табл. 2). Активность основного фермента энергетического метаболизма ЛДГ в ходе эксперимента имела тенденцию к повышению внутри диапазона физиологической нормы, достоверно превысив фоновые значения на 31% к окончанию изоляции. Выше нормы, от 9% на 37 сут и до 148% на 63-и сут увеличивалось среднее значение концентрации неэстерифицированных жирных кислот, являющихся основным субстратом липолиза, как резервного пути энергосинтеза. Обнаруженные изменения отражают вероятную активацию как углеводного, так и липидного звеньев энергообмена при развитии стресс-реакции на воздействие комплекса стрессогенных факторов, ведущим из которых в данном случае являются интенсивные физические нагрузки. Для нивелирования симптомов стресса необходимо большое количество энергии, которой, в первую очередь, должны обеспечиваться мозг, сердце и мышцы. В результате активации процессов липолиза организм получает легкодоступные источники энергии. Липидные субстанции более энергоемки по сравнению с углеводными, в частности, НЭЖК обеспечивают 70% потребности в энергии сердечной мышцы и используются в качестве энергетического материала скелетной мускулатурой, печенью и почками [10].

Полученные результаты отличаются от таковых в предыдущих экспериментах с изоляцией в гермообъеме, но хорошо объяснимы, если принять во внимание длительность и интенсивность физических тренировок, а также регулярно проводимые физнагрузочные тесты. В исследованиях по спортивной медицине показано, что при интенсивных физических нагрузках в тренировочный период у профессиональных спортсменов наблюдается достоверное увеличение в крови активности биомаркеров повреждения мышечной ткани – возрастает активность КФК, ЛДГ и АСТ [11]. У тренированных спортсменов регулярные физические нагрузки вызывают развитие стресса с соответствующими метаболическими реакциями [12]. Более того, тренировки даже малой интенсивности у спортсменов-любителей являются стрессогенными и сопровождаются ста-

бильным повышением кортизола в крови [13]. Известно, что действие кортизола направлено на преодоление стрессовой ситуации. Кортизол влияет на обмен углеводов, стимулируя высвобождение в печени глюкозы из гликогена. Глюкоза необходима мышечной ткани при стрессовых ситуациях, сопровождающихся усиленной работой скелетной мускулатуры. Кортизол стимулирует высвобождение НЭЖК из жировой ткани в кровь, обеспечивая тем самым активацию энергетического обмена. При интенсивных физических нагрузках жирные кислоты начинают использоваться мышцами в качестве дополнительного источника энергии [14].

В ходе воздействия у женщин уровень креатинина имел тенденцию к снижению относительно фоновых значений, а концентрация мочевины достоверно понижалась. Можно предположить, что образующегося в мышечной ткани креатинфосфата недостаточно для удовлетворения энергетических запросов организма, поэтому креатин не подвергается дегидратированию с образованием креатинина, а полностью расходуется в реакции фосфорилирования, протекающей в митохондриях миоцитов с участием КФК. Для восполнения дефицита макроэргических соединений организм, по всей видимости, наряду с глюкозой, НЭЖК, β -гидроксипутиратом и другими углеводными и липидными субстратами начинает использовать в качестве энергетических субстанций белки, средняя концентрация которых снижается за пределы референтного диапазона в ходе эксперимента и в периоде восстановления, а также нуклеиновые кислоты [15]. Тем не менее, нельзя полностью исключить чисто алиментарной причины обнаруженных сдвигов.

Известно, что интенсивные физические нагрузки приводят к повышенному расходу организмом железа и снижают скорость клубочковой фильтрации [16]. Во все сроки обследования, за исключением фонового периода, средний уровень сывороточного железа у женщин был ниже границы нормы в диапазоне от 10 до 43%, на 120 сут изоляции различие стало статистически достоверным. Средняя концентрация основного маркера почечной функции, цистатина С, была повышена от 7 до 18%, за исключением 120-х сут изоляции. Соответственно скорость клубочковой фильтрации, которая рассчитывается по уровню цистатина С в крови, замедлялась на 6–14%.

В ходе изоляции как имитация внештатной ситуации дважды была проведена 24-часовая депривация сна. На примере липоперекисных коррелятов стресса показано, что лишение сна является достаточно сильным стрессогенным воздействием [17].

С учетом генеза обнаруженных изменений становится очевидным, что резкое повышение

активности ГЛДГ в группе женщин отражает значительное увеличение интенсивности энергосинтетических процессов в митохондриях для обеспечения энергозатрат при компенсации стрессовых воздействий.

В периоде восстановления достоверно и за верхнюю границу нормы увеличилась активность АЛТ, что можно объяснить влиянием алиментарного фактора.

Таким образом, при длительном нахождении в условиях гермообъема влияние комплекса стрессогенных факторов, ведущим из которых являются интенсивные физические нагрузки, реализуется в ярко выраженной активации скелетной мускулатуры, умеренной — миокарда, снижении функции почек и отрицательной реакции печени при сохранении ее функции, что отражается динамикой в крови маркеров перечисленных органов и тканей. При этом отсутствуют признаки изменений в функции желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, костной системы. Наблюдается активация реакций энергетического обмена за счет интенсивности энергосинтетических процессов в митохондриях, обеспечиваемых, в первую очередь, за счет субстратов липолитического происхождения. Отмечены признаки вероятного использования в качестве субстратов энергосинтеза белка и продуктов азотистого обмена, что характерно для экстремальных нагрузок скелетной мускулатуры.

Не обнаружено достоверных изменений показателей холестеринового, углеводного, нуклеинового, а также, в основном, пигментного и электролитного обмена.

У мужчин (табл. 3) метаболические реакции на комплексное стрессорное воздействие в условиях изоляции имели свои особенности. Повышение средней активности КФК относительно верхней границы нормы составляло 85–186% в ходе воздействия и не нормализовалось в периоде восстановления. Средняя активность ГЛДГ на 63 и 120 сут превышала верхний уровень нормы на 163 и 148% соответственно, но в периоде восстановления вернулась к фоновому уровню. Средняя концентрация НЭЖК на 37 сут изоляции увеличилась на 22%. Содержание бикарбоната при неизменном уровне глюкозы на 63 и 120 сут изоляции достоверно повышалось в границах физиологической нормы, отражая тенденцию к сдвигу кислотно-основного равновесия в крови.

Уровень креатинина имел тенденцию к повышению и достоверно возрастал в границах нормы на 120 сут изоляции и 14 сут периода восстановления, что отражало физиологическую реакцию организма на стресс подготовки к завершению эксперимента, стресс-реакцию реадаптации к обычным условиям и воздействию комплекса физнагрузочных проб в динамике периода вос-

становления. При этом концентрация мочевины также достоверно повысилась после завершения изоляции. Уровень белка в ходе изоляции изменялся разнонаправлено, от снижения среднего значения ниже границы физиологической нормы на 63 сут до достоверного повышения в рамках референтного интервала перед завершением воздействия. Содержание общего билирубина достоверно увеличилось в периоде с 63 сут изоляции по 7 сут восстановления, причем на 120 сут его концентрация была выше физиологической нормы. Интенсивные физические нагрузки сопровождаются гемолизом эритроцитов, что приводит к повышению уровня общего билирубина [16]. Концентрация общего белка достоверно повысилась в границах нормы на 120 сут, альбумина – на 37-е и в периоде восстановления.

Изменения холестерина обмена коснулись содержания ХС ЛПВП: его концентрация на 63 и 120 сут изоляции снизилась в границах нормы на 38 и 35% относительно фоновых значений, что, однако, не повлияло на риск атерогенеза.

В ходе эксперимента и в периоде восстановления уровень сывороточного железа имел тенденцию к примерно двукратному снижению относительно фоновых значений и стабильно находился на нижней границе нормы.

Концентрация цистатина С во все сроки обследования превышала границу нормы в диапазоне 25–60%. Диапазон снижения скорости клубочковой фильтрации почек при этом составил 16–34%.

В целом, реакции мужчин на комплекс стрессогенных воздействий при нахождении в условиях изоляции, выражались в стабильной активации скелетной мускулатуры без нормализации вплоть до 14 сут периода восстановления, активации гемолитических процессов при интенсивной мышечной деятельности, снижении функции почек, достоверном появлении неблагоприятных метаболических изменений, выходящих за рамки физиологической нормы, касающихся паренхимы печени и гепато-билиарной системы. Значения биохимических показателей, характеризующих состояние миокарда, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной и предстательной желез, костной системы, достоверно не менялись во все сроки обследования. Отмечалась активация процессов энергетического метаболизма в митохондриях, обеспечиваемая субстратами липидного происхождения. Однако в данном случае это привело к сдвигам в кислотно-щелочном составе крови, не выходящим за рамки физиологической нормы. Изменения холестерина обмена выразились в достоверном снижении внутри референтного диапазона уровня холестерина ЛПВП во второй половине изоляции, что не привело к формированию атерогенных сдвигов. Отмеча-

лись достоверные сдвиги величин показателей белкового и азотистого обмена внутри диапазона нормы, связанные с интенсивными физическими нагрузками и вероятной гемоконцентрацией. Достоверно возросли значения параметров пигментного обмена, что также было обусловлено особенностями мышечной деятельности. Отсутствуют достоверные изменения показателей водно-электролитного обмена, за исключением кальция, а также нуклеинового метаболизма.

Гендерные различия в данном эксперименте проявлялись достаточно ярко. Если активность мышечного изофермента креатинфосфокиназы у женщин повышалась на 10–22% от фонового уровня и нормализовалась при реадaptации, то у мужчин повышение составляло 85–186% без признаков нормализации вплоть до 14 сут периода восстановления. При этом повышался уровень общего билирубина, что связано с активацией гемолитических процессов при сильных физических нагрузках. В отличие от женщин, в группе мужчин достоверно повышалась концентрация бикарбоната, отражающая возможное развитие электролитного дисбаланса с дефицитом анионов. На этом фоне только в мужской группе было обнаружено достоверное снижение уровня холестерина ЛПВП. Повышение в крови цистатина С у женщин приводило к снижению скорости клубочковой фильтрации до уровня “несколько сниженный”, по международной классификации [18], в то время как у мужчин оно опускалось до градации “сильно сниженный”.

Гендерные различия в метаболических реакциях на экспериментальное воздействие являются еще одним подтверждением теории В.А. Геодакяна, согласно которой дифференциация полов рассматривается как специализация по двум главным аспектам эволюции: сохранения и изменения генетической информации как консервативную (женский пол) и оперативную (мужской) память вида. При этом более широкая норма реакции характерна именно для лиц женского пола, что придает им большую относительную стабильность в филогенезе [19].

Учитывая факт нормализации значений большинства из перечисленных биохимических показателей в ходе периода восстановления, обнаруженные сдвиги можно интерпретировать как адаптивные.

ВЫВОДЫ

1. Метаболические реакции участников эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме определялись действием комплекса стрессогенных факторов: постоянных интенсивных физических нагрузок и физнагрузочных проб, операторской деятельностью в условиях дефици-

та времени, суточной депривацией сна, имитацией внекорабельной и напланетной деятельности и характеризовались повышением активности мышечных ферментов, замедлением скорости клубочковой фильтрации почек, обусловленным повышением концентрации в крови цистатина С, активацией липолиза, понижением уровня сывороточного железа, разнонаправленными изменениями белкового и азотистого обмена, связанными с полом обследуемых. Отсутствовали достоверные изменения показателей, характеризующих состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной и предстательной (у мужчин) желез, костной системы. Достоверных изменений показателей нуклеинового и, в основном, водно-электролитного обмена не отмечалось.

2. Гендерные различия между группами обследуемых заключались в большей выраженности и длительности обнаруженных метаболических изменений у мужчин по сравнению с женщинами. Компенсация стрессогенных воздействий у мужчин обеспечивалась активацией реакций большего количества звеньев обмена веществ.

3. Обнаруженные сдвиги можно интерпретировать как адаптивные.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, одобрены комиссией по биомедицинской этике Институтом медико-биологических проблем РАН (Москва), протокол № 501 от 18.02.2019 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. Работа финансировалась за счет темы РАН № 65.1 и контракта № TXS0146584 от 03.09.2018 г. с *Wylelaboratories* (США).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов В.М. Энергетический обмен человека в процессе 90-суточного пребывания в гермокамере // Актуальные проблемы космической медицины. 1977. Т. 2. С. 6.
2. Маркин А.А., Журавлева О.А., Моруков Б.В. и др. Гомеостатические реакции организма человека при воздействии условий 105-суточной изоляции // *Авиакосм. и экол.мед.* 2010. Т. 44. № 4. С. 31. *Markin A.A., Zhuravleva O.A., Morukov B.V. et al.* [Homeostatic reactions of the human body when exposed to conditions of 105-day isolation] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2010. V. 44. № 4. P. 31.
3. Маркин А.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С. и др. Метаболические реакции женского организма при кратковременной изоляции в гермообъеме // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 3. С. 85. *Markin A.A., Zhuravleva O.A., Kuzichkin D.S. et al.* Metabolic reactions of the female body during short-term isolation in the hermetic volume // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 3. P. 304.
4. Маркина Е.А., Ильченко Е.В., Кузичкин Д.С. и др. Показатели холестерина обмена у испытуемых при кратковременной изоляции в гермообъеме // *Международный научно-исследовательский журнал.* 2018. № 4. С. 77.
5. Маркин А.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С. и др. Исследование метаболических реакций у испытуемых в эксперименте с кратковременной изоляцией в гермообъеме // *Технологии живых систем.* 2019. Т. 16. № 2. С. 44.
6. Kraft N.O., Lyons T.J., Binder H. Group dynamics and catecholamines during long-duration confinement in an isolated environment // *Aviat. Space Envir. Med.* 2003. V. 74. № 3. P. 266.
7. Газенко О.Г., Егоров А.Д. Гомеостатическая регуляция и адаптация в длительных космических полетах / *Физиологические проблемы адаптации.* Тарту, 1984. С. 19.
8. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
9. Hoek F.J., Kempermann F.W., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18. P. 2024.
10. Журавлева Т.В., Ничипорук И.А., Бубеев Ю.А. и др. Психологические и метаболические особенности адаптации участников 17-суточного эксперимента "Сириус" к условиям изоляции в гермообъекте // *Авиакосм. и экол.мед.* 2018. Т. 52. № 6. С. 37. *Zhuravleva T.V., Nichiporuk I.A., Bubeev Yu.A. et al.* Psychological and Metabolic Changes in the Adaption of the Sirius 17-Day Experiment Participants to the Conditions of Isolation in a Confined Environment // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 7. P. 740.
11. Marin D.P., Bolin A.P., Campoio T.R. et al. Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: implications for sport training monitoring // *Int. Immunopharmacol.* 2013. V. 17. № 2. P. 462.
12. Lonneke M., Janssen Duijghuijsen, Keijer J., Mensink M. et al. Adaptation of exercise-induced stress in well-trained healthy young men // *Exp. Physiol.* 2017. V. 102. № 1. P. 86.
13. Anderson T., Lane A.R., Hackney A.C. The Cortisol Awakening Response: Association With Training Load in Endurance Runners // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2018. V. 13. № 9. P. 1158.
14. Рахманов Р.С., Трошин В.В., Блинова Т.В. и др. Оценка состояния оксидативного стресса при эмоциональных и физических нагрузках // *Жизнь без опасностей.* 2014. № 2. С. 50.

15. Журавлева О.А., Маркин А.А., Колотева М.И., Логинов В.И. Особенности метаболизма космонавтов после баллистического спуска с околоземной орбиты // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 94. Zhuravleva O.A., Markin A.A., Koloteva M.I., Loginov V.I. Metabolic features of cosmonauts after ballistic descent from the earth orbit // Human Physiology. 2017. V. 43. № 5. P. 569.
16. Анисимов Е.А., Чадина А.Б., Жолинский А.В. и др. Особенности биохимических показателей крови у высококвалифицированных спортсменов // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. № 3. С. 160.
17. Jówko E., Róžański P., Tomczak A. Effects of a 36-h Survival Training with Sleep Deprivation on Oxidative Stress and Muscle Damage Biomarkers in Young Healthy Men // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018. V. 15. № 10. P. 2066.
18. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health // Am. J. Kidney Dis. 2014. V. 63. № 5. P. 820.
19. Геодакян В.А. Эволюционная теория пола // Природа. 1991. № 8. С. 60.

Study of Metabolic Reactions in Experiment Participants with 4-month Isolation in Hermo Volume in the Background of Stress Impact

A. A. Markin^{a, *}, O. A. Zhuravleva^a, D. S. Kuzichkin^a, L. V. Vostrikova^a, I. V. Zabolotskaya^a,
V. I. Loginov^a, T. A. Smirnova^a

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

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

In the dynamics of the international experiment with 120-day isolation in the hermetic volume “SIRIUS 19”, a crew of six people of both sexes aged from 27 to 46 years was examined. The subjects were divided into two groups of three people based on gender. In addition to the impact of the pressurized volume factors, the participants were exposed to a complex of stress factors – constant intense physical exertion and exercise tests, twice during the experiment – 24-hour sleep deprivation, imitation of extravehicular and on-planetary activities. In the blood of the volunteers, the values of 42 biochemical parameters were determined, reflecting the state of the main links of metabolism, as well as internal organs and tissues. It was found that metabolic reactions of the participants in the experiment with 120-day isolation in a pressurized volume, in contrast to previous similar experiments, were determined by the constant stress-generating effect of high-intensity preventive physical exertion and were characterized by an increase in the activity of muscle enzymes, activation of lipolysis, a decrease in the level of serum iron and a slowdown in the rate glomerular filtration of the kidneys due to an increase in the concentration of cystatin C in the blood. Gender differences between groups consisted in a greater manifestation of the detected changes in men compared with women. The detected shifts can be interpreted as adaptive.

Keywords: space medicine, isolation in the hermetic volume, metabolism.

УДК 612.21

АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

© 2021 г. М. О. Сегизбаева¹, *, Н. П. Александрова¹

¹ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: segizbaevamo@infran.ru

Поступила в редакцию 24.02.2021 г.

После доработки 23.03.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Проведено комплексное исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и максимального инспираторного (*MIP*) и экспираторного давления (*MEP*) у спортсменов, тренирующих выносливость или силу. Обследовано 36 спортсменов, занимающихся плаванием ($n = 12$), игровыми видами спорта ($n = 12$) и борьбой ($n = 12$). Контрольную группу составили 14 сопоставимых по возрасту, полу и антропометрическим параметрам мужчин, не имеющих специальной физической подготовки. Наиболее выраженное превышение значений *MIP* и *MEP*, отражающих суммарную силу сокращений мышц вдоха или выдоха, а также динамических показателей функции внешнего дыхания наблюдалось у спортсменов-пловцов — они значительно превосходили как должные величины, так и результаты контрольной группы. Между максимальной силой дыхательных мышц и максимальной произвольной вентиляцией легких показана тесная корреляционная зависимость как в контрольной группе ($r = 0.86$ и $r = 0.81$ для *MIP* и *MEP* соответственно ($p < 0.01$)), так и в группе спортсменов-борцов ($r = 0.87$ ($p < 0.01$) и $r = 0.66$ ($p < 0.05$)). Слабая зависимость выявлена в группе представителей игровых видов спорта, а в группе пловцов эта зависимость была совершенно незначительной и не достоверной. Эти данные позволяют заключить, что динамические нагрузки у спортсменов, тренирующих выносливость и статические нагрузки у спортсменов, тренирующих силу, вызывают различные адаптационные изменения в системе внешнего дыхания. Наиболее выраженные изменения и повышение функциональных резервов в респираторной системе наблюдаются у спортсменов, тренирующих выносливость, в особенности у пловцов. Минимальные изменения наблюдаются у спортсменов, занимающихся разными видами борьбы. В связи с этим эффективность специфической тренировки дыхательных мышц будет выше у представителей силовых и игровых видов спорта по сравнению с атлетами, занимающимися плаванием.

Ключевые слова: спирометрия, дыхательные мышцы, максимальное инспираторное давление, максимальное экспираторное давление, максимальная произвольная вентиляция легких, плавание, борьба, игровые виды спорта.

DOI: 10.31857/S0131164621050106

В процессе регулярных физических нагрузок у спортсменов развиваются адаптивные изменения со стороны сердечно-сосудистой и скелетно-мышечной систем, которые активно вовлечены в процесс спортивной тренировки, и эти изменения достаточно подробно изучены [1]. В тоже время, адаптация системы внешнего дыхания спортсменов исследована недостаточно, и практически отсутствуют данные, оценивающие силу дыхательных мышц и ее связь с показателями функции внешнего дыхания, особенно в отношении спортсменов различных специализаций и разного уровня мастерства. Традиционно считалось, что система дыхания здорового человека обладает значительным функциональным резервом и не является определяющим фактором в ограничении максимальной работоспособности спортс-

мена. Действительно, потенциальные возможности моторного и бронхо-легочного компонентов респираторной системы человека значительно превышают потребности для обеспечения адекватного газообмена в покое и имеют существенный “запас прочности” для поддержания высоких уровней альвеолярной вентиляции легких при интенсивных физических нагрузках в соответствии с метаболическими запросами [2]. Тем не менее, многочисленные современные исследования убедительно доказали, что система дыхания спортсменов, а именно ее моторный компонент, может стать лимитирующим звеном в достижении максимального спортивного результата при высокоинтенсивных и длительных мышечных нагрузках [3–5]. В условиях “рабочего гиперпноэ” значительно возрастает нагрузка на дыха-

МЕТОДИКА

тельные мышцы спортсмена, увеличивается работа дыхания по преодолению эластического и резистивного (аэродинамического) сопротивления дыханию, многократно возрастает усилие респираторных мышц, необходимое для создания и обеспечения высоких скоростей воздушных потоков в дыхательных путях. Длительная работа респираторной мускулатуры в столь напряженных режимах, вызывает развитие ее утомления, снижение сократительной способности и, в конечном итоге, способствует ограничению предельной работоспособности спортсмена [6, 7]. Основным механизмом, лежащем в основе ограничения переносимости физической нагрузки тяжелой интенсивности, является метаборефлекс дыхательных мышц [4, 8, 9]. Триггером для его активации является развитие утомления респираторной мускулатуры, в результате чего возникает симпатически опосредованная вазоконстрикция активно работающих мышц конечностей и перераспределение кровотока в пользу мышц дыхательных, требующих увеличенного кислородного обеспечения. Такое перераспределение кровотока и ограничение энергоснабжения сокращающихся локомоторных мышц усиливает их утомление и интенсифицирует тягостное ощущение усилия, тем самым способствуя отказу от продолжения работы.

Регулярные спортивные тренировки определенно должны способствовать улучшению и развитию дыхательной функции. Тем не менее, некоторые исследования показали отсутствие адаптационных изменений функции внешнего дыхания у спортсменов [10, 11]. Влияние специфики тренировки спортсменов различных видов спорта на функцию внешнего дыхания изучено в немногочисленных работах [11–14]. А степень влияния спортивных нагрузок на функцию внешнего дыхания и силу дыхательных мышц исследована совершенно недостаточно, особенно в отношении специфики различных видов спорта. При выполнении форсированных дыхательных маневров для измерения объемно-скоростных показателей активно вовлекаются все основные и вспомогательные инспираторные и экспираторные мышцы, резко изменяя перепады внутригрудного давления [15]. Поэтому для наиболее полного и объективного анализа влияния разных видов тренировки на функцию внешнего дыхания спортсменов необходимо учитывать также и индивидуальные значения максимальной силы инспираторных и экспираторных мышц.

Целью настоящей работы явилось исследование особенностей адаптации системы внешнего дыхания и сравнительная оценка максимальной силы сокращений респираторных мышц у спортсменов, тренирующих силу (разные виды борьбы) и выносливость (плавание и командные игровые виды спорта).

В исследовании принимали участие 36 молодых мужчин-спортсменов. Участники были разделены на 3 группы по 12 чел. в соответствии с их спортивной специализацией. В группы спортсменов, тренирующих выносливость, вошли пловцы и представители игровых видов спорта (волейбол, баскетбол, футбол, хоккей), в группу спортсменов, тренирующих силу – представители разных видов борьбы (самбо, дзю-до, вольная борьба, армейский рукопашный бой, армреслинг). Все спортсмены имели квалификационные категории от 1 спортивного разряда до мастера спорта. В контрольную группу вошли 14 физически активных молодых мужчин – студентов ВУЗа, не имеющих специальной спортивной подготовки. Все обследуемые не имели бронхо-легочных, сердечно-сосудистых и нейро-мышечных заболеваний и не были подвержены острым респираторным вирусным инфекциям в течение предшествующих 2 мес. Для того, чтобы стандартизировать получаемые результаты, все приглашенные к участию в исследовании были одной возрастной категории, имели сходные антропометрические данные, вели однотипный образ жизни и получали одинаковое питание (табл. 1). Все обследуемые не имели табачной зависимости и на момент проведения исследования не принимали каких-либо фармацевтических препаратов. Всем участникам исследования была проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометра *MicroLoop (Fusion Care, Великобритания)* с использованием индивидуальных антибактериальных одноразовых фильтров (*Fusion-Care, Великобритания*). Измерения проводили в соответствии с рекомендациями *ATS/ERS* [16]. Определяли функциональную жизненную емкость легких (*FVC*), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (*FEV₁*), пиковую скорость выдоха (*PEF*), пиковую скорость вдоха (*PIF*), а также измеряли максимальную произвольную вентиляцию легких (*MVV*). Эти параметры зависят от функциональных возможностей респираторной мускулатуры, что позволяет косвенно оценить ее функциональный резерв.

Силу сокращений дыхательных мышц оценивали по величине ротового давления, генерируемого во время максимальных произвольных инспираторных (*MIP*) или экспираторных усилий (*MEP*) при перекрытых воздухоносных путях. Поскольку при выполнении таких маневров не происходит изменения легочного объема, величина измеряемого давления не зависит от свойств легких и отражает исключительно суммарную силу сокращений всех мышц, участвующих в акте вдоха или выдоха. Маневр выполнялся от уровня остаточного объема легких для измерения максимального инспираторного давления (*MIP*) и от

Таблица 1. Антропометрические характеристики спортсменов и контрольной группы участников

Параметры	Контроль ($n = 14$)	Пловцы ($n = 12$)	Игровики ($n = 12$)	Борцы ($n = 12$)
Возраст, л.	19.6 ± 0.59 (18.9–20.6)	19.3 ± 0.45 (19.2–20.2)	19.5 ± 0.52 (18.9–20.1)	19.8 ± 0.62 (19.4–20.8)
Рост, см	181.29 ± 3.29 (172–194)	182.15 ± 5.60 (169–194)	180.58 ± 6.33 (173–194)	176.92 ± 7.40 (165–187)
Вес, кг	73.07 ± 10.43 (60–102)	76.69 ± 6.19 (64–85)	75.58 ± 6.47 (64–90)	76.17 ± 7.33 (65–88)
<i>BMI</i>	22.22 ± 2.28 (19.7–28)	23.08 ± 0.93 (21.5–24.7)	23.13 ± 0.97 (20.7–24.5)	24.03 ± 1.97 (20–28.4)

Примечание: данные представлены в виде среднее ± *SD*, в скобках указан разброс данных в группе обследуемых. *BMI* – индекс массы тела.

уровня общей емкости легких для измерения максимального экспираторного давления (*MEP*). Измерения *MIP* и *MEP* проводили с помощью портативного прибора *RPM (FusionCare, Великобритания)* в соответствии с рекомендациями по тестированию дыхательных мышц, разработанными совместно с Американским Торакальным и Европейским Респираторным Обществами (*ATS/ERS*) в 2002 г. [17]. В соответствии с этими рекомендациями максимальное давление регистрируется в самом начале маневра и должно поддерживаться, по крайней мере, 1 с (плато давления) в 3–4-секундном усилии. Использовали мягкие латексные загубники, соединенные с одноразовыми антибактериальными фильтрами от производителя оборудования (*FusionCare, Великобритания*). Именно такие загубники плотно облегают ротовую полость и предотвращают даже минимальную утечку воздуха при выполнении форсированных инспираторных и экспираторных маневров [18, 19]. Измерения производили не менее 5 раз с перерывами в 1 мин, в расчет принимали максимальное из достигнутых величин *MIP* и *MEP*.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ *Microsoft Excel* и *Statistica 7.0* для *Windows*. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение $m \pm SD$ с указанием диапазона минимально-максимальных значений. Тест Колмогорова-Смирнова использовали для оценки нормальности распределения данных. Уровень значимости $p > 0.2$ указывал на нормальное распределение данных. При сравнении межгрупповых различий показателей использовали *t*-критерий Стьюдента. Степень корреляционной связи между силой дыхательных мышц и максимальной произвольной вентиляцией легких оценивали по значениям коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антропометрические характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Все участники были одной возрастной категории и не имели значимых различий в антропометрических параметрах. Табл. 2 демонстрирует средние фоновые данные показателей функции внешнего дыхания и значения максимального инспираторного и экспираторного давления у спортсменов-пловцов, борцов, представителей игровых видов спорта и контрольной группы. Максимальная сила инспираторных и экспираторных мышц была значимо выше контроля во всех группах спортсменов, причем наибольшие значения *MIP* и *MEP* были отмечены в группе пловцов и достигали 164.9 и 175.7 см H_2O соответственно, что на 44 и 50% выше контроля ($p < 0.001$). Значения всех исследованных показателей функции внешнего дыхания у пловцов также превосходили как должные величины, рассчитанные с учетом возраста, роста и веса, так и результаты других групп спортсменов и контрольной группы (табл. 2). Важно отметить, что средняя величина *MVV* в группе пловцов достигала 193 л/мин, что составляло 125.1% от должной величины, и была значительно выше по сравнению с другими группами спортсменов и контролем. Представители игровых видов спорта, специфика тренировки которых также направлена на развитие выносливости, показали не столь высокие, как у пловцов, значения силы дыхательных мышц и динамические параметры функции внешнего дыхания, но их величины также превышали как показания контрольной группы ($p < 0.05$), так и группы спортсменов-борцов, хотя это превышение не было статистически значимым (табл. 2). На рис. 1 и 2 представлены корреляционные зависимости величины максимальной произвольной вентиляции легких от значений максимального инспираторного и экспираторного ротового давления. Результаты показывают тесную корреляционную зависимость этих показателей как в контрольной

Таблица 2. Максимальное инспираторное и экспираторное давление и динамические показатели функции внешнего дыхания спортсменов и контрольной группы испытуемых

Параметры	Контроль	Пловцы	Игровики	Борцы
<i>MIP</i> , см H ₂ O	114.57 ± 24.12 (60–142)	164.92 ± 18.48 ^{**} , # (140–216)	140.0 ± 19.55* (118–183)	129.33 ± 23.95* (90–168)
<i>MEP</i> , см H ₂ O	116.79 ± 24.53 (68–150)	175.69 ± 29.55 ^{**} , # (140–252)	149.85 ± 35.78* (116–226)	134.25 ± 31.21* (74–198)
<i>FVC</i> , л.	4.69 ± 0.64 (4.06–5.97)	5.79 ± 0.66 [*] , # (4.71–7.39)	5.44 ± 0.59* (4.63–6.66)	5.05 ± 0.76 (3.91–6.3)
% долж.	98.1 ± 8.49 (86–107)	113.54 ± 11.76 [*] , # (88–136)	104.4 ± 9.38* (86–121)	100.67 ± 9.10 (84–114)
<i>FEV</i> ₁ , л.	4.21 ± 0.67 (3.48–5.18)	4.94 ± 0.52 [*] , # (4.31–6.31)	4.8 ± 0.48* (3.77–5.61)	4.45 ± 0.55 (3.57–5.35)
%, долж.	96.43 ± 10.43 (82–115)	115 ± 12.35 [*] , # (90–138)	108.75 ± 6.95* (87–117)	102.83 ± 7.89 (92–115)
<i>PEF</i> , л/с	8.62 ± 1.50 (6.53–9.76)	10.18 ± 0.93 [*] , # (8.16–11.33)	9.32 ± 1.00* (7.63–10.7)	9.14 ± 1.01 (6.92–10.44)
% долж.	86.12 ± 0.78 (69–98)	106.38 ± 9.48 [*] , # (88–112)	102.7 ± 23.45* (78–108)	101.83 ± 9.93 (82–110)
<i>PIF</i> , л/с	6.69 ± 1.38 (3.78–9.03)	7.94 ± 1.63 [#] (5.49–10.22)	6.86 ± 1.48 (4.06–9.26)	6.76 ± 1.28 (4.25–8.87)
<i>MVV</i> , л/мин	151.01 ± 20.34 (99–174)	193.15 ± 12.18 ^{**} , ## (182–225)	169.75 ± 16.61* (136–202)	156.53 ± 16.36 (131–175)
% долж.	100.02 ± 21.51 (78–110)	125.08 ± 21.24 ^{**} , ## (93–141)	109.5 ± 14.49* (89–120)	103.75 ± 24.64 (88–140)

Примечание: данные представлены в виде среднее ± SD, в скобках указан разброс данных в группе обследуемых. *MIP* – максимальное инспираторное давление; *MEP* – максимальное экспираторное давление; *FVC* – форсированная жизненная емкость легких; *FEV*₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; *PEF* – пиковая скорость выдоха; *PIF* – пиковая скорость вдоха; *MVL* – максимальная произвольная вентиляция легких; % долж. – процент от должных значений. * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ относительно контроля; # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$ относительно группы борцов.

группе ($r = 0.86$ и $r = 0.81$ для *MIP* и *MEP* соответственно ($p < 0.01$)), так и в группе спортсменов-борцов ($r = 0.87$ ($p < 0.01$) и $r = 0.66$ ($p < 0.05$)). Слабая зависимость выявлена в группе представителей игровых видов спорта, а в группе пловцов эта зависимость была совершенно незначительной и не достоверной.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные подтверждают, что показатели функции внешнего дыхания и максимальная сила сокращения дыхательных мышц спортсменов, тренирующих выносливость, существенно выше, чем в общей популяции мужчин соответствующего возраста и антропометрических параметров. Причем наибольшие отличия относительно контроля отмечены у пловцов, в меньшей

степени – у представителей спортивных командных игр. Действительно, специфика подготовки спортсменов, тренирующих выносливость, направлена на повышение аэробных возможностей организма, которые обеспечивает кардио-респираторная система. “Рабочее гиперпноэ” также является важнейшим механизмом тренировки, в первую очередь, дыхательной мускулатуры, а кроме того, способствует морфо-функциональным адаптивным изменениям в системе внешнего дыхания, обеспечивая улучшение показателей ее функции. Вероятно, хорошо развитые и мощные дыхательные мышцы атлетов вносят вклад в обеспечение высоких значений динамических показателей функции внешнего дыхания, особенно *MVV*, которые значительно превышают должные величины, что согласуется с ранее полученными данными [20]. Вполне логично, что

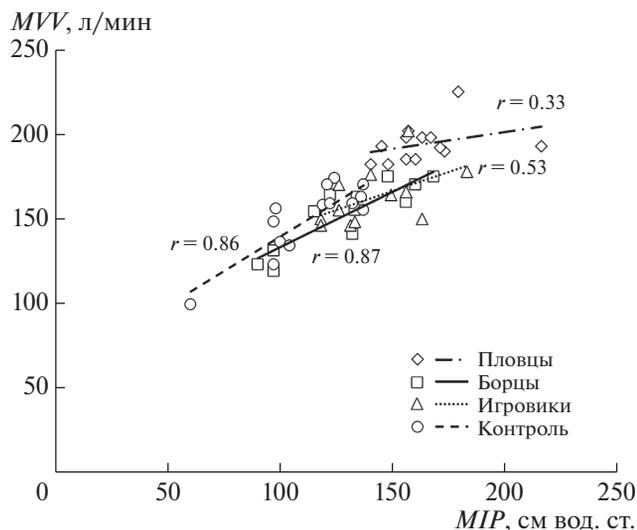


Рис. 1. Корреляционная зависимость между максимальным инспираторным давлением (MIP) и максимальной произвольной вентиляцией легких (MVV) у спортсменов, занимающихся плаванием, командными игровыми видами спорта, разными видами борьбы и контрольной группы.

Ромбы и штриховая линия тренда — пловцы; треугольники и пунктирно-штриховая линия тренда — игроки; квадраты и пунктирная линия тренда — борцы; кружки и прямая линия тренда — контроль. Коэффициенты корреляции указаны рядом с линией тренда.

наиболее высокие показатели ФВД демонстрируют спортсмены, занимающиеся водными видами спорта — плаванием и водным поло [21–26]. Специфика тренировки пловцов обеспечивает дополнительную нагрузку на дыхательную мускулатуру при преодолении гидростатического давления во время вдоха, а также выдоха с повышенным резистивным сопротивлением дыханию. Такая тренировка способствует повышению максимальной силы сокращений как основных дыхательных, так и вспомогательных мышц, обеспечивающих движения грудной клетки, а также улучшает ее подвижность, изменяет геометрию, увеличивает эластичность и растяжимость легких [24, 27]. Вследствие этого, именно у спортсменов водных видов спорта в процессе регулярных тренировок развиваются наиболее выраженные адаптивные изменения системы дыхания, которые обеспечивают значительное повышение максимальной силы респираторных мышц и показателей ФВД. Очевидно, что функциональные резервы спортсмена имеют определенные пределы и ограничены индивидуальными физиологическими и физическими возможностями. Отсутствие существенной корреляции между максимальной силой респираторной мускулатуры и значениями достигнутой MVV (рис. 1 и 2), позволяет предположить, что функциональные ресур-

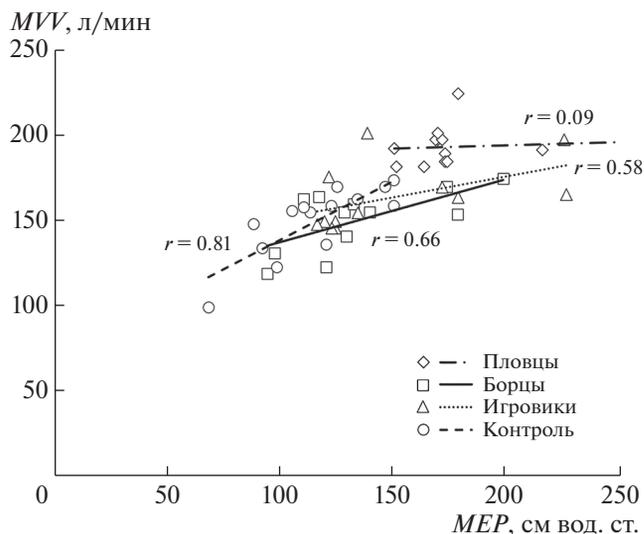


Рис. 2. Корреляционная зависимость между максимальным экспираторным давлением (MEP) и максимальной произвольной вентиляцией легких (MVV) у спортсменов, занимающихся плаванием, командными игровыми видами спорта, разными видами борьбы и контрольной группы.

Обозначения см. рис. 1.

сы спортсменов-пловцов высокой квалификации близки к их потенциальным предельным возможностям, а дальнейшая таргетированная тренировка дыхательных мышц не приведет к значимому повышению их силы и выносливости. Сходные результаты были показаны также в исследовании *T.D. Mickleborough et al.*, в котором авторы не обнаружили существенной разницы в улучшении функции дыхательных мышц в группах спортсменов-пловцов высокой квалификации, тренирующихся в интенсивном режиме с дополнительной специальной тренировкой дыхательных мышц или без нее [28]. Также было продемонстрировано, что спортсмены-пловцы с высоким уровнем подготовки действительно достигают максимальных значений силы дыхательных мышц, а дальнейшая их тренировка не приводит к ее повышению [29]. В то же время есть данные о повышении силы дыхательных мышц и улучшении выносливости у пловцов с более низкой квалификацией [30], у юных спортсменов подводного плавания после курса их специфической тренировки [31], а также у параспортсменов-пловцов [27]. Вполне возможно, что наиболее выраженный позитивный эффект от сочетания спортивных тренировок и специфической тренировки дыхательной мускулатуры может быть достигнут при подготовке спортсменов юного возраста, в период интенсивного роста, но это требует проведения дополнительных исследований. В любом случае, при включении курсов тренировки дыхательных мышц в планы подготовки спортсмена всегда

следует учитывать его исходные данные и уровень спортивного мастерства. Как показывают результаты проведенного исследования и литературные данные, дополнительная специальная тренировка дыхательных мышц у спортсменов, занимающихся водными видами спорта, не будет столь эффективной для увеличения MVV , как косвенного критерия оценки функциональных возможностей дыхательных мышц, по сравнению со спортсменами, тренирующими силу, представителями игровых видов спорта, а также физически активными людьми без специальной физической подготовки.

Результаты проведенного исследования показали, что у спортсменов, занимающихся силовыми и игровыми командными видами спорта, адаптационные изменения функции дыхания выражены в меньшей степени, чем у пловцов. Самые слабые изменения наблюдаются в группе борцов. Вероятно, что специфика тренировки спортсменов, занимающихся разными видами борьбы, направлена на развитие мышечной силы и не оказывает столь выраженного эффекта на адаптивные изменения в системе внешнего дыхания. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными об отсутствии существенных различий показателей ФВД у спортсменов, занимающихся тяжелой атлетикой, по сравнению с контрольной группой испытуемых [11]. Следует обратить внимание, что сила дыхательных мышц у борцов была меньше, чем у других групп спортсменов, тренирующих выносливость. Соответственно величины MVV у представителей разных видов борьбы также оказались наименьшими среди всех групп спортсменов и достоверно не отличались от контрольной группы (табл. 2). Причем при анализе корреляционной зависимости между силой дыхательных мышц и MVV была продемонстрирована тесная достоверная связь именно в контрольной группе испытуемых и группе спортсменов, занимающихся разными видами борьбы (рис. 1 и 2). Эти данные позволяют предположить, что у спортсменов борцов, как и у контрольной группы испытуемых, сохраняются потенциальные резервные возможности для повышения как силы дыхательной мускулатуры, так и для улучшения динамических показателей ФВД. Дополнительная специальная тренировка дыхательной мускулатуры будет наиболее эффективна и полезна для спортсменов — представителей разных видов борьбы, а также игровых видов спорта, для повышения ее силы и выносливости. Соответственно, эффективность такой тренировки у спортсменов-пловцов высокой квалификации по всей вероятности будет низкой в связи с достижением определенных функциональных пределов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования позволяют заключить, что у спортсменов, тренирующих выносливость, динамические показатели функции внешнего дыхания значительно выше, чем у спортсменов, тренирующих силу, а также у представителей общей популяции соответствующего пола и возраста. Анализ полученных результатов и литературных данных дает основания сделать вывод, что непроизвольная тренировка дыхательной мускулатуры в процессе специфической тренировки пловцов в водной среде оказывает позитивный эффект на динамические показатели функции внешнего дыхания и силовые характеристики дыхательных мышц, обеспечивая достижение высоких значений и приближая их к максимально возможным. Улучшение функции дыхательных мышц будет способствовать повышению общей выносливости и максимальной работоспособности спортсмена, обеспечивая замедление развития их утомления и проявления метаболического рефлекса, при выполнении интенсивных и длительных мышечных нагрузок [20, 32–34].

У спортсменов, занимающихся разными видами борьбы и игровыми видами спорта, наблюдаются гораздо менее выраженные изменения функциональных резервов респираторной системы, чем у пловцов. Наличие тесной корреляционной зависимости между значениями максимальной ин- и экспираторного давления и максимальной произвольной вентиляции легких в группах спортсменов-борцов, представителей игровых видов спорта и активных молодых людей без специальной физической подготовки указывает на существование потенциального резерва для повышения как силы респираторной мускулатуры, так и роста динамических показателей функции внешнего дыхания. В связи с этим можно предполагать, что эффективность тренировки дыхательных мышц будет выше у представителей силовых и игровых видов спорта по сравнению с атлетами, занимающимися плаванием. При разработке планов подготовки спортсменов высокой квалификации целесообразно дифференцировать спортсменов на этапе скрининга, определять MIP/MER и оценивать потенциальный полезный эффект от включения тренировки дыхательных мышц в программы общей тренировки спортсменов.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института физиологии имени И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное пись-

менное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McKenzie D.C.* Respiratory physiology: Adaptations to high-level exercise // *Br. J. Sports Med.* 2012. V. 46. № 6. P. 381.
2. *Romer L.M., Polkey M.I.* Exercise-induced Respiratory Muscle Fatigue: Implications for Performance // *J. Appl. Physiol.* 2008. V. 104. № 3. P. 879.
3. *Johnson B.D., Babcock M.A., Suman O.E., Dempsey J.A.* Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans // *J. Physiol.* 1993. V. 460. P. 385.
4. *Romer L., Dempsey J.* Legs play out for the cost of breathing! // *Physiol. News.* 2006. V. 65. P. 25.
5. *Segizbaeva M.O., Donina Zh.A., Timofeev N.N. et al.* EMG Analysis of Human Inspiratory Muscle Resistance to Fatigue During Exercise // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. V. 788. P. 197.
6. *Johnson B.D., Aaron E.A., Babcock M.A., Dempsey J.A.* Respiratory muscle fatigue during exercise: implications for performance // *Med. Sci. Sport Exerc.* 1996. V. 28. № 9. P. 1129.
7. *Wells G.D., Norris S.R.* Assessment of Physiological Capacities of Elite Athletes & Respiratory Limitations to Exercise Performance // *Pediatr. Respir. Rev.* 2009. V. 10. № 3. P. 91.
8. *Janssens L., Brumagne S., McConnell A.K. et al.* The assessment of inspiratory muscle fatigue in healthy individuals: a systematic review // *Respir. Med.* 2013. V. 107. № 3. P. 331.
9. *Wüthrich T.U., Notter D.A., Spengler C.M.* Effect of Inspiratory Muscle Fatigue on Exercise Performance Taking Into Account the Fatigue-Induced Excess Respiratory Drive // *Exp. Physiol.* 2013. V. 98. № 12. P. 1705.
10. *Amann M.* Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans // *Exp. Physiol.* 2012. V. 97. № 3. P. 311.
11. *Brown P.I., Venables H.K., Liu H. et al.* Ventilatory muscle strength, diaphragm thickness and pulmonary function in world-class powerlifters // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013. V. 113. № 11. P. 2849.
12. *Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Паукова Т.Л.* Функция внешнего дыхания у спортсменов, занимающихся лыжными гонками и конькобежным спортом // *Пульмонология.* 2019. Т. 29. № 1. С. 62.
13. *Durmic T., Lazovic B., Djelic M. et al.* Sport-specific influences on respiratory patterns in elite athletes // *J. Bras Pneumol.* 2015. V. 41. № 6. P. 516.
14. *Durmic T., Lazovic Popovic B., Zlatkovic Svenda M. et al.* The training type influence on male elite athletes' ventilatory function // *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017. V. 3. № 1. P. e000240.
15. *Tiller N.B., Simpson A.J.* Effect of spirometry on intrathoracic pressures // *BMC Res. Notes.* 2018. V. 11. № 1. P. 110.
16. *Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al.* General Considerations for Lung Function Testing // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. № 1. P. 153.
17. American Thoracic Society/European Respiratory Society / ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 166. № 4. P. 518.
18. *Troosters T., Gosselink R., Decramer M.* Respiratory muscle assessment / Lung function testing (European respiratory monograph) // Eds. Gosselink R., Stam H. Wakefield/Sheffield: European Respiratory Society J. Ltd., 2005. V. 31. P. 57.
19. *Сегизбаева М.О., Александрова Н.П.* Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 2. С. 115.
20. *Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P.* Assessment of the Functional State of Respiratory Muscles: Methodological Aspects and Data Interpretation // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 2. P. 213.
21. *HajGhanbari B., Yamabayashi C., Buna T.R. et al.* Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses // *J. Strength Cond. Res.* 2013. V. 27. № 6. P. 1643.
22. *Doherty M., Dimitriou L.* Comparison of lung volume in Greek swimmers, land based athletes, and sedentary controls using allometric scaling // *Br. J. Sports Med.* 1997. V. 31. № 4. P. 337.
23. *Cordain L., Stager J.* Pulmonary structure and function in swimmers // *Sports Med.* 1988. V. 6. № 5. P. 271.
24. *Lazovic-Popovic B., Zlatkovic-Svenda M., Durmic T. et al.* Superior lung capacity in swimmers: Some questions, more answers! // *Rev. Port. Pneumol* 2016. V. 22. № 3. P. 151.
25. *Sable M., Vaidya S.M., Sable S.S.* Comparative study of lung functions in swimmers and runners // *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 2012. V. 56. № 1. P. 100.
26. *Clanton T., Dixon G.F., Drake J., Gadek J.E.* Effects of swim training on lung volumes and inspiratory muscle conditioning // *J. Appl. Physiol.* 1987. V. 62. № 1. P. 39.
27. *Rong C., Bei H., Yun M. et al.* Lung function and cytokine levels in professional athletes // *J. Asthma.* 2008. V. 45. № 4. P. 343.
28. *Okrzymowska P., Kurzaj M., Seidel W., Rozek-Piechura K.* Eight weeks of inspiratory muscle training improves pulmonary function in disabled swimmers – a randomized trial // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. V. 16. № 10. P. 1747.
29. *Mickleborough T.D., Stager J.M., Chatham K. et al.* Pulmonary adaptations to Swim and Inspiratory Muscle Training // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008. V. 103. № 6. P. 635.
30. *Klusiewicz K.* Characteristics of the inspiratory muscle strength in the well-trained male and female athletes // *Biol. Sport.* 2008. V. 25. № 1. P. 13.

30. *Shei R.J., Lindley M., Chatham K., Mickleborough T.D.* Effect of flow-resistive inspiratory loading on pulmonary and respiratory muscle function in sub-elite swimmers // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2016. V. 56. № 4. P. 392.
31. *Vašíčková J., Neumannová K., Svozil Z.* The Effect of Respiratory Muscle Training on Fin-Swimmers' Performance // *J. Sports Sci. Med.* 2017. V. 16. № 4. P. 521.
32. *Segizbaeva M.O., Timofeev N.N., Donina Zh.A. et al.* Effects of Inspiratory Muscle Training on Resistance to Fatigue of Respiratory Muscles During Exhaustive Exercise // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. V. 840. P. 35.
33. *Witt J.D., Guenette J.A., Rupert J.L. et al.* Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex // *J. Physiol.* 2007. V. 584(Pt 3). P. 1019.
34. *Ozmen T., Gunes G.Y., Ucar I. et al.* Effect of respiratory muscle training on pulmonary function and aerobic endurance in soccer players // *J. Sport Med. Phys. Fitness*. 2017. V. 57. № 5. P. 507.

Adaptive Changes of Ventilatory Function Outcomes in Athletes with Different Training Type

M. O. Segizbaeva^{a, *}, N. P. Aleksandrova^a

^a*Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia*

^{*}*E-mail: segizbaevamo@infran.ru*

Ventilatory function variables and maximum inspiratory pressure (MIP) and expiratory pressure (MEP) were studied in athletes training strength and endurance. 36 athletes engaged in swimming (n = 12), game sports (n = 12) and wrestling (n = 12) as well as 14 age-matched and sex-matched sedentary controls were examined. The observed values of MIP and MEP as well as the dynamic ventilatory variables in swimmers were significantly higher than those in control and wrestlers. A close correlation was shown between MIP/MEP and the maximum voluntary ventilation both in the control group (r = 0.86 and r = 0.81 for MIP and MEP, respectively (p < 0.01)) and in the group of wrestlers (r = 0.87 (p < 0.01) and r = 0.66 (p < 0.05)). A weak relation was found in the group of game players, and in the group of swimmers, this relation was completely insignificant. These data allow us to conclude that dynamic exercises in athletes who train endurance and static exercises in athletes who train strength cause various adaptive changes in ventilatory function. The most changes and increase in functional reserves in the respiratory system are observed in athletes who train endurance, especially swimmers. Minimal changes are observed in athletes engaged in different types of wrestling. In this regard, the effectiveness of specific training of the respiratory muscles will be higher in athletes of power and game sports in comparison with athletes engaged in swimming.

Keywords: spirometry, respiratory muscles, maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, maximum voluntary ventilation, swimming, wrestling, game sports.

УДК 612.7

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СПОРТСМЕНОВ-БОРЦОВ

© 2021 г. Д. С. Королев¹, А. Н. Архангельская¹, А. Д. Фесюн², К. Г. Гуревич^{1,2,*}

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МЗ России, Москва, Россия

*E-mail: kgurevich@mail.ru

Поступила в редакцию 17.12.2020 г.

После доработки 25.12.2020 г.

Принята к публикации 23.03.2021 г.

Гематологические и биохимические показатели крови отражают как степень адаптации организма атлетов к спортивным нагрузкам, так и дисбаланс адаптационных возможностей организма к предъявляемым нагрузкам. Целью работы явилось изучение баланса гематологических и биохимических показателей крови у профессиональных борцов (самбо, вольная борьба и греко-римская борьба). Борцы самбо характеризовались наиболее высокими показателями лейкоцитов периферической крови. Для всех борцов было характерно повышение числа моноцитов и гранулоцитов по сравнению с лицами контрольной группы. Спортсмены, специализирующиеся в вольной борьбе и греко-римской борьбе, имели наиболее высокие значения гемоглобина крови за счет увеличения среднего содержания гемоглобина в эритроците. Лица контрольной группы характеризовались наименьшим числом тромбоцитов. Также между группами были выявлены различия по форме и размерам клеток крови. Исследованные группы не отличались по содержанию трансфераз (АЛТ и АСТ) в крови, при этом у всех спортсменов отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы. Для борцов характерно повышение содержания триглицеридов крови, тогда как уровень холестерина между группами достоверно не отличался. У борцов самбо выявлен самый высокий уровень креатинина. Содержание тестостерона у спортсменов снижено по сравнению с лицами контрольной группы, и было наименее выражено у лиц, занимающихся вольной борьбой. Содержание кортизола, Т4, ТТГ у спортсменов было выше, однако у борцов снижены уровни Т3, тестостерона и витамина Д. Получены указания на неадекватность физических нагрузок адаптационным возможностям организма и/или дисбалансу физических нагрузок и поступления питательных веществ.

Ключевые слова: спорт, биохимия, адаптация, кровь.

DOI: 10.31857/S0131164621040056

В условиях интенсивного тренировочного процесса у спортсменов изменяется не только потребность в энергии, но и макро- и микро-нутриентах, что приводит к изменению биохимических процессов в организме. Изменяется потребность в витаминах, микроэлементах, изменяется активность целого ряда ферментов. Достаточно часто у профессиональных спортсменов наблюдается дисбаланс метаболических процессов в организме [1].

В литературе показано, что для разных специализаций имеются характерные особенности изменения баланса биохимических процессов и гемодинамических показателей. Наиболее характерны подобные изменения для марафонцев [2]. Однако подобные изменения могут наблюдаться и при других видах спортивной деятельности.

Причем вид спорта, фаза тренировочного процесса оказывают существенное влияние на изменения как гематологических, так и биохимических параметров крови [3]. Подобные изменения тесно сопряжены со степенью возрастания интенсивности аэробных процессов в организме человека при тренировке [4]. При этом развитие биохимического и/или гематологического дисбаланса снижает эффективность тренировочного процесса, увеличивает время восстановления после занятий спортом, снижает спортивную результативность [5, 6].

Исходя из выше изложенного, целью настоящей работы явилось изучение баланса гематологических и биохимических показателей крови у профессиональных борцов.

МЕТОДИКА

В качестве опытной группы обследовали 66 борцов-юношей в возрасте 18–20 лет, имеющих не менее 3 лет стажа профессиональных занятий борьбой. Самбо занимались 21 чел. (подгруппа 1), вольной борьбой – 25 чел. (подгруппа 2), греко-римской борьбой – 20 чел. (подгруппа 3). Не имели разряда 38 чел., 10 чел. имели 1 юношеский разряд, по 6 чел. имели 2 и 3 юношеские разряды, 6 чел. были кандидатами в мастера спорта. Основной тренировочный процесс протекал на территории г. Москвы. Исследования проводили до начала интенсивного тренировочного процесса, в зимний период времени.

В контрольную группу 1 вошли 107 юношей в возрасте 18–20 лет, не имеющих специальной физической подготовки (студенты медицинского вуза) и не имеющих признаков гиподинамии на основании опросника *IPAQ – International Physical Activity Questionnaires* (<http://www.ipaq.ki.se>), адаптированного для РФ [7].

Кровь в количестве 5 мл забирали утром натощак из локтевой вены в пробирки типа *Vacurette* с активатором свертывания *Clot Activator*. Щелочную фосфатазу (ЩФ), аланиновую и аспарагиновые аминотрансферазы (АЛТ, АСТ), общий холестерин крови, триглицериды, креатинин и глюкозу определяли колориметрическим методом на приборе *HUMASTAR 600 (HUMAN, Германия)*. Использовали наборы реактивов “*HUMAN*” (Германия). Кортизол, тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), тиреотропный гормон (ТТГ), тестостерон, кортизол, витамин Д (25(OH)D) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения гормонов использовали реактивы “*HUMAN*”, для определения витамина Д применяли реактивы “*Euroimmun*” (Германия). Исследования проводили на ИФА анализаторе *ELISYS (HUMAN, Германия)*.

Одновременно отбирали кровь для гематологического исследования с антикоагулянтом $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$. Форму и число форменных элементов подсчитывали на автоматическом гематоанализаторе *HemaLit-3000 (URIT Medical Electronic Group Co., Ltd., Китай)*. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили морфологически.

Результаты в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Параметры сравнивали на основании критериев Краскера–Уолиса и Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Борцы самбо характеризовались наиболее высокими показателями лейкоцитов периферической крови (табл. 1). Для всех борцов было отмечено повышение числа моноцитов и гранулоцитов по сравнению с лицами контрольной группы.

Спортсмены, специализирующиеся в вольной борьбе и греко-римской борьбе, имели наиболее высокие значения гемоглобина крови; причем это достигалось за счет увеличения среднего содержания гемоглобина в эритроците. Лица контрольной группы характеризовались наименьшим числом тромбоцитов. Также между группами выявлены различия по форме и размерам клеток крови.

Исследованные группы не отличались по содержанию трансфераз (АЛТ и АСТ) в крови, при этом у всех спортсменов отмечалось повышение уровня ЩФ (табл. 2). Для борцов характерно повышение содержания триглицеридов крови, тогда как уровень холестерина между группами достоверно не отличался. У борцов самбо был выявлен самый высокий уровень креатинина. Содержание тестостерона у спортсменов снижено по сравнению с лицами контрольной группы, это снижение было наименее выражено у лиц, занимающихся вольной борьбой. Содержание кортизола, Т4, ТТГ у спортсменов выше, чем у лиц, не занимающихся спортом. У борцов были снижены уровни Т3, тестостерона и витамина Д.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения числа и формы клеток периферической крови у спортсменов – известный факт. Его связывают с тренировочным процессом, необходимостью транспортировать большее количество кислорода и других питательных веществ. Увеличение содержания гемоглобина крови повышает кислородную емкость крови, а структурные изменения в форменных элементах вызывают изменение ее реологических свойств. В литературе описано изменение содержания лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов во время тренировочного процесса у борцов. Также наблюдаются изменения активности ферментов, содержания холестерина и его фракций, триглицеридов [8]. В другой работе выявлены изменения в иммунокомпетентных клетках, приводящие к изменению выработки ряда факторов иммунной защиты [9]. Подобные изменения описаны и у экспериментальных животных в период активных тренировок [10].

Обнаруженные нами изменения в гематологических показателях крови в целом сочетаются с описанными в работах [11, 12]. Повышение содержания гемоглобина в эритроцитах, повышение уровня гемоглобина и изменение формы эритроцитов может быть связано с повышенной потребностью организма спортсменов в кислороде даже в период вне активного тренировочного процесса [13]. В то же время мы впервые обнаружили специфичность изменений, связанных с тем, каким видом борьбы занимались исследуемые спортсмены. Нет возможности объяснить

Таблица 1. Сравнение гематологических показателей

Параметр	Самбо			Вольная борьба			Греко-римская борьба			Контроль			p
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6.2	5.8	9.2	5.8	5.4	7.2	5.25	5	5.55	5.3	4	7	0.011
Лимфоциты, %	33.5	25.8	39.225	38.2	32.4	42.2	37.15	32.3	43.82	31	26	37	>0.1
Моноциты, %	8.3	6.9	8.8	7.7	6.8	8.3	7.1	6	8.12	4.3	3.1	5.7	0.0001
Гранулоциты, %	5.55	5.5	5.7	5.3	5.2	5.8	4.8	4.4	5.1	2	1.2	3.3	0.044
Эритроциты, 10 ¹² /л	4.74	4.51	5.17	4.78	4.47	4.91	4.87	4.78	4.98	4.57	3.8	5.5	>0.1
Гемоглобин, г/л	127	122	140	142	134	147	144	138.75	147.25	126.9	121	133	0.048
Гематокрит, л/л	0.406	0.389	0.441	0.422	0.412	0.452	0.426	0.4	0.431	0.438	0.4	0.48	>0.1
Средний объем эритроцита, фл	85	83	87	86	84	89	84.5	81.75	87.75	86.8	81	93	>0.1
Содержание гемоглобина в эритроците	28.75	28.1	29.625	29.15	28.47	29.85	29	28.175	29.9	27	25	33	>0.1
Концентрация гемоглобина в эритроците	239	235	242	338	336	350	305	250	310	272	200	370	0.0045
Индекс распределения эритроцитов	14	13.2	14.2	14.1	13.7	14.6	14	13.35	14.425	47	37.9	55	0.0067
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	225	198	282	252	240	294	274	266.5	415.25	181.7	150	220	0.0013
Средний объем тромбоцитов, фл	9.7	9.2	10.3	9.5	9.2	10.4	9.4	9.05	9.9	8	7.7	8.3	0.0022
Тромбокрит, л/л	0.223	0.202	0.263	0.262	0.228	0.284	0.267	0.233	0.27	0.229	0.178	0.295	>0.1
Относительная ширина распределения тромбоцитов	15.4	14	17.55	15.2	14.3	17.2	14.5	13	15	11.8	10	14	0.034

Таблица 2. Сравнение биохимических показателей

Параметр	Самбо			Вольная борьба			Греко-римская борьба			Контроль			p
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), МЕ/л	24.45	19.3	29.95	22.4	17.37	26.25	19.2	16.35	23.5	19.6	15.3	25	>0.1
Холестерин общий, ммоль/л	4.25	3.73	4.9	4.49	4.24	4.62	4.275	4.085	4.705	4	3.3	4.8	>0.1
Креатинин, мкмоль/л	144	97	222	76	75	107	78	71	103	74	65	85	0.0014
Триглицериды, ммоль/л	0.96	0.65	1.47	0.72	0.68	0.87	0.94	0.72	1.24	0.2	0.55	0.09	0.0045
Глюкоза, ммоль/л	4.74	4.63	5.3	5.09	4.87	5.22	4.97	4.79	5.03	4.8	4.2	5.5	>0.1
Щелочная фосфатаза (ЩФ), МЕ/л	250	205	353	264	140	346	192	144.5	276	155.4	105	230	0.024
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л	12.7	11.15	14.525	11.1	9.5	13.45	12.1	10.05	14.15	11.4	9.1	14.2	>0.1
Тестостерон, нмоль/л	2.65	0.975	10.2	10.3	7.7	11.95	4.9	3	7.4	22	15	33.5	0.0018
Кортизол, нмоль/л	279	232	432	320	266.5	373	314.5	254.5	397.75	178.0	115.3	274	0.035
Тироксин (Т4) свободный, нмоль/л	93	82	116	87	82	94.5	77	62	84.5	16.0	11.5	23.5	0.0054
Тиреотропный гормон (ТТГ) свободный, мМЕ/л	1.6	1.2	2.4	1.7	1.45	2.05	1.75	1.57	2	1	0.43	2.25	0.036
Трийодтиронин (Т3) свободный, нмоль/л	1.9	1.8	2	1.9	1.9	2.1	1.6	1.47	2.02	3.8	3.3	4.3	0.0183
Витамин Д (25-ОН витамин Д), нг/мл	14	10	18	13	9	25	22	17	38	30	22	43	0.0072

подобные изменения, тем более, что исследование проводилось в пределах одной спортивной школы, поэтому маловероятно, что факторы внешней среды могли оказать влияние на указанные параметры.

Повышение уровня креатинина у юных спортсменов является следствием, как усиленных тренировок, так и высокобелковой диеты, необходимой для интенсивного наращивания мышечной массы [14]. Повышение креатинина более 800 мкмоль/л может свидетельствовать о рабдомилизе [15]. Обнаруженные нами высокие уровни креатинина у борцов самбо можно рассматривать как клинически значимое повышение этого метаболита. Исходя из данных работы [16], можно их интерпретировать как вызывающие тревогу за состояние здоровья исследованных нами спортсменов. Например, описано снижение клубочковой фильтрации почек при интенсивных физических нагрузках у атлетов, что сопровождается повышением креатинина крови [17].

Показано, что активность ферментов позволяет выявлять возможность развития миопатий у спортсменов [18]. В то же время содержание и активность ферментов меняются во время тренировочного процесса [19]. Выявленные нами изменения в содержании ферментов не являются критичными, если сравнивать их с данными литературы.

В ряде исследований предпринимаются попытки создать “биохимический” паспорт спортсмена, который бы помогал определять его устойчивость к разного рода нагрузкам в различные фазы тренировочного процесса, возможность адаптации к вероятным сменам климата при переезде для участия в соревнованиях, стрессоустойчивость во время соревнований [20]. Предварительные позитивные результаты получены для спортсменов циклических видов спорта [21]. В то же время сообщается, что подобные паспорта позволят более эффективно выявлять факт употребления спортсменами допингов и других запрещенных веществ [22].

Нами выявлен явный дисбаланс гормонов щитовидной железы: повышение Т4 и ТТГ на фоне снижения Т3. Нельзя однозначно интерпретировать этот факт. Имеется единичная публикация [23], в которой авторы расценивают подобные изменения как следствие несбалансированного питания. Об этом же косвенно может свидетельствовать повышение уровня триглицеридов. В ряде работ отмечено, что изменения баланса гормонов щитовидной железы достаточно часто встречаются у молодых спортсменов и снижают эффективность тренировочного процесса [24].

Следует обратить внимание на снижение уровня тестостерона. Ряд авторов связывают низкий уровень тестостерона у спортсменов со стрессом

[25]. Однако, вероятней всего, оно свидетельствует о дисбалансе физической нагрузки и функциональных резервов организма [26]. Напомним, что исследование проводилось вне активного тренировочного процесса. Низкий уровень тестостерона снижает адаптационные возможности организма при возрастании физических нагрузок [27]. Недостаток тестостерона может приводить к тому, что уровень гемоглобина и кислородная емкость крови возрастают недостаточно по отношению к требуемой, в связи с тренировочным процессом [28].

Витамин Д рассматривается как важный нутриент, обеспечивающий эффективность тренировок у спортсменов. В частности, при его дефиците снижается мышечная сила и масса, снижается прирост мышечной массы в ответ на тренировку [29]. Это связано с недостаточной продукцией тестостерона при дефиците витамина Д [30]. Дефицит витамина Д выявляется у спортсменов в зимний период времени на территориях с недостаточной солнечной активностью [31], к которым можно отнести Москву (место проведения исследования). Однако выявленное снижение уровня витамина Д у борцов по сравнению с лицами, не занимающимися спортом, можно рассматривать как критическое. Исходя из данных, описанных в работах [32, 33], представляется целесообразной рекомендация назначения витамина Д исследованным спортсменам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные изменения в гематологических показателях крови борцов, скорее всего, отражают адаптационные процессы к физическим нагрузкам. Об этом также свидетельствует и ряд биохимических показателей. Между тем, дисбаланс гормонов щитовидной железы, дефицит тестостерона и витамина Д могут быть указанием на неадекватность физических нагрузок адаптационным возможностям организма и/или дисбалансу физических нагрузок и поступления питательных веществ. Полученные в работе результаты требуют дальнейшего уточнения для выработки рекомендаций для борцов с целью повышения результативности тренировочного процесса.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены решением межвузовского комитета по этике (Протокол № 01-19 от 31.01.2019).

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. *Chang C.H., Hsu Y.J., Li F. et al.* Reliability and validity of the physical activity monitor for assessing energy expenditures in sedentary, regularly exercising, non-endurance athlete, and endurance athlete adults // *PeerJ*. 2020. V. 8. P. e9717.
2. *Simpson R.J., Florida-James G.D., Whyte G.P. et al.* The effects of marathon running on expression of the complement regulatory proteins CD55 (DAF) and CD59 (MACIF) on red blood cells // *Eur. J. Appl. Physiol*. 2007. V. 99. № 2. P. 201.
3. *Lasarešhvili Kh.B., Chakhunashvili G.S.* Structural indices of blood cells in young athletes after one month of training taking into account different types of sport // *Georgian Med. News*. 2005. V. 128. P. 101.
4. *Mairböurl H.* Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells // *Front. Physiol*. 2013. V. 4. P. 332.
5. *Gligoroska J.P., Dejanova S., Plavsic J., Manchevska S.* Correlations Between Red Blood Cells' Variables, Cardio-Pysiological and Anthropological Variables in Young Athletes // *Pril (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki)*. 2020. V. 41. № 1. P. 47.
6. *Yang W.-H., Park H., Grau M., Heine O.* Decreased Blood Glucose and Lactate: Is a Useful Indicator of Recovery Ability in Athletes? // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. V. 17. № 15. P. 5470.
7. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний / Под ред. Юшука Н.Д., Маева И.В., Гуревича К.Г. М.: Перо, 2012, 659 с.
Zdorovyuy obraz zhizni i profilaktika zabolevaniy [A healthy lifestyle and disease prevention] / Eds. Yushchuka N.D., Maeva I.V., Gurevicha K.G. M.: Pero Publ., 2012. 659 p.
8. *Demirhan B., Günay M., Canuzakov K. et al.* Seasonal evaluation of skeletal muscle damage and hematological and biochemical parameters of Greco-Roman wrestlers from the Kyrgyzstan National Team before the 2016 Summer Olympic Games // *J. Back Musculoskelet. Rehabil*. 2020. V. 33. № 4. P. 701.
9. *Zamani A., Omidi M., Hemmatfar A. et al.* Wrestlers' immune cells produce higher interleukin-6 and lower interleukin-12 and interleukin-13 in response to in vitro mitogen activation // *Iran. J. Basic Med. Sci*. 2014. V. 17. № 11. P. 917.
10. *Tang Y., Qi R., Wu H. et al.* Reduction of hemoglobin, not iron, inhibited maturation of red blood cells in male rats exposed to high intensity endurance exercises // *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2019. V. 52. P. 263.
11. *Gligoroska J.P., Gontarev S., Maleska V. et al.* Red blood cell variables and correlations with body mass components in boys aged 10–17 years // *Turk. J. Pediatr*. 2020. V. 62. № 1. P. 53.
12. *Subramanian S.K., Sharma V.K.* Comparison of effect of regular unstructured physical training and athletic level training on body composition and cardio respiratory fitness in adolescents // *J. Clin. Diagn. Res*. 2013. V. 7. № 9. P. 1878.
13. *Badawy M.M., Muaidi Q.* Aerobic Profile During High-intensity Performance in Professional Saudi Athletes // *Pak. J. Biol. Sci*. 2018. V. 21. № 1. P. 24.
14. *Kowalski M.J., Rowden A.K., Osterhoudt K.C.* The price of perfection: a teenaged athlete with elevated serum creatinine // *Pediatr. Emerg. Care*. 2011. V. 27. № 6. P. 575.
15. *Thoenes M.* Rhabdomyolysis: when exercising becomes a risk // *J. Pediatr. Health Care*. 2010. V. 24. № 3. P. 189.
16. *George M., Delgaudio A., Salhanick S.D.* Exertional rhabdomyolysis—when should we start worrying? Case reports and literature review // *Pediatr. Emerg. Care*. 2010. V. 26. № 11. P. 864.
17. *Farquhar W.B., Zambraski E.J.* Effects of creatine use on the athlete's kidney // *Curr. Sports Med. Rep*. 2002. V. 1. № 2. P. 103.
18. *Brancaccio P., Maffulli N., Buonauro R., Limongelli F.M.* Serum enzyme monitoring in sports medicine // *Clin. Sports Med*. 2008. V. 27. № 1. P. 1.
19. *Lippi G., Schena F., Salvagno G.L. et al.* Acute variation of biochemical markers of muscle damage following a 21-km, half-marathon run // *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2008. V. 68. № 7. P. 667.
20. *Lobigs L.M., Sottas P.E., Bourdon P.C. et al.* A step towards removing plasma volume variance from the Athlete's Biological Passport: The use of biomarkers to describe vascular volumes from a simple blood test // *Drug Test. Anal*. 2018. V. 10. № 2. P. 294.
21. *Garvican-Lewis L.A., Lobigs L.M., Equey T.* A multi-parametric approach to remove the influence of plasma volume on the athlete biological passport during a Union Cycliste Internationale cycling stage race // *Drug Test. Anal*. 2020. V. 12. № 9. P. 1252.
22. *Saugy M., Lundby C., Robinson N.* Monitoring of biological markers indicative of doping: the athlete biological passport // *Br. J. Sports Med*. 2014. V. 48. № 10. P. 827.
23. *Larson-Meyer D.E., Gostas D.E.* Thyroid Function and Nutrient Status in the Athlete // *Curr. Sports Med. Rep*. 2020. V. 19. № 2. P. 84.
24. *Hoch A.Z., Pajewski N.M., Moraski L. et al.* Prevalence of the female athlete triad in high school athletes and sedentary students // *Clin. J. Sport Med*. 2009. V. 19. № 5. P. 421.
25. *França S.C.A., Neto T.L.B., Agresta M.C. et al.* Divergent responses of serum testosterone and cortisol in athlete men after a marathon race // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2006. V. 50. № 6. P. 1082.
26. *Strahorn J., Serpell B.G., McKune A., Pumpa K.L.* Effect of Physical and Psychosocial Interventions on

- Hormone and Performance Outcomes in Professional Rugby Union Players: A Systematic Review // *J. Strength Cond. Res.* 2017. V. 31. № 11. P. 3158.
27. *Slimani M., Cheour F., Moalla W., Baker J.S.* Hormonal responses to a rugby match: a brief review // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2018. V. 58. № 5. P. 707.
28. *Korsten-Reck U., Seufert J., Dickhuth H.-H. et al.* Hypogonadism and anemia in an athlete // *Int. J. Sports Med.* 2012. V. 33. № 2. P. 154.
29. *Książek A., Zagrodna A., Słowińska-Lisowska M.* Vitamin D, Skeletal Muscle Function and Athletic Performance in Athletes-A Narrative Review // *Nutrients.* 2019. V. 11. № 8. P. 1800.
30. *Ogan D., Pritchett K.* Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits // *Nutrients.* 2013. V. 5. № 6. P. 1856.
31. *Schaad K.A., Bukhari A.S., Brooks D.I. et al.* The relationship between vitamin D status and depression in a tactical athlete population // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2019. V. 16. № 1. P. 40.
32. *Larson-Meyer E.* Vitamin D supplementation in athletes // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013. V. 75. P. 109.
33. *Larson-Meyer D.E., Willis K.S.* Vitamin D and athletes // *Curr. Sports Med. Rep.* 2010. V. 9. № 4. P. 220.

Peculiarities of Changes of Hematological and Biochemical Parameters in Athletes-Wrestlers

D. S. Korolev^a, A. N. Arkhangelskaya^a, A. D. Fesyun^b, K. G. Gurevich^{a, b, *}

^a*Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia*

^b*National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

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

Hematological and biochemical blood indicators reflect both the degree of adaptation of the body of athletes to sports loads, and the imbalance of the body's adaptation capabilities to the loads imposed. Purpose of work is study of balance of hematological and biochemical blood indices in professional wrestlers (sambo, free-style wrestling and Greco-Roman wrestling). Sambo wrestlers were characterized by the highest rates of peripheral blood leukocytes. All wrestlers were detected by an increase in the number of monocytes and granulocytes compared to the faces of the control group. Athletes specializing in free-style wrestling and Greco-Roman wrestling had the highest blood hemoglobin values by to increase of average haemoglobin content in erythrocyte. Individuals of the control group had the smallest number of platelets. Also, differences in the shape and size of blood cells were revealed between groups. The groups studied did not differ in the content of transferases (ALT and ACT) in the blood, while all athletes were show an increase in the level of alkaline phosphatase. Wrestlers were characterized by an increase in blood triglycerides, while cholesterol levels between groups did not differ significantly. Sambo wrestlers were revealed the highest level of creatinine. Testosterone content in athletes was reduced, this decrease was least pronounced in persons engaged in free-style wrestling. The content of cortisol, T4, TSH in athletes was higher than in the control group. Wrestlers had reduced levels of T3, testosterone and vitamin D. All these results indicate inadequate physical activity and/or imbalance of physical activity and nutrient intake.

Keywords: sports, biochemistry, adaptation, blood.

УДК 612.085.2

МОДУЛЯЦИЯ ПОТЕНЦИАЛОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕДЛЕННЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ СИНТЕТИЧЕСКИМ ЦИКЛИЧЕСКИМ ПЕПТИДОМ

© 2021 г. В. Б. Плахова¹, И. В. Рогачевский¹, В. А. Пеннийнен¹,
С. А. Подзорова¹, А. Д. Калинина¹, Б. В. Крылов¹*, А. Д. Ноздрачев¹
¹ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: krylov@infran.ru

Поступила в редакцию 27.04.2021 г.

После доработки 25.05.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Исследованы ответы первичного сенсорного нейрона на воздействие синтетического циклического пептида. Методом локальной фиксации потенциала обнаружено снижение потенциалочувствительности каналов $\text{Na}_v1.8$ при воздействии декапептида $\text{Ac-Cys}^1\text{-Leu}^2\text{-Pro}^3\text{-Arg}^4\text{-Glu}^5\text{-Arg}^6\text{-Arg}^7\text{-Ala}^8\text{-Gly}^9\text{-Cys}^{10}\text{-NH}_2$ (PIP10), содержащего внутримолекулярный дисульфидный мостик $\text{Cys}^1\text{-Cys}^{10}$. По результатам полной оптимизации геометрических параметров молекулы PIP10 полуэмпирическим методом АМ1 установлено, что боковые цепи аргинильных остатков Arg^4 и Arg^6 оказываются стерически доступными и не вовлеченными в сильные внутримолекулярные взаимодействия. Расстояние между центральными атомами углерода гуанидиновых групп указанных аргинильных остатков составляет приблизительно 14 Å. Согласно гипотезе авторов, именно эти положительно заряженные группы ответственны за связывание молекулы PIP10 с каналом $\text{Na}_v1.8$, благодаря ион-ионному взаимодействию с отрицательно заряженными функциональными группами аминокислотной последовательности канала. Исследуемый агент не оказывал влияния на рост нейритов сенсорных нейронов. Полученные результаты позволили высказать предположение о том, что декапептид PIP10 может претендовать на роль безопасной и эффективной анальгетической лекарственной субстанции благодаря специфической модуляции каналов $\text{Na}_v1.8$, играющих ключевую роль в первичном сенсорном кодировании в афферентном звене ноцицептивной системы.

Ключевые слова: первичный сенсорный нейрон, ноцицепция, метод локальной фиксации потенциала, метод органотипической культуры ткани, метод АМ1, каналы $\text{Na}_v1.8$.

DOI: 10.31857/S0131164621050088

Изучение природы и физиологических свойств антимикробных веществ нейтрофилов животных привело к открытию в их гранулярном аппарате группы лизосомных катионных белков небольшой молекулярной массы – дефенсинов, чье основное функциональное значение заключается в способности обеспечивать защиту организма от возбудителей инфекционных болезней [1–3]. Отличительной особенностью строения молекул дефенсинов является высокое (5–10 остатков) содержание аргинильных остатков, несущих положительный заряд в боковой цепи при физиологически адекватных условиях [4], что в значительной степени определяет их большой дипольный момент [5]. Относительно высокое содержание аминокислот с гидрофобными боковыми цепями (изолейцин, пролин, лейцин, валин), по-видимому, имеет большое значение для реализации антимикробных свойств дефенсинов. Еще одна

особенность их первичной структуры заключается в наличии шести остатков цистеина, участвующих в образовании трех внутримолекулярных дисульфидных мостиков. Они придают глобулоподобным молекулам дефенсинов повышенную устойчивость к гидролизному действию многочисленных протеиназ гранулярного аппарата нейтрофилов, а также стабилизируют третичную структуру указанных пептидов, которая представлена тремя антипараллельными β-тяжами, образующими β-складчатый слой [6–8]. Подобная амфипатическая (амфифильная) структура делает дефенсины способными не только к взаимодействию с фосфолипидами за счет своих электростатических свойств, но и к внедрению в липидный бислой благодаря гидрофобным взаимодействиям [9].

Как было установлено нами ранее [5, 10–12], взаимодействие эндогенных антибиотиков де-

фенсинов кролика NP-1 и NP-4 в наномолярных концентрациях с мембраной ноцицептивного нейрона приводит к снижению эффективного заряда (Z_{eff}) активационной воротной системы каналов $\text{Na}_v1.8$, ответственных за передачу ноцицептивных сигналов. Специфическое снижение потенциалочувствительности данных каналов позволяет сохранить способность передачи полимодальными ноцицепторами сигналов других модальностей (например, тактильных и температурных), избирательно выключив высокочастотную компоненту их импульсной активности, несущую в ЦНС информацию о возникновении боли.

Поскольку молекулы дефенсинов имеют циклическую структуру, в настоящей работе исследована более простая, но также циклическая молекула $\text{Ac-Cys}^1\text{-Leu}^2\text{-Pro}^3\text{-Arg}^4\text{-Glu}^5\text{-Arg}^6\text{-Arg}^7\text{-Ala}^8\text{-Gly}^9\text{-Cys}^{10}\text{-NH}_2$ (PIP10). Данная молекула представляет собой отрезок молекулы дефенсина NP-1, содержащий два цистеиновых остатка, которые вовлечены в формирование внутримолекулярного дисульфидного мостика, а также последовательность $\text{Pro-Arg-Glu-Arg-Arg-Ala}$. Выбор указанной последовательности определяется тем фактом, что изученный нами ранее линейный пептид $\text{Ac-Pro-Arg-Glu-Arg-Arg-Ala-NH}_2$ весьма эффективно модулирует активационное воротное устройство каналов $\text{Na}_v1.8$ [13]. Благодаря своей циклической структуре PIP10 должен быть более устойчивым к действию деструктивных пептидаз, чем линейные пептиды, что позволяет этой молекуле претендовать на роль лекарственной субстанции нового пептидного анальгетика.

МЕТОДИКА

Метод локальной фиксации потенциала. Эксперименты проводили с помощью метода локальной фиксации потенциала (*patch-clamp method*) в конфигурации “регистрация активности целой клетки” (“*whole-cell*”) [14]. Объектом исследования являлись культивируемые изолированные сенсорные нейроны, выделенные из областей $\text{L}_5\text{-S}_1$ ганглиев спинного мозга новорожденных крысят линии *Wistar*. Культивирование изолированных нейронов в течение двух часов в стандартных питательных средах с использованием CO_2 -инкубатора позволяет получить интактные клетки. Подробно метод получения этих нейронов описан в наших предыдущих работах [15, 16]. Для исследования характеристик натриевых токов в работе использовали стандартные растворы (концентрации представлены в ммоль/л). Внеклеточный: $\text{NaCl} - 65$, $\text{CaCl}_2 - 2$, $\text{MgCl}_2 - 2$, $\text{Choline Cl} - 90$, $\text{HEPES Na} - 10$, тетродотоксин $- 0.0003$, pH 7.4.

Внутриклеточный: $\text{CsF} - 100$, $\text{NaCl} - 10$, $\text{CsCl} - 40$, $\text{MgCl}_2 - 2$, $\text{HEPES Na} - 10$, pH 7.2. Исключение из состава растворов ионов калия позволило избавиться от всех компонентов калиевого тока, а ионы фтора во внутриклеточном растворе обеспечивали блокирование кальциевых токов [17, 18]. В работе использовали реактивы фирмы “*Sigma Chemical Co.*” (США).

Декапептид PIP10 был получен методом классического пептидного синтеза (фирма ООО “НПФ Верта”), для чего применяли реактивы и производные аминокислот фирм “*Sigma Chemical Co.*” (США), “*Iris Biotech GmbH*” (Германия), растворители производства компаний “Экос-1” и “Криохром” (Россия). Конечный продукт характеризовали с помощью аналитической ВЭЖХ (чистота $>95\%$) и масс-спектрометрии.

Квантовохимические расчеты. Полную оптимизацию геометрических параметров изолированной молекулы декапептида PIP10 осуществляли полуэмпирическим методом *AM1* с применением программы *GAMESS* [19]. Гуанидиновые группы боковых цепей аргининовых остатков и карбоксильную группу боковой цепи глутаминовой кислоты рассматривали в заряженной форме. Общий заряд молекулы PIP10 составлял +2.

Метод органотипической культуры нервной ткани. Применяемый нами метод детально описан в работах [15, 20, 21]. Спинальные ганглии E10-E12 куриных эмбрионов выделяли из областей $\text{L}_5\text{-S}_1$. Эксплантаты культивировали в чашках Петри на подложках из коллагена в CO_2 -инкубаторе (*Sanyo*, Япония) в течение трех суток при 36.5°C и $5\% \text{CO}_2$. Состав питательной среды был следующим: 40% среды Игла, 45% раствора Хенкса, 10% фетальной телячьей сыворотки, 0.5 ед./мл инсулина, 0.6% глюкозы, 2 мкмоль/л глутамина и 100 ед./мл гентамицина. Контрольными служили эксплантаты, культивированные только в условиях питательной среды. В культуральную среду добавляли исследуемый пептид PIP10 в широком диапазоне концентраций. Для количественной оценки роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади зоны роста эксплантата к исходной центральной площади, где находились немигрирующие клетки. Контрольное значение ИП принимали за 100%. Для визуализации объектов использовали микроскоп *Axio Observer Z1* (*Carl Zeiss*, Германия). Полученные изображения анализировали с использованием программ *ImageJ* и *ZEN_2012*. Работа выполняли на оборудовании ЦКП “Конфокальная микроскопия” Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в программе *STATISTICA 10.0* (*StatSoft*, США). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для сравнения между группами использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия принимали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью метода локальной фиксации потенциала была исследована способность декапептида PIP10 модулировать возбудимость мембраны ноцицепторов – снижать потенциалочувствительность медленных натриевых каналов $Na_v1.8$, ответственных за кодирование болевых сигналов.

На рис. 1, А приведены характерные исходные записи активности медленных натриевых каналов $Na_v1.8$ в контрольных экспериментах и после приложения PIP10 в концентрации 100 нмоль/л. Обычно максимальные значения амплитуд натриевых токов несколько уменьшаются в течение эксперимента, что обусловлено, главным образом, так называемым “run-down” эффектом, внутренне присущим методу локальной фиксации потенциала. Наиболее важным стационарным параметром, определяющим электровозбудимость нейрона, служит потенциалочувствительность активационной воротной системы, которая определяется количественно величиной ее эффективного заряда. Для оценки этого параметра были построены нормированные “пиковые” вольт-амперные характеристики обычным способом [22]: при подаче на мембрану последовательности ступенек напряжения (E) регистрировали амплитудные (пиковые) значения токов (I_{pic}), которые можно представить в виде функции $I_{pic}(E)$. На рис. 1, Б показаны вольт-амперные характеристики натриевых токов в контрольном эксперименте и после приложения PIP10 в концентрации 100 нмоль/л. Основной эффект, позволяющий обнаружить количественную связь между потенциалочувствительностью активационной воротной системы натриевых каналов $Na_v1.8$ и воздействием исследуемого агента, проявляется в изменении крутизны левой ветви вольт-амперной характеристики. В более явном виде изменение крутизны может быть представлено на графике зависимости нормированной хордовой проводимости от потенциала (рис. 1, В). Эта функция строится следующим способом. Хордовая проводимость как функция потенциала равна отношению максимальных значений токов к разности между мембранным потенциалом и потенциалом реверсии натриевого тока. Функ-

ция $G_{Na}(E)$ имеет начальный S-образный участок, крутизна которого отражает особенности потенциалочувствительности активационного процесса. После построения нормированной функции $G_{Na}^{norm}(E)$ (рис. 1, В) можно видеть, что изменение крутизны именно указанного участка четко проявляется при воздействии PIP10, и это связано с изменением потенциалочувствительности активационного воротного устройства медленных натриевых каналов. Потенциалочувствительность оценивалась с помощью модифицированного нами метода В. Алмерса [23], дающего удовлетворительную оценку величины эффективного заряда (Z_{eff}) активационного воротного устройства медленных натриевых каналов. Тангенс угла наклона регрессионной прямой определяет предельную логарифмическую чувствительность воротного устройства канала к изменению потенциала. На рис. 1, Г представлены экспериментальные записи величины Z_{eff} до и после приложения декапептида. Видно, что в данном эксперименте величина эффективного заряда снижалась с контрольного значения Z_{eff} , равного 6.8 до 4.2 после приложения PIP10 в концентрации 100 нмоль/л.

Наши результаты, полученные при воздействии PIP10 в концентрации 100 нмоль/л, свидетельствуют о статистически достоверном снижении эффективного заряда с контрольного значения $Z_{eff} = 6.8 \pm 0.4$ ($n = 15$) до $Z_{eff} = 4.5 \pm 0.3$ ($n = 23$) (рис. 2).

Квантовохимические расчеты показали, что конформация PIP10, полученная в рамках полной оптимизации геометрических параметров указанной молекулы полуэмпирическим методом *AMI* (рис. 3), стабилизирована наличием дисульфидного мостика Cys^1-Cys^{10} и внутримолекулярного солевого мостика Glu^5-Arg^7 . При этом боковые цепи аргинильных остатков Arg^4 и Arg^6 оказываются стерически доступными и не вовлеченными в сильные внутримолекулярные взаимодействия. Расстояние между центральными атомами углерода гуанидиновых групп указанных аргинильных остатков составляет приблизительно 14 Å, и можно предположить, что именно эти группы ответственны за связывание молекулы PIP10 с каналом $Na_v1.8$.

С помощью метода органотипической культуры ткани было изучено влияние декапептида PIP10 на рост нейритов сенсорных нейронов. Данная молекула была исследована в концентрациях 1 и 10 нмоль/л, 0.1 и 1 мкмоль/л. Ни в одной из рассмотренных концентраций декапептида ИП эксплантатов спинальных ганглиев не отличался от контрольного значения (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что цик-

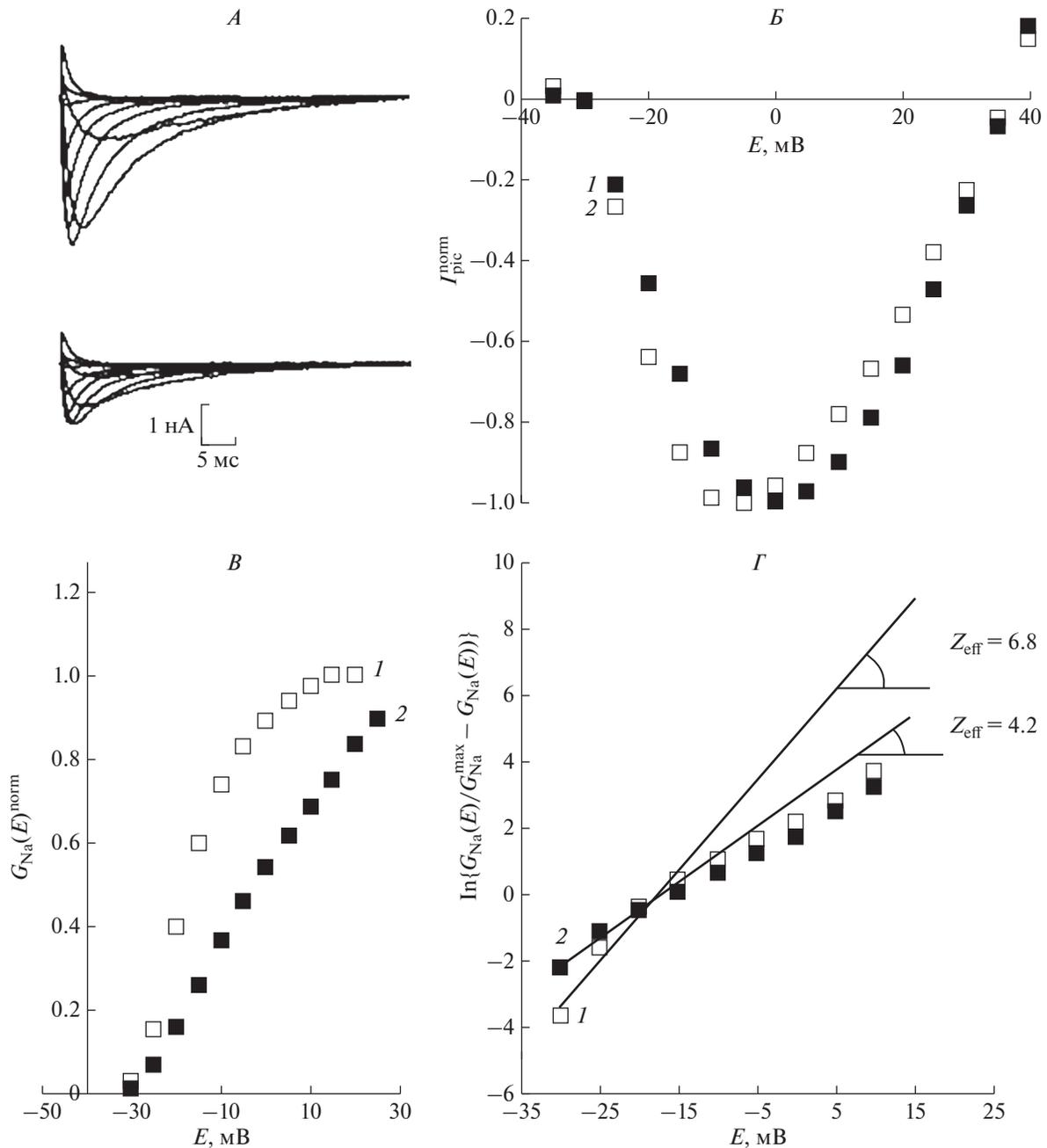


Рис. 1. Влияние декапептида PIP10 (100 нмоль/л) на потенциалочувствительность медленных натриевых каналов $Na_v1.8$.

А – семейства медленных натриевых токов в контрольных экспериментах (вверху) и после приложения PIP10 (внизу). Диапазон тестирующего потенциала от -35 до 45 мВ, шаг -10 мВ. Во всех записях поддерживаемый потенциал, длительность которого составляла 500 мс, был равен 110 мВ. Вычитание токов утечки и емкостных токов осуществлялось программным способом. *Б* – нормированные значения пиковых вольт-амперных характеристик каналов $Na_v1.8$, построенные по данным контрольного эксперимента и после приложения PIP10. *В* – потенциалозависимость хордовой проводимости каналов $Na_v1.8$, полученная в контрольных экспериментах и после приложения PIP10. *Г* – экспоненциальная функция Алмерса, построенная в логарифмическом масштабе (ось ординат), позволяет определить величину Z_{eff} по тангенсу угла наклона асимптот, проведенных к начальным участкам этих функций. *1* – контрольные значения, *2* – значения после приложения PIP10.

лический декапептид PIP10 не оказывает влияния на рост указанной ткани, и, как следствие, не обладает нейротоксическими свойствами.

Таким образом, этот циклический декапептид обладает способностью снижать Z_{eff} медленных натриевых каналов, сравнимой с эффектом ли-

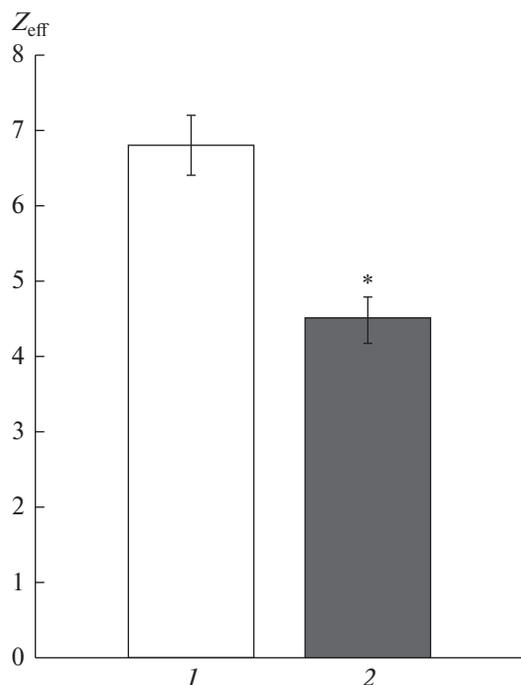


Рис. 2. Значения величины эффективного заряда активационной воротной системы каналов $\text{Na}_v1.8$ после приложения декапептида PIP10 (100 нмоль/л). 1 – контрольные значения, 2 – значения после приложения PIP10. * – различие между контрольными и экспериментальными данными статистически достоверно.

нейного гексапептида $\text{Ac-Pro-Arg-Glu-Arg-Arg-Ala-NH}_2$ [13]. Полученный результат позволяет сделать важнейший вывод о том, что нами установлена близкая к минимально возможной циклическая аминокислотная последовательность атакующей молекулы, основанная на структуре нативной формы дефенсина NP-1. Эта молекула (PIP10) способна снижать эффективный заряд каналов $\text{Na}_v1.8$ и может претендовать на роль анальгетической субстанции пептидной природы.

Тончайший механизм модуляции медленных натриевых каналов, основанный на образовании ион-ионных связей между молекулой канала $\text{Na}_v1.8$ и двумя гуанидиновыми группами аргинильных остатков атакующей молекулы, является принципиально новым. Он отличается от рассматриваемых в мировой литературе механизмов регуляции каналов $\text{Na}_v1.8$, причем эти каналы считаются одной из самых перспективных мишеней при создании новых анальгетических лекарственных препаратов [24]. Известны работы, в которых сообщалось об эффективных модуляторах функциональной активности каналов $\text{Na}_v1.8$ [25, 26]. Однако в мировой литературе отсутству-

ют данные о проведенных клинических исследованиях указанных субстанций как анальгетиков, способных заменить опиаты. Можно предположить, что авторам этих работ не удалось на организменном уровне обнаружить специфичность и безопасность действия исследуемых ими субстанций.

На основании предложенного в настоящей работе механизма модуляции каналов $\text{Na}_v1.8$ можно предсказать и объяснить анальгетическую активность как линейных, так и циклических пептидов. Необходимо отметить, что задача обнаружения самого короткого пептида, потенциально способного выступать в качестве анальгетической лекарственной субстанции, нами была решена ранее. Им оказался трипептид $\text{Ac-Arg-Glu-Arg-NH}_2$ [27].

Лиганд-рецепторное связывание как линейного трипептида, так и циклического декапептида осуществляется благодаря ион-ионному взаимодействию с молекулой канала двух положительно заряженных гуанидиновых групп, входящих в состав аргинильных остатков атакующих молекул. Расстояние между ними, т.е. расстояние между центральными атомами углерода этих групп в молекуле $\text{Ac-Arg-Glu-Arg-NH}_2$, составляет примерно 13 Å, а в молекуле PIP10 – около 14 Å. Мы предполагаем, что подобная величина расстояния между гуанидиновыми группами в атакующей молекуле является принципиально важной для осуществления эффективного лиганд-рецепторного связывания аргининсодержащих пептидов с молекулой канала $\text{Na}_v1.8$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе осуществлена попытка обнаружения самого короткого циклического пептида, способного проявлять анальгетический эффект. Полученные данные указывают на то, что исследованный нами циклический декапептид PIP10 может претендовать на эту роль благодаря эффективной модуляции функциональной активности каналов $\text{Na}_v1.8$.

Этические нормы. Эксперименты были разработаны в соответствии с Директивой Совета Европейских сообществ от 24 ноября 1986 г. (86/609/ЕЭС). Местный комитет по уходу и использованию животных Института физиологии имени Павлова РАН (Санкт-Петербург) утвердил все экспериментальные методики с животными, разрешение № 12/03 (20.04.2018).

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

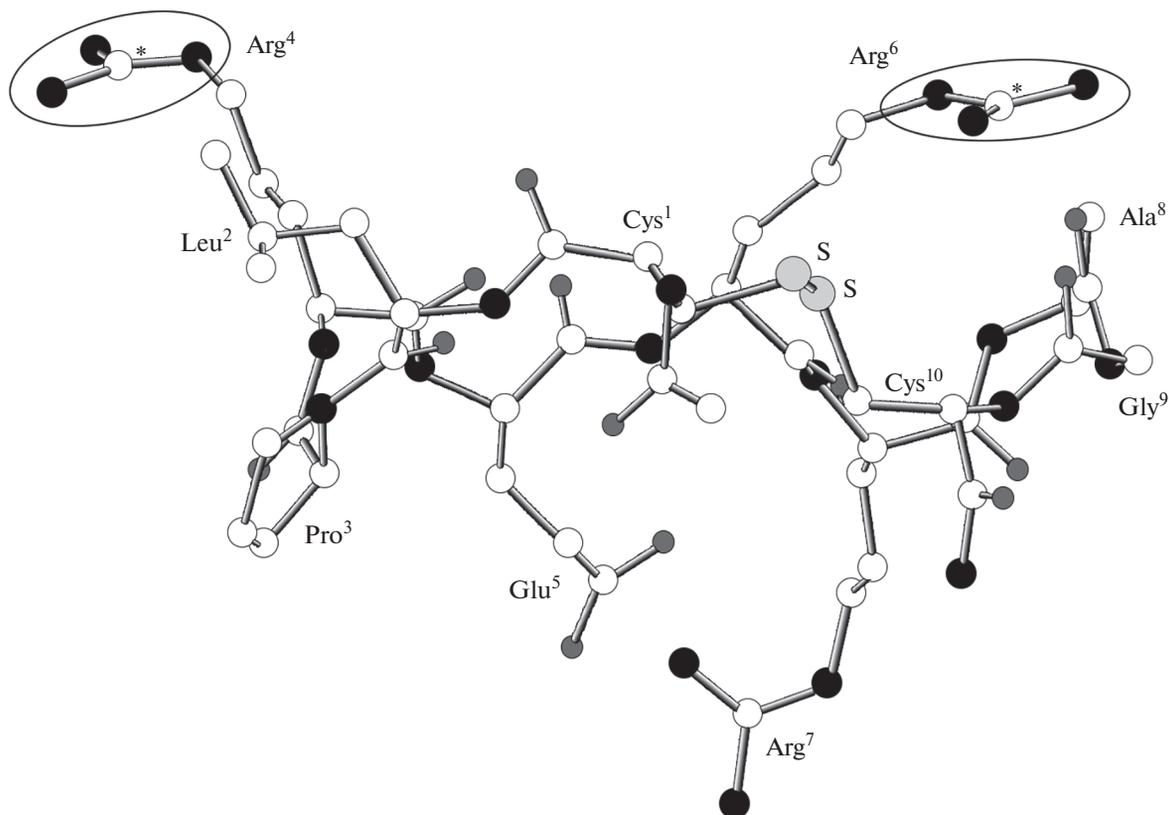


Рис. 3. Пространственное строение молекулы PIP10 по результатам полной оптимизации геометрических параметров методом AM1 и нумерация аминокислотных остатков.

Белые шары – атомы углерода, светло-серые – атомы серы, темно-серые – атомы кислорода, черные – атомы азота. Центральные атомы углерода не вовлеченных во внутримолекулярные взаимодействия гуанидиновых групп отмечены звездочками, а сами группы заключены в овалы. Атомы водорода не показаны.

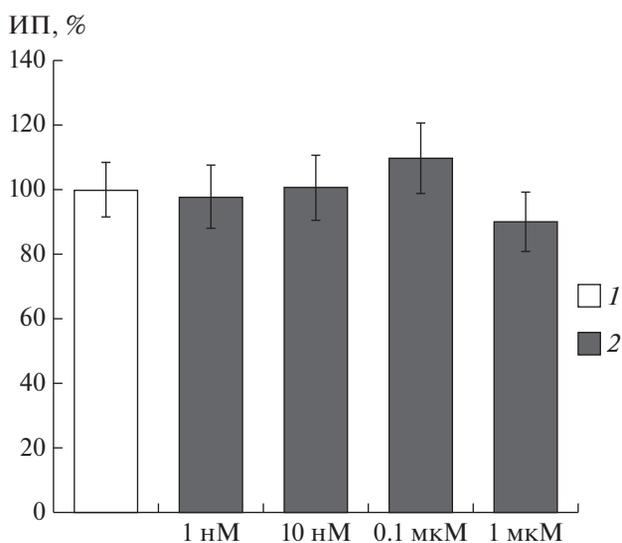


Рис. 4. Влияние декапептида PIP10 в различных концентрациях на рост нейритов.

1 – контрольные значения, 2 – значения после приложения декапептида PIP10. По оси ординат – индекс площади эксплантатов (ИП, %).

Финансирование работы. Данное исследование выполнено в рамках реализации Программы НЦМУ и при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zeya H.I., Spitznagel J.K., Schwab J.H. Antibacterial Action of PMN Lysosomal Cationic Proteins Resolved By Density Gradient Electrophoresis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966. V. 121. № 1. P. 250.
2. Kokryakov V.N., Harwig S.S.L., Panyutich E.A. et al. Protegrins: leukocyte antimicrobial peptides that combine features of corticostatic defensins and tachyplesins // FEBS Lett. 1993. V. 327. № 2. P. 231.
3. Harwig S.S.L., Swiderek K.M., Kokryakov V.N. et al. Gallinacins: cysteine-rich antimicrobial peptides of chicken leukocytes // FEBS Lett. 1994. V. 342. № 3. P. 281.
4. Fitch C.A., Platzer G., Okon M. et al. Arginine: Its pKa value revisited // Protein Sci. 2015. V. 24. № 5. P. 752.
5. Rogachevskii I.V., Plakhova V.B., Shegolev B.F. и др. Рецептор дефенсина: возможный механизм снижения возбудимости мембраны сенсорного нейрона // Доклады Академии наук. 2000. Т. 375. № 6. С. 843.
Rogachevskii I.V., Plakhova V.B., Shchegolev B.F. et al. [The defensin receptor: a possible mechanism responsible for reduced excitability of the neuronal sensory membrane] // Dokl. Biol. Sci. 2000. V. 375. № 6. P. 595.
6. Bach A.C., Selsted M.E., Pardi A. Two-dimensional NMR studies of the antimicrobial peptide NP-5 // Biochemistry. 1987. V. 26. № 14. P. 4389.
7. Pardi A., Hare D.R., Selsted M.E. et al. Solution structures of the rabbit neutrophil defensin NP-5 // J. Mol. Biol. 1988. V. 201. № 3. P. 625.
8. Hill C.P., Yee J., Selsted M.E., Eisenberg D. Crystal structure of defensin HNP-3, an amphiphilic dimer: mechanisms of membrane permeabilization // Science. 1991. V. 251. № 5000. P. 1481.
9. Selsted M.E., Tang Y.Q., Morris W.L. et al. Purification, primary structures, and antibacterial activities of beta-defensins, a new family of antimicrobial peptides from bovine neutrophils. // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. № 9. P. 6641.
10. Ноздрачев А.Д., Крылов Б.В., Сабанов В.С. и др. Эндогенные антибиотики дефенсины как возможные регуляторы функционирования натриевых каналов нейронов спинномозговых ганглиев // Доклады Академии наук. 1997. Т. 355. № 5. С. 705.
Nozdachev A.D., Krylov B.V., Sabanov V.S. et al. [Endogenous antibiotic defensins as a tentative regulators of sodium channels in dorsal root ganglion neurons] // Dokl. Akad. Nauk. 1997. V. 355. № 5. P. 705.
11. Плахова В.Б., Щеголев Б.Ф., Rogachevskii I.V. и др. Возможный молекулярный механизм взаимодействия дефенсина с мембраной сенсорного нейрона // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2000. Т. 86. № 11. С. 1471.
Plakhova V.B., Shchegolev B.F., Rogachevskii I.V. et al. [Putative molecular mechanism of defensin interaction with the membrane of the sensory neuron] // Ross. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. 2000. V. 86. № 11. P. 1471.
12. Щеголев Б.Ф., Rogachevskii I.V., МакКи М.Л. и др. Квантовохимическое исследование равновесной геометрии и электронного строения молекул эндогенных пептидов NP-4 и NP-5 // Журн. общей химии. 2005. Т. 75. № 3. С. 509.
Shchegolev B.F., Rogachevskii I.V., MacKee M.L. et al. A quantum-chemical study of the steric and electronic structure of the molecules of endogenic peptides NP-4 and NP-5 // Russ. J. Gen. Chem. 2005. V. 75. № 3. P. 473.
13. Плахова В.Б., Rogachevskii I.V., Шельх Т.Н. и др. Возможный молекулярный механизм анальгетического эффекта пептидных фрагментов дефенсинов // Медицинский академический журн. 2013. Т. 13. № 3. С. 78.
Plakhova V.B., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N., et al. [A possible molecular mechanism of analgesic effect of peptide fragments of defensins] // Med. Akad. Zh. 2013. V. 13. № 3. P. 78.
14. Hamill O.P., Marty A., Neher E. et al. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches // Pflugers Arch. 1981. V. 391. № 2. P. 85.
15. Plakhova V.B., Penniyaynen V.A., Yachnev I.L. et al. Src kinase controls signaling pathways in sensory neuron triggered by low-power infrared radiation // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2019. V. 97. № 5. P. 400.
16. Plakhova V.B., Penniyaynen V.A., Rogachevskii I.V. et al. Dual mechanism of modulation of Na_v1.8 sodium channels by ouabain // Can. J. Physiol. Pharmacol. NRC Research Press. 2020. V. 98. № 11. P. 785.
17. Kostyuk P.G., Krishtal O.A., Pidoplichko V.I. Effect of internal fluoride and phosphate on membrane currents during intracellular dialysis of nerve cells // Nature. 1975. V. 257. № 5528. P. 691.
18. Elliott A.A., Elliott J.R. Characterization of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia // J. Physiol. 1993. V. 463. № 1. P. 39.
19. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A. et al. General atomic and molecular electronic structure system // J. Comput. Chem. 1993. V. 14. № 11. P. 1347.
20. Lopatina E.V., Yachnev I.L., Penniyaynen V.A. et al. Modulation of signal-transducing function of neuronal membrane Na⁺,K⁺-ATPase by endogenous ouabain and low-power infrared radiation leads to pain relief // Med. Chem. 2012. V. 8. № 1. P. 33.
21. Penniyaynen V.A., Plakhova V.B., Rogachevskii I.V. et al. Molecular mechanisms and signaling by comenic acid in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain // Pathophysiology. 2019. V. 26. № 3–4. P. 245.
22. Hodgkin A.L., Huxley A.F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo* // J. Physiol. 1952. V. 116. № 4. P. 497.
23. Алмерс В. Воротные токи и движение зарядов в возбудимых мембранах / Мембраны: ионные каналы. М.: Мир, 1981. С. 129.

24. *Bennett D.L., Clark X.A.J., Huang J. et al.* The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling // *Physiol. Rev.* 2019. V. 99. № 2. P. 1079.
25. *Jarvis M.F., Honore P., Shieh C.-C. et al.* A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 20. P. 8520.
26. *Bagal S.K., Bungay P.J., Denton S.M. et al.* Discovery and optimization of selective Na_v1.8 modulator series that demonstrate efficacy in preclinical models of pain // *ACS Med. Chem. Lett.* 2015. V. 6. № 6. P. 650.
27. *Шельх Т.Н., Рогачевский И.В., Ноздрачев А.Д. и др.* Молекулярный механизм модуляции трипептидом возбудимости мембраны ноцицептивного нейрона // *Доклады Академии наук.* 2016. Т. 466. № 6. С. 734.
- Shelykh T.N., Rogachevsky I.V., Nozdrachev A.D. et al.* Molecular mechanism of modulation of nociceptive neuron membrane excitability by a tripeptide // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2016. V. 466. № 1. P. 77.

Modulation of Voltage Sensitivity of Slow Sodium Channels by the Synthetic Cyclic Peptide

V. B. Plakhova^a, I. V. Rogachevskii^a, V. A. Penniyaynen^a, S. A. Podzorova^a, A. D. Kalinina^a,
B. V. Krylov^{a,*}, A. D. Nozdrachev^a

^a*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: krylov@infran.ru*

Effects of the synthetic cyclic peptide on the primary sensory neuron responses are investigated. A decrease in the Na_v1.8 channel voltage sensitivity upon application of the decapeptide Ac-Cys¹-Leu²-Pro³-Arg⁴-Glu⁵-Arg⁶-Arg⁷-Ala⁸-Gly⁹-Cys¹⁰-NH₂ (PIP10) containing an intramolecular disulfide bridge Cys¹-Cys¹⁰ was demonstrated by the patch-clamp method. The side chains of Arg⁴ and Arg⁶ residues are sterically unhindered and not involved in strong intramolecular interactions, as shown by the full semiempirical AM1 geometry optimization of the PIP10 molecule. The distance between the central carbon atoms of the guanidinium moieties of these arginine residues is close to 14 Å. According to our hypothesis, it is these positively charged functional groups that are responsible for binding of PIP10 due to intermolecular ion-ionic bonding with negatively charged groups of the Na_v1.8 channel molecule. The agent had no effect on the neurite growth of sensory neurons. The results obtained make it possible to suggest that the PIP10 decapeptide might be applicable as a safe and effective analgesic medicinal substance given its ability to specifically modulate the Na_v1.8 channels playing a key role in primary sensory coding in the afferent unit of the nociceptive system.

Keywords: primary sensory neuron, nociception, patch-clamp method, organotypic nerve tissue culture, AM1 method, Na_v1.8 channel.

УДК 612.825.4

АВТОНОМНЫЕ ФУНКЦИИ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ

© 2021 г. В. Г. Александров¹, *, Т. Н. Кокурина¹, Г. И. Рыбакова¹, Т. С. Туманова^{1, 2}

¹ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: aleksandrovv@infran.ru

Поступила в редакцию 24.01.2021 г.

После доработки 04.03.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Одной из ключевых проблем интегративной физиологии является роль коры больших полушарий головного мозга в контроле автономных функций. В настоящее время области автономной коры идентифицированы в медиальной префронтальной, островковой и орбитофронтальной коре. В данном обзоре рассматриваются критерии идентификации автономных областей, особенности их строения, связей с таламусом, подкорковыми и стволовыми вегетативными центрами, а также результаты нейрофизиологических экспериментов и нейровизуализационных исследований. Обсуждается вопрос о функциональной специализации автономной областей коры больших полушарий с точки зрения концепций центральной автономной сети и нейровисцеральной интеграции.

Ключевые слова: автономные функции, автономный контроль, медиальная префронтальная кора, инсулярная кора, орбитофронтальная кора, центральная автономная сеть, нейровисцеральная интеграция.

DOI: 10.31857/S0131164621050027

Проблема центрального нервного контроля автономных функций в течение многих лет была и остается важнейшей проблемой интегративной физиологии. Выяснение роли коры больших полушарий в автономном контроле — одно из приоритетных направлений исследований, которое традиционно развивалось крупнейшими российскими физиологами. Физиология коры больших полушарий находилась в центре внимания И.П. Павлова [1], в его школе впервые определены два важнейших направления исследований, которые развиваются и в настоящее время: это, во-первых, изучение роли коры в управлении функциями внутренних органов, а во-вторых, выяснение роли импульсов, исходящих из внутренних органов в работе коры головного мозга [2]. Выдающихся результатов в изучении кортикального и субкортикального представительства висцеральных систем добились В.Н. Черниговский и его сотрудники [3]. В дальнейшем на медиальной [4] и латеральной [5] поверхностях больших полушарий были идентифицированы области так называемой “автономной” коры, изучались механизмы их влияния на автономные функции [6–9]. Основной целью настоящей статьи является описание основных результатов морфологического и нейрофизиологического исследования областей автономной коры, идентифицированных к настоя-

щему времени, а также обсуждение современных представлений об их функциональной специализации.

Критерии идентификации автономной коры

Конкретную область коры относят к числу автономных областей в том случае, если она соответствует определенным критериям [10]. Прежде всего, рассматриваемая область должна иметь достаточно широкие связи с подкорковыми и стволовыми структурами, для которых уже установлено участие в автономном контроле. Во-вторых, разрушение или фармакологическая инактивация этой области коры, а также ее электрическое или химическое раздражение должно сопровождаться изменением состояния висцеральных систем. В-третьих, при раздражении висцеральных афферентов или при прямой стимуляции той или иной группы интерорецепторов должно наблюдаться изменение нейрональной активности исследуемой области коры, что указывает на возможное поступление висцеросенсорной информации в эту область. В-четвертых, в ответ на функциональные пробы, которые вызывают изменения активности определенных афферентов, автономная кора и связанные с ней структуры реагируют изменением своей активности, кото-

рое можно обнаружить, используя современные средства нейровизуализации, например, функциональную магниторезонансную томографию (*fMRI*) [11–14]. Наконец, результаты физиологических экспериментов и исследований должны подтверждаться клиническими наблюдениями над больными с повреждениями головного мозга, затрагивающими исследуемую область коры [15, 16].

Две области, отвечающие всем перечисленным критериям, идентифицированы на медиальной и латеральной поверхностях больших полушарий. Одна из них состоит из полей медиальной префронтальной коры (*mPFC*), вторая образована полями в составе инсулярной коры (*INS*), которые также получают проекции из медиального дорсального ядра таламуса (*MD*) и, следовательно, должны быть включены в состав префронтальной коры [17]. Имеются указания на то, что области проекций *MD*, расположенные на орбитальной и фронтальной поверхностях полушария также вовлечены в контроль автономных систем.

Медиальная префронтальная кора

К автономной коре обычно относят поля *mPFC*, расположенные вокруг колена мозолистого тела. В соответствии с классификацией Бродмана у приматов и хищных это поля 24, 32, 25 и передняя часть поля 24. Для грызунов принята номенклатура с буквенным обозначением полей, в которой полю 25 соответствует инфраламбическая кора (*IL*), полю 32 – прелимбическая кора (*PL*), а полю 24 – передняя поясная кора (*ACC*). Клеточное строение *mPFC* достаточно разнообразно, но у всех видов эта область проявляет признаки мезокортекса, т.е. типа коры, переходного от изокортекса к аллокортексу [18, 19]. Она тесно связана с другими областями префронтальной коры, в частности с прилегающей вентромедиальной и задней орбитофронтальной корой (*OFC*), передней *INS*, а также с корой височной доли [20]. Для *mPFC* характерны реципрокные и очень плотные связи с вентральным стриатумом, а также с миндалевидным комплексом; прямыми наблюдениями доказано тесное функциональное взаимодействие *mPFC* с этими структурами [20–24]. На уровне промежуточного мозга *mPFC* связана с ядрами гипоталамуса (*HYP*), с ядрами ложа конечной полоски (*BNST*) и с безымянной субстанцией [25–29]. Установлено, что центральное ядро миндалевидного комплекса (*ACe*) и структуры *HYP*, получающие проекции из *mPFC*, в свою очередь, проецируются к ядру одиночного пути (*NTS*), вентромедиальной области продолговатого мозга (*VLM*) и спинальным преганглионарным нейронам [30–33]. Кроме того, *mPFC* прямо связана с центральным серым веществом (*PAG*) и с парабрахияльными ядрами моста (*PBN*), которые также проецируются к структурам продолговатого мозга [34, 35].

У крыс известны и прямые проекции из *mPFC* к *NTS* и *VLM* [35–37], у приматов такие проекции не обнаружены.

Результаты экспериментов, в которых *mPFC* подвергалась локальной электрической или химической стимуляции, показали, что эти воздействия приводят к изменениям в состоянии висцеральных систем. Так, было установлено, что локальная стимуляция *IL* крыс приводит к изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), моторной и секреторной активности желудка, изменяет паттерн дыхания [7, 38, 39]. Респираторные и циркуляторные ответы наблюдались при стимуляции прегенуальной и субкаллозальной коры анестезированных макак, причем наиболее выраженные эффекты происходили при воздействии на поле 25 [40]. Инактивация поля 25 бодрствующих обезьян агонистами ГАМК снижала артериальное давление (АД), уменьшала ЧСС и увеличивала вариабельность сердечного ритма [41]. У грызунов, инактивация *IL* микроинфузией мусцимола не оказывала влияния на состояние кардиоваскулярной системы [42], однако ее растормаживание бикикулином вызывало усиление дыхания и кровообращения [43]. Доказана возможность модулирующего влияния *mPFC* на висцеральные рефлексы. В частности, ее повреждение вызывает изменение барорефлекторной чувствительности [44], а стимуляция оказывает модулирующее действие на респираторные рефлексы Геринга–Брейера [8]. Кроме того, установлено, что кардиоваскулярные эффекты экспериментальных воздействий на *mPFC* нередко проявляются в определенном поведенческом контексте. Так, микроинъекции хлорида кобальта, “отключающие” *IL*, устраняют повышение ЧСС, вызванное иммобилизационным стрессом [45]. Показано, что *IL* модулирует реакцию паравентрикулярного ядра *HYP* на стресс, причем делает это при участии *BNST* и некоторых других структур [46]. Этот факт хорошо согласуется с данными о системе связей *IL*. Кроме того обнаружено, что повреждение *mPFC*, затрагивающее по преимуществу *IL* уменьшает условно-рефлекторное повышение ЧСС, которое происходит после предъявления сигнала, предшествующего болевому раздражению [41, 47]. В ранних работах авторов [4] есть указания на то, что электрическая стимуляция висцеральных нервов приводит к появлению коротколатентных вызванных потенциалов в *mPFC*.

В соответствии с результатами экспериментальных исследований, выполненных на животных, у пациентов с электродами, вживленными в *mPFC* по медицинским показаниям, электрическая стимуляция заднецентральными отделами *mPFC*, включая поле 25, вызывала выраженный гипотензивный эффект [48]. Исследования, выполненные на испытуемых с использованием *fMRI*, показали, что изменение активности *mPFC* слабо коррели-

рует с изменениями базового уровня ЧСС и АД [49]. Однако была обнаружена связь между активностью *mPFC* и изменениями показателей вариабельности сердечного ритма, которые наблюдались при когнитивных, двигательных или аффективных событиях [50]. Исследование эффектов функциональных проб методом *fMRI* позволили обнаружить корреляцию между активностью *mPFC* и парасимпатическим тонусом [11].

Латеральная префронтальная (инсулярная) кора

На латеральной поверхности больших полушарий префронтальная кора представлена несколькими citoархитектоническими полями, которые у приматов расположены в антеровентральной части островковой доли (*insula Reilii*), у хищных погружены в глубину сильвиевой борозды, а у грызунов тяготеют к ринальной борозде [51]. В пределах инсулярной области (*INS*) поля, имеющие типичное шестислойное строение, располагаются постеродорсально. По мере перемещения в антеровентральном направлении происходит постепенное истончение и исчезновение внутреннего гранулярного слоя, гранулярные поля сменяются дисгранулярными и агранулярными [52–54]. Наличие связей с *MD* дает основания для включения агранулярных полей *INS* в состав префронтальной коры [17].

Дисгранулярные поля *INS* образуют реципрокные связи с мелкоклеточными частями вентропостеромедиального и вентропостеролатерального ядер таламуса, которые иногда объединяют в особое вентральное заднее мелкоклеточное ядро. Основные входы в это ядро образуют *PBN*, которые являются коллектором висцеросенсорной и вкусовой афферентации [55–57]. Кроме того, в это же ядро напрямую проецируются афференты, исходящие из ядер тройничного нерва, *NTS*, области *A5* и некоторых других структур ствола [58]. В соответствии с этими результатами в *INS* были обнаружены нейроны, которые реагируют на стимуляцию цервикального вагуса [59], на вкусовые раздражители, растяжение желудка, стимуляцию барорецепторов дуги аорты и каротидных хеморецепторов [55]. При этом было установлено, что сенсорное представительство внутренних органов в *INS* проявляет черты висцеротопической организации.

С другой стороны, было установлено, что из *INS* исходят эфферентные проекции ко многим подкорковым и стволовым структурам, принимающим участие в контроле автономных функций, в том числе к *ACe*, *BNST*, латеральной гипоталамической области (*LHA*) и *PBN* [60–62]. Эти структуры связаны между собой, а также дают прямые нисходящие проекции к *NTS* и *VLM*. Кроме того, известны и прямые нисходящие проекции из *INS* к *NTS* [63]. Наконец, введение

транссинаптических маркеров в блуждающий нерв и аортальный депрессорный нерв приводит к появлению метки в нейронах инсулярной коры [64, 65]. Этот факт свидетельствует о том, что *INS* способна модулировать рефлекторные дуги, активность которых инициируется первичными висцеральными афферентами. Установлено, что в *INS*, наряду с сенсорным, есть и моторное представительство автономных систем, поскольку, микроэлектростимуляция определенных точек внутри агранулярной *INS* крысы приводила к изменению состояния систем дыхания и кровообращения, а также желудочно-кишечного тракта [6]. Расположение этих точек внутри *INS* указывает на висцеротопическую организацию моторного представительства. Кроме того, было экспериментально доказано, что *INS* способна модулировать артериальный барорефлекс [66] и респираторные рефлексы Геринга–Брейера [8]. Таким образом, установлено, что область представительства висцеральных систем в *INS* с точки зрения ее функций является не висцеросенсорной, а скорее, висцеральной сенсорно-моторной корой.

Клинические наблюдения показали, что и у человека электрическая стимуляция или повреждение *INS* приводят к изменениям ЧСС и АД, что указывает на участие *INS* в контроле циркуляторной функции [67]. Судорожные очаги, локализованные в *INS*, могут сопровождаться, в числе прочих, висцеросенсорными и/или висцеромоторными симптомами. Висцеросенсорные симптомы могут сопровождаться гиперсаливацией, рвотой, а также обонятельными и вкусовыми ощущениями [68]. В некоторых случаях островковые судороги могут привести к иктальной брадикардии, атриовентрикулярной блокаде и асистолии [69, 70]. Исследования, выполненные с использованием *fMRI*, показали активацию *INS* в тех случаях, когда испытуемые осознавали состояние своих вегетативных функций, например, ощущали жажду, сердцебиение, растяжение разных отделов желудочно-кишечного тракта или мочевого пузыря [71]. Кроме того, было установлено, что при выполнении маневра Вальсальвы в большей степени активируется правая *INS* [72]. Для *INS* установлена латерализация автономных функций, так что правая *INS* контролирует симпатический отдел автономной нервной системы (*ANS*), а левая – парасимпатический. Согласно другим наблюдениям, реакции *INS* сопровождавшие активацию симпатического отдела *AHC* при выполнении разных маневров, регистрировались в разных частях *INS*, что свидетельствует о ее функциональной неоднородности [11].

Орбитофронтальная кора

Орбитофронтальная кора (*OFC*) разных видов имеет свои особенности по составу и строению образующих ее полей. В частности, вся *OFC* грызунов представляет собой агранулярный мезокортекс, поэтому при описании границ и внутреннего деления этой коры опираются, главным образом, на анализ ее связей, в частности с *MD*, кортикальными и подкорковыми структурами [73–75]. В *OFC* крысы обычно выделяют 5 областей, каждая из которых связана с одним из сегментов *MD* [76–78]. С дорсальным сегментом связана медиальная орбитальная область (*MO*), с латеральным – вентральная орбитальная (*VO*) и вентролатеральная (*VLO*), с центральным – латеральная (*LO*). Кроме того, установлена связь *OFC* с субмедиальным и париетальным ядрами таламуса [73, 76, 77].

Связи *OFC* к настоящему времени изучены достаточно подробно, установлено, что они охватывают практически весь мозг, за исключением, по-видимому, мозжечка и самой нижней части ствола [79]. Анализ интракортикальных связей *OFC* показывает, в частности, что она принимает сенсорные входы всех известных модальностей, включая висцеросенсорную. При этом каждая из областей *OFC* обладает характерным набором связей с другими кортикальными областями, так что, например, *MO* более плотно связана с *INS* [80], а *VLO* и *LO* связаны и с *INS* [76] и с *IL* [81]. Практически все области *OFC* связаны реципрокно с *AMG*, причем обнаружена определенная специфика в распределении этих связей, что указывает на их функциональную дифференцировку [82, 83]. В частности, *MO* наиболее тесно связана с *АСе*, а через нее с многочисленными нижележащими автономными центрами. Для других областей более характерны связи с базолатеральными отделами *AMG*. Наиболее обширные проекции в *НУР* образуют *MO* и *VO* [84], которые проецируются не только в *LHA*, но и в перифорникальную, дорсальную и заднюю части *НУР*. Проекция *DLO* в *НУР* оказались менее плотными и ограниченными *LHA*. В эту же область *НУР* проецируются нейроны *LO* [10]. Недавними исследованиями удалось подтвердить наличие хорошо выраженных проекций из *LO* и *VLO* не только к определенным, вновь идентифицированным группам нейронов внутри *НУР*, но и к *PAG* [79, 85]. Кроме того, оказалось, что те же области *НУР* и *PAG*, которые получают проекции из *OFC*, в свою очередь, посылают аксоны в *VLM*, где локализованы сети нейронов, осуществляющие контроль сердечно-сосудистой и других автономных систем [79]. Связи *OFC* с *AMG*, в особенности с *АСе*, *НУР* и *PAG* являются весомым аргументом в пользу участия *OFC* в контроле автономных функций.

Давно известно, что электростимуляция более или менее обширных зон на орбитальной поверхности больших полушарий головного мозга разных экспериментальных животных приводит к изменению активности систем дыхания, кровообращения и пищеварения [86, 87]. Вазомоторные эффекты стимуляции *OFC* очень напоминают те, которые наблюдаются при стимуляции *НУР* и, по-видимому, реализуются при его участии. К сожалению, подобные исследования не получили дальнейшего развития и экспериментальные данные об автономных эффектах локальной стимуляции отдельных областей *OFC*, также как и данные о возможном изменении электрической активности *OFC* в ответ на прямую стимуляцию интерорецепторов или висцеральных афферентов, в настоящее время отсутствуют. Результаты, полученные в электрофизиологических исследованиях, вполне убедительно свидетельствуют лишь о том, что *OFC* безусловно вовлечена в контроль автономных функций, но не могут дать ответ на вопрос о возможной специфике функций отдельных ее частей. Во всяком случае, пока нет предпосылок для четкого разделения полей *OFC* грызунов на висцеросенсорные и висцеромоторные [85], хотя подобные предположения высказывались ранее в отношении *OFC* приматов [88]. Вместе с тем, современные исследования, выполненные методом *fMRI*, не только подтвердили факт наличия у человека анатомических связей между *OFC* и *НУР*, но и установили определенные пространственные закономерности в организации этих связей [89]. Было показано, в частности что *LHA* и структуры медиального *НУР* связаны с разными частями *OFC*. Эти данные могут объяснить некоторые аспекты автономных функций *OFC* и последствия ее повреждения. Например, дорсомедиальное и переднее ядра, расположенные в медиальном *НУР*, контролируют симпатический отдел *ANS* и сами находятся под контролем медиальных областей *OFC*. Становится понятным, почему при повреждении медиальной *OFC* исчезает кожно-гальваническая реакция, обычно сопровождающая процесс принятия решений [90]. По нашему мнению, результаты морфологических и физиологических исследований доказывают, что *OFC* в целом соответствует критериям, по которым производится идентификации автономных областей коры и наряду с *mPFC* и *INS* участвует в контроле автономных функций.

Функциональная специализация областей автономной коры

Поскольку, по меньшей мере, три области коры больших полушарий могут быть идентифицированы в качестве автономной коры, закономерно возникает вопрос о специфичности их функций в

системе автономного контроля. Первоначально предполагалось, что этот вопрос можно решить в рамках дилеммы “моторная или сенсорная функция”, причем *mPFC*, в частности, инфраламбической коре, приписывались функции висцеромоторной коры, а инсулярной – висцеросенсорной. Однако экспериментальные факты противоречат этим представлениям. Известно, в частности, что висцеросенсорная информация достигает *mPFC*, а в *INS* имеется не только сенсорное, но и моторное представительство нескольких висцеральных систем. В связи с этим, неоднократно высказывалось мнение о том, что обе области автономной коры по своей функции являются скорее сенсорно-моторными [6, 10, 60, 63, 72]. С другой стороны, установлено, что в контроль автономных функций вовлечены не только области собственно автономной коры, но также моторные и соматосенсорные зоны [10, 91]. В настоящее время формируются представления о кортикальной автономной сети, в состав которой включают уже известные области автономной коры [92], и которая входит в состав более широкой иерархически организованной центральной автономной сети (*CAN*) в качестве ее верхнего уровня [11, 93, 94]. Помимо автономной коры в состав *CAN* входят уже упоминавшиеся подкорковые и стволовые структуры, связанные с автономной корой и между собой многочисленными, нередко реципрокными связями. Концепция *CAN* оказалась весьма плодотворной, поскольку она не только обобщает значительный объем экспериментальных данных, но и позволяет планировать эксперименты по исследованию механизмов, реализующих влияние автономной коры на функции внутренних органов. Однако она имеет свои ограничения, поскольку есть данные, указывающие на то, что помимо кортикальной автономной сети, в контроле автономной нервной системы, а именно ее симпатического отдела, участвует, по крайней мере, еще одна кортикальная сеть, в состав которой входят поля моторной и сенсорно-моторной коры [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плодотворность концепции *CAN* проявилась в том, что она стала основой для теории нейровисцеральной интеграции, рассматривающей иерархические сетевые модели автономного контроля [95]. В рамках этой теории, автономные функции коры рассматриваются в текущем и планируемом поведенческом контексте, в тесной связи с когнитивными и эмоциональными процессами. Такой подход требует учитывать не только автономные, но и когнитивные функции рассматриваемых областей коры, их роль в реализации эмоциональных реакций. Эта теория рассматривает полифункциональную *INS* как висцераль-

ную сенсорномоторную область, которая, кроме того, формирует представление о внутреннем состоянии тела и задействована в широком спектре перцептивных, когнитивных и эмоциональных задач. Висцеральная сенсорномоторная *mPFC* связывается с функциями представления о состоянии организма, а также с функцией выбора волевого действия или эмоции. Наконец, *OFC* интегрирует сенсорную информацию и через *HYP* влияет на выход из *CAN*, регулируя его на основе концептуального понимания текущего сенсорного входа. Таким образом, в настоящее время формируется принципиально новый, более широкий подход к пониманию роли префронтальной коры в управлении функциями внутренних органов. Этот подход предоставляет новые возможности для интерпретации имеющихся экспериментальных данных и планирования дальнейших исследований, направленных на выяснение механизмов, обеспечивающих вовлечение префронтальной коры в автономный контроль.

Финансирование работы. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы по Программе “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” Тема 64.1 (0134-2019-0001) “Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов”.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлов И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.–Л.: Госиздат, 1927. 372 с.
2. Быков К.М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.–Л.: Медгиз, 1947. 283 с.
3. Черниговский В.Н. Морфофизиологическая структура interoцептивного анализатора и некоторые особенности его работы // Вестник АМН СССР. 1959. № 4. С. 3.
4. Беллер Н.Н. Висцеральное поле лимбической коры. Организация эфферентной функции. Л.: Наука, 1977. 160 с.
5. Александров В.Г., Александрова Н.П. Респираторные эффекты локального раздражения инсулярной коры головного мозга крысы // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 4. С. 316.
6. Bagaev V., Aleksandrov V. Visceral-related area in the rat insular cortex // Auton. Neurosci. 2006. V. 125. № 1–2. P. 16.
7. Alexandrov V.G., Ivanova T.G., Alexandrova N.P. Prefrontal control of respiration // J. Physiol. Pharmacol. 2007. V. 58. Suppl 5. Pt 1. P. 17.
8. Aleksandrov V.G., Mercuriev V.A., Ivanova T.G., Tarasievich A.A., Aleksandrova N.P. Cortical control of Her-

- ing-Breuer reflexes in anesthetized rats // *Eur. J. Med. Res.* 2009. V. 14. Suppl 4. P. 1.
9. *Busygina I.I., Aleksandrov V.G., Lyubashina O.A., Pan-telev S.S.* Effects of stimulation of the insular cortex on execution of the antrofundal reflex in conscious dogs // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010. V. 40. № 4. P. 375.
 10. *Cechetto D.F., Saper C.B.* Role of the cerebral cortex in autonomic function / *Central Regulation of Autonomic Functions*. N.Y.: Oxford University Press, 1990. P. 208.
 11. *Sklerov M., Dayan E., Browner N.* Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications // *Clin. Auton. Res.* 2019. V. 29. № 6. P. 555.
 12. *Macey P.M., Ogren J.A., Kumar R., Harper R.M.* Functional Imaging of Autonomic Regulation: Methods and key findings // *Front. Neurosci.* 2016. V. 9. P. 513.
 13. *Kimmerly D.S.* A review of human neuroimaging investigations involved with central autonomic regulation of baroreflex-mediated cardiovascular control // *Auton. Neurosci.* 2017. V. 207. P. 10.
 14. *Sclocco R., Beissner F., Bianciardi M. et al.* Challenges and opportunities for brainstem neuroimaging with ultrahigh field MRI // *Neuroimage.* 2018. V. 168. P. 412.
 15. *Takahashi C., Hinson H.E., Baguley I.J.* Autonomic dysfunction syndromes after acute brain injury // *Handb. Clin. Neurol.* 2015. V. 128. P. 539.
 16. *Chen M.H., Lu C.H., Chen P.C. et al.* Association Between Autonomic Impairment and Structural Deficit in Parkinson Disease // *Medicine (Baltimore)*. 2016. V. 95. № 11. P. 3086.
 17. *Leonard C.M.* Finding prefrontal cortex in the rat // *Brain Res.* 2016. V. 1645. P. 1.
 18. *Alexander L., Clarke H.F., Roberts A.C.* A Focus on the functions of area 25 // *Brain Sci.* 2019. V. 9. № 6. P. 129.
 19. *Puelles L., Alonso A., García-Calero E., Martínez-de-la-Torre M.* Concentric ring topology of mammalian cortical sectors and relevance for patterning studies // *J. Comp. Neurol.* 2019. V. 527. № 10. P. 1731.
 20. *Joyce M.K.P., Barbas H.* Cortical connections position primate area 25 as a keystone for interoception, emotion, and memory // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. № 7. P. 1677.
 21. *Alheid G.F., Heimer L.* Theories of basal forebrain organization and the “emotional motor system” // *Prog. Brain Res.* 1996. V. 107. P. 461.
 22. *Fisk G.D., Wyss J.M.* Descending projections of infralimbic cortex that mediate stimulation-evoked changes in arterial pressure // *Brain Res.* 2000. V. 859. № 1. P. 83.
 23. *Zimmermann K.S., Richardson R., Baker K.D.* Maturation changes in prefrontal and amygdala circuits in adolescence: implications for understanding fear inhibition during a vulnerable period of development // *Brain Sci.* 2019. V. 9. № 3. P. 65.
 24. *Klumpp H., Fitzgerald J.M.* Neuroimaging Predictors and Mechanisms of Treatment Response in Social Anxiety Disorder P. an Overview of the Amygdala // *Curr. Psychiatry Rep.* 2018. V. 20. № 10. P. 89.
 25. *Hurley M., Herbert H., Moga M.M., Saper C.B.* Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat // *J. Comp. Neurol.* 1991. V. 308. № 2. P. 249.
 26. *Floyd N.S., Price J.L., Ferry A. et al.* Orbitomedial prefrontal cortical projections to hypothalamus in the rat // *J. Comp. Neurol.* 2001. V. 432. № 3. P. 307.
 27. *Kirouac G.J.* Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. V. 56. P. 315.
 28. *Haghighparast A., Fatahi Z., Arezoomandan R. et al.* Functional roles of orexin/hypocretin receptors in reward circuit // *Progr. Brain Res.* 2017. V. 235. P. 139.
 29. *Averbeck B.B., Murray E.A.* Hypothalamic Interactions with Large-Scale Neural Circuits Underlying Reinforcement Learning and Motivated Behavior // *Trends Neurosci.* 2020. V. 43. № 9. P. 681.
 30. *Chiba T., Kayahara T., Nakano K.* Efferent projections of infralimbic and prelimbic areas of the medial prefrontal cortex in the Japanese monkey, *Macaca fuscata* // *Brain Res.* 2001. V. 888. № 1. P. 83.
 31. *Barbas H., Saha S., Rempel-Clower N., Ghashghaei T.* Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression // *BMC Neurosci.* 2003. V. 4. P. 25.
 32. *Macefield V.G., Henderson L.A.* Identifying increases in activity of the human RVLM through MSNA-coupled fMRI // *Front. Neurosci.* 2020. V. 13. P. 1369.
 33. *Stornetta R.L., Inglis M.A., Viar K.E., Guyenet P.G.* Afferent and efferent connections of C1 cells with spinal cord or hypothalamic projections in mice // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. № 8. P. 4027.
 34. *Neafsey E.J., Terreberry R.R., Hurley K.M. et al.* Anterior cingulate cortex in rodents: connections, visceral control functions, and implications for emotion / *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*. Birkhäuser: Boston, MA, 1993. P. 206.
 35. *Gasparini S., Howland J.M., Thatcher A.J., Geerling J.C.* Central afferents to the nucleus of the solitary tract in rats and mice // *J. Comp. Neurol.* 2020. V. 528. № 16. P. 2708.
 36. *Terreberry R.R., Neafsey E.J.* The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem // *Brain Res. Bull.* 1987. V. 19. № 6. P. 639.
 37. *Van der Kooy D., McGinty J.F., Koda L.Y. et al.* Visceral Cortex P. A Direct Connection from Prefrontal Cortex to the Solitary Nucleus in Rat // *Neurosci. Lett.* 1982. V. 33. № 2. P. 123.
 38. *Fisk G.D., Wyss J.M.* Descending projections of infralimbic cortex that mediate stimulation-evoked changes in arterial pressure // *Brain Res.* 2000. V. 859. № 1. P. 83.
 39. *Hurley-Gius K.M., Neafsey E.J.* The medial frontal cortex and gastric motility: microstimulation results and their possible significance for the overall pattern of organization of rat frontal and parietal cortex // *Brain Res.* 1986. V. 365. № 2. P. 241.
 40. *Kaada B.R., Pribram K.H., Epstein J.A.* Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital surface and cingulate gyrus: a preliminary report // *J. Neurophysiol.* 1949. V. 12. № 5. P. 347.
 41. *Wallis C.U., Cardinal R.N., Alexander L. et al.* Opposing roles of primate areas 25 and 32 and their putative rodent homologs in the regulation of negative emotion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 20. P. E4075.

42. Müller-Ribeiro F.C., Zaretsky D.V., Zaretskaia M.V. et al. Contribution of infralimbic cortex in the cardiovascular response to acute stress // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2012. V. 303. № 6. P. R639.
43. Hassan S.F., Cornish J.L., Goodchild A.K. Respiratory, metabolic and cardiac functions are altered by disinhibition of subregions of the medial prefrontal cortex // *J. Physiol.* 2013. V. 591. № 23. P. 6069.
44. Verberne A.J., Lewis S.J., Worland P.J. et al. Medial prefrontal cortical lesions modulate baroreflex sensitivity in the rat // *Brain Res.* 1987. V. 426. № 2. P. 243.
45. Tavares R., Corrêa F., Resstel L. Opposite role of infralimbic and prelimbic cortex in the tachycardiac response evoked by acute restraint stress in rats // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 11. P. 2601.
46. Spencer S.J., Buller K.M., Day T.A. Medial prefrontal cortex control of the paraventricular hypothalamic nucleus response to psychological stress: possible role of the bed nucleus of the stria terminalis // *J. Comp. Neurol.* 2005. V. 481. № 4. P. 363.
47. Frysztak R.J.V., Neafsey E.J. The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat // *Brain Res.* 1994. V. 643. № 1–2. P. 181.
48. Lacuey N., Hampson J.P., Theeranaew W. et al. Cortical structures associated with human blood pressure control // *JAMA Neurol.* 2018. V. 75. № 2. P. 194.
49. Jennings J.R., Sheu L.K., Kuan D.C. et al. Resting state connectivity of the medial prefrontal cortex covaries with individual differences in high-frequency heart rate variability // *Psychophysiology.* 2016. V. 53. № 4. P. 444.
50. Lane R.D., Weidenbacher H., Smith R. et al. Subgenual anterior cingulate cortex activity covariation with cardiac vagal control is altered in depression // *J. Affect. Disord.* 2013. V. 150. № 2. P. 565.
51. Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review // *Prog. Brain Res.* 2012. V. 195. P. 123.
52. Mesulam M.M., Mufson E.J. Insula of the old-world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain // *J. Comp. Neurol.* 1982. V. 212. № 1. P. 1.
53. Aleksandrov V.G., Fedorova K.P. Structure of the insular region of the rat neocortex // *Neurosci. Behav. Physiology.* 2003. V. 33. № 3. P. 199.
54. Van de Werd H.J.J.M., Uylings H.B.M. The rat orbital and agranular insular prefrontal cortical areas: a cytoarchitectonic and chemoarchitectonic study // *Brain Struct. Funct.* 2008. V. 212. № 5. P. 387.
55. Cechetto D.F., Saper C.B. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1987. V. 262. № 1. P. 27.
56. Chiang M.C., Bowen A., Schier L.A. et al. Parabrachial complex: a hub for pain and aversion // *J. Neurosci.* 2019. V. 39. № 42. P. 8225.
57. Iwai H., Kuramoto E., Yamanaka A. et al. Ascending parabrachio-thalamo-striatal pathways: potential circuits for integration of gustatory and oral motor functions // *Neuroscience.* 2015. V. 294. P. 1.
58. Krout K.E., Belzer R.E., Loewy A.D. Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat // *J. Comp. Neurol.* 2002. V. 448. № 1. P. 53.
59. Radna R.J., MacLean P.D. Vagal elicitation of respiratory-type and other unit responses in basal limbic structures of squirrel monkeys // *Brain Res.* 1981. V. 213. № 1. P. 45.
60. Yasui Y., Breder C.D., Saper C.B., Cechetto D.F. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1991. V. 303. № 3. P. 355.
61. Cechetto D.F., Chen S.J. Hypothalamic and cortical sympathetic responses relay in the medulla of the rat // *Am. J. Physiol.* 1992. V. 263. № 3. Pt 2. P. 544.
62. Gabbot P.L.A., Warner T.A., Jays P.R.L. et al. Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical, motor, and limbic centers // *J. Comp. Neurol.* 2005. V. 492. № 2. P. 145.
63. Verberne A.J.M. Modulation of autonomic function by the cerebral cortex / Central regulation of autonomic functions. Oxford: Oxford University Press, 2011. P. 202.
64. Blessing W.W., Li Y.W., Wesselingh S.L. Transneuronal transport of herpes simplex virus from the cervical vagus to brain neurons with axonal inputs to central vagal sensory nuclei in the rat // *Neuroscience.* 1991. V. 42. № 1. P. 261.
65. Gieroba Z.J., Li Y.W., Wesselingh S.L., Blessing W.W. Transneuronal labeling of neurons in rabbit brain after injection of herpes simplex virus type 1 into the aortic depressor nerve // *Brain Res.* 1991. V. 558. № 2. P. 264.
66. Saleh T.M., Connell B.J. Role of the insular cortex in the modulation of baroreflex sensitivity // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 5. P. R1417.
67. Oppenheimer S., Cechetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function // *Compr. Physiol.* 2016. V. 6. № 2. P. 1081.
68. Obaid S., Zerouali Y., Nguyen D.K. Insular epilepsy: semiology and noninvasive investigations // *J. Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 34. № 4. P. 315.
69. Seeck M., Zaim S., Chaves-Vischer V. et al. Ictal bradycardia in a young child with focal cortical dysplasia in the right insular cortex // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2003. V. 7. № 4. P. 177.
70. Surges R., Scott C.A., Walker M.C. Peri-ictal atrioventricular conduction block in a patient with a lesion in the left insula P. case report and review of the literature // *Epilepsy Behav.* 2009. V. 16. № 2. P. 347.
71. Craig A.D. Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011. V. 1225. P. 72.
72. Shoemaker K.J., Wong S.W., Cechetto D.F. Cortical circuitry associated with reflex cardiovascular control in humans P. Does the cortical autonomic network “speak” or “listen” during cardiovascular arousal // *Anat. Rec.* 2012. V. 295. № 9. P. 1375.
73. Krettek J.E., Price J.L. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat // *J. Neurosci.* 1977. V. 171. № 2. P. 157.
74. Izquierdo A. Functional heterogeneity within rat orbitofrontal cortex in reward learning and decision making // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 44. P. 10529.
75. van de Werd H.J.J.M., Rajkowska G., Evers P., Uylings H.B.M. Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the

- mouse // *Brain Structure and Function*. 2010. V. 214. № 4. P. 339.
76. *Reep R.L., Corvin J.V., King V.* Neuronal connections of orbital cortex in rats . topography of cortical and thalamic afferents // *Exp. Brain Res*. 1996. V. 111. № 2. P. 315.
77. *Alcaraz F., Marchand A.R., Courtand G. et al.* Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat // *Eur. J. Neurosci*. 2016. V. 44. № 3. P. 1972.
78. *Swanson L.W.* Brain maps 4.0 – Structure of the rat brain P. An open access atlas with global nervous system nomenclature ontology and flat maps // *J. Comp. Neurol*. 2018. V. 526. № 6. P. 935.
79. *Bilella A., Alvarez-Bolado G., Celio M.R.* The Foxb1-expressing neurons of the ventrolateral hypothalamic paravox nucleus project to defensive circuits // *J. Comp. Neurol*. 2016. V. 524. № 15. P. 2955.
80. *Hoover W.B., Vertes R.P.* Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat // *J. Comp. Neurol*. 2011. V. 519. № 18. P. 3766.
81. *Illig K.R.* Projections from orbitofrontal cortex to anterior piriform cortex in the rat suggest a role in olfactory information processing // *J. Comp. Neurol*. 2005. V. 488. № 2. P. 224.
82. *Murphy M.J.M., Deutch A.Y.* Organization of afferents to the orbitofrontal cortex in the rat // *J. Comp. Neurol*. 2018. V. 526. № 9. P. 1498.
83. *Rempel-Clower N.L.* Role of orbitofrontal cortex connections in emotion // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2007. V. 1121. P. 72.
84. *Floyd N.S., Price J.L., Ferry A. et al.* Orbitomedial prefrontal cortical projections to hypothalamus in the rat // *J. Comp. Neurol*. 2001. V. 432. № 3. P. 307.
85. *Babalian A., Eichenberger S., Bilella A. et al.* The orbitofrontal cortex projects to the paravox nucleus of the ventrolateral hypothalamus and to its targets in the ventromedial periaqueductal grey matter // *Brain Struct. Funct*. 2019. V. 224. № 1. P. 293.
86. *Kaada B.R.* Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of 'rhinencephalic' and other structures in primates, cat and dog. A study of responses from the limbic, subcallosal, orbito-insular, piriform and temporal cortex, hippocampus-fornix and amygdala // *Acta Physiol. Scand. Suppl*. 1951. V. 24. № 83. P. 1.
87. *Neafsey E.J.* Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations // *Prog. Brain Res*. 1990. V. 85. P. 147.
88. *Price J.L.* Definition of the orbital cortex in relation to specific connections with limbic and visceral structures and other cortical regions // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2007. V. 1121. P. 54.
89. *Hirose S., Osada T., Ogawa A. et al.* Lateral-medial dissociation in orbitofrontal cortex-hypothalamus connectivity // *Front. Hum. Neurosci*. 2016. V. 10. P. 244.
90. *Zhang S., Hu S., Hu J. et al.* Barratt Impulsivity and neural regulation of physiological arousal // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 6. P. e0129139.
91. *Levinthal D.J., Strick P.L.* Multiple areas of the cerebral cortex influence the stomach // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020. V. 117. № 23. P. 13078.
92. *Al-Khazraji B.K., Shoemaker J.K.* The human cortical autonomic network and volitional exercise in health and disease // *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2018. V. 43. № 11. P. 1122.
93. *Benarroch E.E.* The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective // *Mayo Clin. Proc*. 1993. V. 68. № 10. P. 988.
94. *Benarroch E.E.* Control of the cardiovascular and respiratory systems during sleep // *Auton. Neurosci*. 2019. V. 218. P. 54.
95. *Smith R., Thayer J.F., Khalsa S.S., Lane R.D.* The hierarchical basis of neurovisceral integration // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017. V. 75. P. 274.

Autonomic Functions of the Prefrontal Cortex

V. G. Aleksandrov^{a, *}, T. N. Kokurina^a, G. I. Rybakova^a, T. S. Tumanova^{a, b}

^a*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

^b*Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia*

*E-mail: aleksandrovv@infran.ru

One of key problems of integrative physiology is the role of the cerebral cortex in autonomic control. To date, autonomic areas have been identified within medial prefrontal, insular, and orbitofrontal cortex. The review examines the features of their structure and connections with the subcortical and brainstem autonomic centers, as well as the results of neurophysiological experiments and neuroimaging studies. The issue of functional specialization of the autonomic regions of brain cortex is discussed in terms of the concepts of the central autonomic network and neurovisceral integration.

Keywords: autonomic functions, autonomic control, prefrontal cortex, insular cortex, orbitofrontal cortex, central autonomic network, neurovisceral integration.

УДК 612.821

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНСАМБЛИ В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

© 2021 г. Д. Н. Берлов^{1, *}, Е. А. Никитина^{1, 2}

¹Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена,
Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: dberlov@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.02.2021 г.

После доработки 23.04.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

В данной статье рассматривается формирование функциональных ансамблей в мозге. На основе современных данных делается вывод о важности нейрональных ансамблей как функциональных единиц в мозге и распространенности ансамблевого кодирования в мозге. Отдельно рассматривается специфика изучения нейрональных ансамблей у человека. Подчеркивается важность формирования, развития, взаимодействия и деградации ансамблей. Анализируются отдельные теоретические аспекты проблемы.

Ключевые слова: нейрональные ансамбли, клеточные ансамбли, популяционное кодирование, функциональная связанность, синаптическая пластичность, связанные с событиями потенциалы.

DOI: 10.31857/S0131164621050039

Со времен открытия Ч. Шеррингтоном синапсов, нейроны рассматривали как морфофункциональные единицы нервной системы. Этому способствовали также общий атомизм клеточной теории, исследования электрических процессов на мембране одиночной клетки как базовых актов возбуждения и торможения, а также технические ограничения, препятствующие одновременной регистрации большого числа нервных клеток.

Однако ряд теоретических подходов к организации нервной системы предполагает, что основной единицей, реализующей функции в нервной системе, является связанная группа нейронов. Само понятие рефлекторной дуги подразумевает, что рефлекс, как логическая единица поведения, обеспечивается организованной определенным образом группой нервных клеток. Важным шагом в развитии этого направления явилось понимание, что такие организованные группы нейронов могут быть не только врожденными, но и формироваться в результате индивидуального опыта, как это наблюдается в учении И.П. Павлова об условном рефлексе и А.А. Ухтомского о доминанте. Условно-рефлекторное учение И.П. Павлова задавало вектор развития физиологии, генетике поведения и смежным дисциплинам в Институте физиологии им. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург), который сохраняется до настоящего времени [1]. А.А. Ухтомский рассматривал доминату

как функциональный орган, который является распределенным, динамически формируемым, способным восстанавливаться на основе активации своих частей и взаимодействующий с другими подобными функциональными органами [2]. Эти прогрессивные концепции предвосхитили многие современные теоретические представления.

В англоязычной литературе истоки представлений о нейрональных ансамблях как единицах реализации функций в мозге, как правило, соотносят с идеями *D.O. Hebb* [3]. Согласно *D.O. Hebb*, результатом реакции мозга на воздействия окружающей среды является формирование т. н. клеточных ансамблей или сборок (*cell assembly*), которые ведут себя как функциональные единицы, обеспечивая кодирование информации и ее влияние на поведение. *D.O. Hebb* предполагал, что синаптические связи между нейронами могут изменяться в зависимости от предшествующего опыта, становясь сильнее или слабее. При этом совместное возбуждение пары нейронов усиливает синаптическую связь между ними. В современной литературе это часто обозначается как пластичность, зависимость от времени спайка (*spike time dependent plasticity, STDP*) [4], отражая различия во влиянии синаптических событий на долговременные изменения в синапсе, в зависимости от того, привели ли эти события к возникновению потенциала действия на постсинаптическом

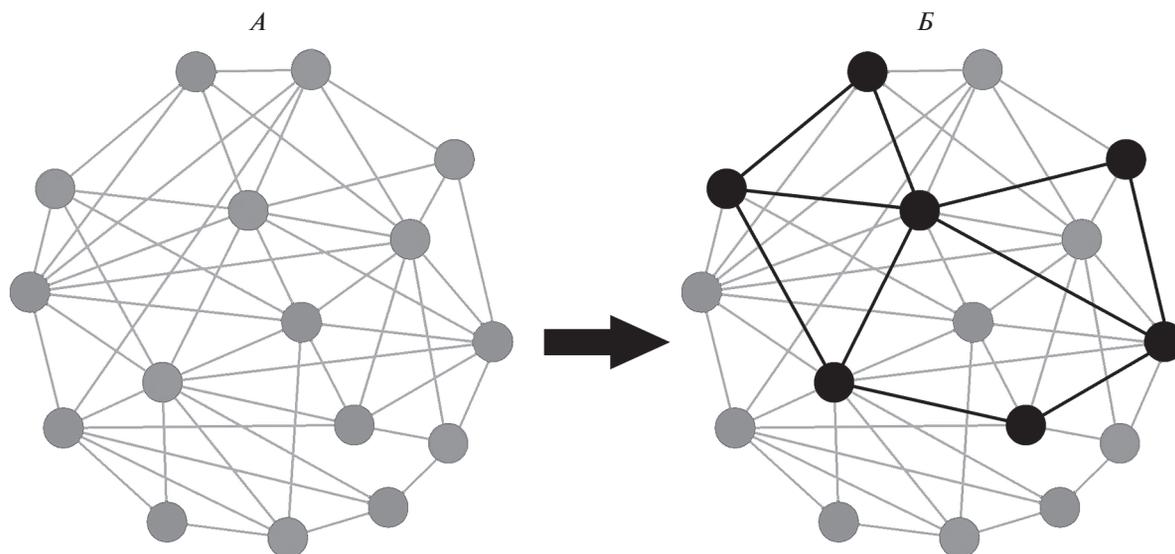


Рис. 1. Условная схема формирования нейронального ансамбля и возникновения функциональной связанности на основе анатомической связанности. *A* – исходная сеть нейронов, морфологическая связанность, *B* – сформированный нейрональный ансамбль, функциональная связанность.

нейроне или нет. Поскольку предметы окружающей среды часто имеют устойчивые сочетания признаков, по мнению *D.O. Hebb* это приводит к возбуждению схожих наборов нейронов при повторных контактах организма с этими предметами и, в конечном счете, к возникновению устойчивых нейрональных ансамблей (рис. 1).

Подобные ансамблевые подходы обладают большой объяснительной силой, поскольку описывают работу мозга на мезоскопическом уровне, позволяя использовать специфические свойства такого уровня для интерпретации поведения [5, 6]. В свою очередь, попытка объяснить эти же свойства на основе альтернативных подходов (например, работы крайне специализированных нейронов-детекторов) наталкивается на многочисленные концептуальные затруднения.

Тем не менее, сложившиеся традиции, технические и вычислительные сложности еще недавно значительно ограничивали практическое экспериментальное использование ансамблевого подхода. Согласно [7, с. 219], “до недавнего времени основной подход, используемый для реконструкции как сенсорных, так и моторных репрезентаций, заключался в последовательной регистрации активности отдельных нейронов с последующей попыткой получить популяционный код”. Однако неудовлетворенность объяснением поведения на основе регистрации активности одиночных нейронов, а также прогресс в технических возможностях изменили ситуацию. Повышение интереса к исследованиям работы групп нейронов, в противовес более раннему акценту на изучение работы отдельных нейронов, по выра-

жению *R. Yuste*, является переходом от нейрональной доктрины к ансамблевой [8]. В исследованиях на животных последние четверть века улучшаются возможности многоэлектродной регистрации электрической активности нейронов [7, 9]. Позднее стал доступен более широкий набор методов регистрации мультинейрональной активности, прежде всего оптической [10]. У животных со сравнительно простой нервной системой подобные методы позволяют зарегистрировать работу значительной части нервной системы [11].

Многие авторы отмечают, что, несмотря на простоту идей, высказанных *D.O. Hebb*, детали реализации хеббовских нейрональных ансамблей остаются неизвестными [12, 13]. В этом отношении в англоязычной литературе использование термина *cell assembly* обычно предполагает отсылку именно к хеббовскому пониманию нейрональных ансамблей, тогда как более общий подход, предполагающий функциональную важность нейрональных ансамблей на иных теоретических принципах или безотносительно их, может обозначаться иначе, например, как *neuronal ensembles*. В русском языке подобного разделения в явном виде не наблюдается. Термин *популяционное кодирование* предполагает, что речь идет о кодировании информации в мозге с помощью популяции нейронов, безотносительно их организации.

Колонки и микроколонки коры больших полушарий могут быть названы морфологическими нейрональными ансамблями, кортикальные модули, основанные на локальных связях, могут осуществлять сложную пространственную филь-

трацию входящего сигнала [14]. В литературе часто также рассматриваются пространственно-распределенные и динамически формируемые функциональные ансамбли. В этом отношении говорят о *морфологической* и *функциональной связанности* нейронов, последняя может возникать и изменяться динамически [15]. В простейшем случае, поскольку формирование нейронального ансамбля предполагает совместную активность множества нейронов, функциональная связь между пространственно удаленными участками нейронального ансамбля может быть выявлена с помощью корреляционных показателей. В свою очередь, обнаружение совместных изменений в работе нейронов часто является практическим критерием для утверждения о принадлежности этих нейронов к одному функциональному ансамблю.

Актуальной может быть и обратная задача выявления структурной связанности на основе функциональной, например, для исследований культуры нервной ткани, где характер морфологических связей может быть априори неизвестен [16]. Морфологическая связанность не только создает основу для функциональной связанности, но и задает пределы изменчивости ансамблей. Характер локальных связей между нейронами внутри кортикальных слоев в значительной степени является врожденным, поэтому способность перестраиваться в результате опыта за счет локальных связей ограничена [17].

В настоящей статье авторы рассматривают некоторые из имеющихся свидетельств в пользу существования нейрональных ансамблей, а также исследования, связанные с изучением нейрональных ансамблей у человека, затрагивают некоторые теоретические аспекты и сложности.

Свидетельства популяционного кодирования

Обработка полученного сигнала от группы нейронов позволяет вычислять *ансамблевые характеристики* [18] – специфические показатели ансамбля, которые могут информативно кодировать сигнал в мозге. *G. Buzsáki* полагает [19], что реальные ансамблевые характеристики могут “считываться” структурами мозга. Хотя эта гипотеза требует доказательств и неизвестно, какие именно ансамблевые характеристики могли бы в действительности использоваться мозгом, практическое вычисление различных ансамблевых характеристик часто позволяет лучше “распознавать”, декодировать протекающие процессы, чем анализ активности одиночных нейронов. К таковым характеристикам можно отнести показатель направленности спайков (*spike directivity*) [20] и коррелятивную изменчивость (*correlated variability*) [21].

Ансамблевое кодирование сенсорных сигналов и внимание. Обнаружен ансамблевый ответ на запахи в обонятельной доле у моли [22], при этом смешивание запахов приводит к появлению временных ансамблевых паттернов, которые не могли быть предсказаны из ответов на одиночные запахи. Аналогичные закономерности наблюдаются в кодировании обонятельного сигнала в пириформной коре у млекопитающих: различные запахи активируют уникальные и распределенные ансамбли нейронов [23]. Для этой же области показано, что оптическая стимуляция небольшой субпопуляции нейронов с генетически внедренным каналородопсином *ChR2* в сочетании с подкрепляющим или болевым безусловным стимулом формирует адекватный поведенческий ответ [24]. При этом можно независимо активировать различные субпопуляции нейронов в пириформной коре с соответствующими различными типами условнорефлекторного поведения.

Ансамблевое декодирование в задаче, требующей привлечения внимания к одному из двух массивов движущихся точек, более эффективно, чем на основе анализа активности одиночных нейронов в латеральной префронтальной коре (ПФК) у обезьян [25]. Ансамблевые характеристики для таких нейронов, декодированные методом опорных векторов, позволяют идентифицировать направление внимания и являются устойчивыми к дистракторам, однократно обученный алгоритм остается эффективным на протяжении недель [26]. Известно, что внимание повышает стабильность вызванных потенциалов (ВП) [27], поэтому ансамблевое кодирование также позволяет объяснить изменение активности нейронов в зависимости от внимания.

Ансамблевое кодирование для задач обучения и памяти. Подход *D.O. Hebb* оказался особенно востребованным при исследовании памяти, поскольку позволяет связать в единой модели кратковременную память, основанную на реверберации в нейрональных ансамблях, с долговременной памятью, основанной на синаптической пластичности в нейронах тех же ансамблей. Важность группового кодирования в функционировании рабочей памяти продемонстрирована при одновременной регистрации активности до 16 нейронов медиальной ПФК у крыс в процессе изменения условий выполняемой задачи. При этом резкая смена поведенческой стратегии сопровождалась относительно коротким переходным периодом в статистических характеристиках ответов популяции нейронов [28]. Резкое изменение групповой нейрональной активности в медиальной ПФК у крыс, в соответствии с изменением поведения, показано и в работе *M.P. Karlsson et al.* [29], а также наблюдается в ЭЭГ у человека [6]. Это значит, что здесь может быть задейство-

ван более быстрый, по сравнению с синаптической пластичностью, механизм.

При исследовании нейрональных ансамблей в дорзолатеральном стриатуме у крыс во время обучения в Т-образном лабиринте оказалось, что ансамблевый показатель взаимной информации (*mutual information*), вычисленный по активности 4 нейронов, отражает фазную динамику процесса обучения. Вначале наблюдается фаза медленного прироста обучения и показателя взаимной информации. Позже отмечается резкий прирост обеих переменных и далее – их стабилизация [30].

Состав ансамбля напрямую влияет на эффективность выполнения функции. Нейроны, не селективные для функции рабочей памяти, могут ее улучшить, когда становятся частью ансамбля [20].

Особое внимание уделяется нейрональным ансамблям в гиппокампе. Так, в зубчатой извилине ансамбль оказывается лучше одиночных нейронов для задачи декодирования позиции в пространстве при перемещении в арене у мышей [31]. Анализируя процессы синхронизации нейрональной активности в гиппокампе [32], пришли к выводу, что вариабельная и динамическая селекция нейрональных ансамблей может быть оптимальным механизмом для быстрой реорганизации функциональных сетей и саморазвития новых репрезентаций, позволяя осуществить гибкий процесс принятия решений.

Моторная функция. Показано, что траектории движений кодируются коллективной активностью тысяч нейронов в задней теменной коре [33, 34]. У обезьян с хронически имплантированными в лобную и теменную кору массивами электродов обнаружилась существенная индивидуальная вариабельность активности отдельных нейронов и значительная стабильность ансамблевой реакции при выполнении задачи непрерывного движения конечностью [35].

Приведенные примеры свидетельствуют о широкой распространенности ансамблевого кодирования при реализации различных функций в мозге. Использование нейрональных ансамблей в этих случаях дает несколько преимуществ.

В первую очередь ансамбль обеспечивает устойчивость, т.е. стабильность реакции во времени. Согласно С. Гринфилд [5], одно из основных свойств нейронных ансамблей заключается в их продолжительной активности, обычно в сотни раз превышающей продолжительность единичного потенциала действия (ПД). В случае выученных ассоциаций при выполнении задачи виртуальной навигации у мыши, статистические характеристики популяции нейронов заднетемной коры сохраняют схожие значения и отличаются стабильностью на протяжении недель, несмотря на изменение активности отдельных нейронов [36]. Стабильность ансамблевых характеристик может

быть основана на реактивации. *N. Matsuo* [37] у трансгенных мышей, экспрессирующих токсин столбняка под контролем *c-fos* промотора, ингибировал активность специфического набора нейронов, активируемого во время начального обучения. Результаты эксперимента предполагают, что активность начального нейронального ансамбля преимущественно подчинена обучению той же задаче и не замещается другими нейронами. Поэтому повторное обучение усиливает память, ведь оно реактивирует тот же самый нейрональный ансамбль.

Групповое ансамблевое кодирование может также давать надежность сохранения, обеспечивая ее даже при гибели части клеток (в отличие от узкоспециализированных нейронов-детекторов) [38].

Наконец, нейрональный ансамбль может обеспечить гибкость и пластичность поведения за счет вхождения или не вхождения конкретного нейрона в определенный ансамбль и увеличения общего числа возможных комбинаций.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о существовании ансамблевого кодирования при реализации различных функций. Необходимо, однако, помнить, что в разных работах понятие нейронального ансамбля может быть неидентичным.

Нейрональные ансамбли у человека

По объективным причинам многие из современных методов, используемых для исследования нейрональных ансамблей у животных, не могут быть применены к человеку. Однако немногочисленные сравнительные исследования, проведенные с применением мультиэлектродной регистрации в мозге, а также с использованием культуры ткани, показали, что проявления коллективной популяционной активности у человека и других млекопитающих носят в значительной степени схожий характер [39, 40]. Тем не менее, можно допустить и существование специфических особенностей в функционировании нейрональных ансамблей у человека [41].

В значительной степени применимым к человеку является развитие вычислительных методов, связанных с выделением конкретного ансамблевого сигнала из общей нейрональной активности. Особенно актуальным анализ активности популяции нейронов может быть для развития инвазивных нейроинтерфейсов, используемых у приматов и человека [42–44]. Однако развитие вычислительных методов, связанных с выделением отдельных ансамблей из общей активности, конечно может быть полезно и для развития неинвазивных нейроинтерфейсов, поскольку формально, и в этом случае, речь идет о выделении полезного информативного сигнала (связанного

с определенным нейрональным ансамблем) из общей нейрональной активности.

Для лучшего понимания применимости ансамблевой парадигмы в исследованиях мозга человека необходимым является анализ традиционных психофизиологических методов регистрации активности мозга, в частности, связанных с событиями потенциалов, а также методов транскраниальной стимуляции. Следует отметить важность разработки новых методов, вычлняющих отдельные независимые компоненты из суммарной записи биоэлектрической активности, таких как анализ независимых компонент для ЭЭГ и метод параллельного факторного анализа для ВП [45]. Вызванные потенциалы, основанные на усреднении специфической активности группы нейронов, могут быть наиболее простым индикатором, выделяющим работу сформированных нейрональных ансамблей из общей электрической активности мозга [46], однако это направление требует дальнейшего анализа. Согласно гипотезе [47], в ВП отражается формирование и активация нейрональных ансамблей, тогда как их поддержание скорее проявляется в высокочастотной ритмической активности ЭЭГ. Транскраниальная стимуляция постоянным током (микрополяризация) теоретически может улучшать процесс обучения не только за счет локального повышения возбудимости, но, возможно, и за счет более специфического влияния на синаптическую пластичность в нейрональных ансамблях, как это следует из анализа срезов гиппокампа крысы [48]. Однако прямая проверка этой гипотезы, с помощью оценки нейрональной пластичности с помощью методики ВП в задаче с обратной зрительной маскировкой на фоне транскраниальной стимуляции постоянным током у лиц больных шизофренией, не принесла положительного результата, поэтому вопрос остается открытым [49].

Одним из перспективных подходов к неинвазивному изучению нейрональных ансамблей у человека является отражение в характеристиках ВП долговременной потенциации, вызванной сенсорными стимулами [50]. Долговременная потенциация – известный феномен долговременной пластичности в мозге, проявляющийся в длительном увеличении веса синапса после интенсивной электростимуляции [51, 52]. Связь долговременной потенциации с процессами памяти предполагает, что схожие явления могут возникать и в естественных условиях при определенных режимах сенсорной стимуляции. В свою очередь методика ВП, отражающая коллективную и, в то же время, достаточно специфическую активность множества нейронов, позволяет обнаружить изменения в отдельных компонентах после экспериментальной процедуры.

Исходный протокол для данной процедуры был предложен *T.J. Teyler et al.* [53] и предполагал двухминутное высокочастотное (9 Гц) предъявление стимула (синусоидальных решеток или шахматного паттерна), обрамленное низкочастотной (1 Гц) стимуляцией. Такая экспериментальная стимуляция вызывала усиление компонента N1b. Позднее были предложены альтернативные варианты протокола [54, 55]. Эти исследования показали также изменения в более ранних (*C1/N90op*, *P1*, *N1*) и более поздних (*P2*) компонентах ВП [49], схожие эффекты в других сенсорных модальностях [56].

Уменьшение выраженности реакции компонентов ВП на долговременную потенциацию у человека, вызванную сенсорной стимуляцией, были выявлены при возрастном старении, а также при шизофрении [54, 57], депрессии [55], биполярном расстройстве второго типа [58]. В свою очередь, у лиц с аутизмом выраженность такой реакции повышена по сравнению с контрольной группой [59].

Показано, что степень модуляции ВП определяется и генетическим фактором, в частности эффективным оказался полиморфизм *Val⁶⁶Met* гена нейротрофического фактора мозга [60].

Теоретические аспекты организации нейрональных ансамблей

Многие авторы подчеркивают, что целый ряд важных вопросов, касающийся формирования и функционирования нейрональных ансамблей, их взаимодействия остается непроясненным [12, 13]. В частности, до конца не выявлены размеры нейрональных ансамблей и срок их жизни [5, 24].

Соматостатин-содержащие тормозные интернейроны регулируют размер ансамблей в гиппокампе [61]. Регуляция ансамблей (их размера и синхронности) в зрительной коре у мышей, вероятно, возможна с помощью парвальбуминовых интернейронов. Тормозные сети могут сегрегировать нейрональные ансамбли [62]. Таким образом, процесс торможения является ключевым во время формирования следов памяти: активные нейрональные популяции тормозят неактивные нейроны. С. Гринфилд [5] рассматривает изменение размера нейрональных ансамблей как базовый механизм регуляции в работе мозга. Роль таких регуляторов могут играть химические модуляторы, например, моноаминергические медиаторы и эндорфины. Уменьшение размеров формирующихся нейрональных ансамблей в ответ на воздействие наблюдается по мере углубления анестезии [63].

В исследовании [64] использовали мышей, у которых могли частично регулировать продукцию нейронов во время внутриутробного развития. Животные с большим числом кортикальных нейронов развивали выраженные функциональные корреляции и более различимые нейрональные ансамбли в первичной зрительной коре, а также демонстрировали более острое различие в зрительном поведении.

Не до конца остаются проясненными и механизмы, обеспечивающие интеграцию нейронов в единые ансамбли. Некоторыми авторами подчеркивается потенциальная важность объемной проводимости электрического сигнала и щелевых контактов в организации ансамблей [65, 66]. По одной из гипотез, астроциты являются резервуаром для ГАМК, организованно высвобождая ее, они могут влиять на функционирование ансамблей через экстрасинаптические рецепторы.

Некоторые авторы предполагают, что нейрональные ансамбли являются распределенными и перекрывающимися [16, 23]. Такая архитектура вызывает множество вопросов: может ли один нейрон входить одновременно в два или более разных ансамблей и как разделены (сегрегированы) перекрывающиеся ансамбли [67].

Подходы к ансамблевой организации. Представления о том, как отдельные ансамбли интегрированы в общую когнитивную архитектуру мозга также заметно различаются. Условно эти подходы можно назвать *инфраструктурными* и *автономными*.

Различные участки коры могут рассматриваться как относительно независимо работающие (функциональные) модули, объединение которых в глобальную структуру необходимо для реализации определенных функций. Когнитивная организация мозга в этом случае выглядит как включающая обязательную *инфраструктуру*, к которой добавляются опциональные модули, определяющие конкретное психическое содержание [68, 69]. Подобное разделение схоже с представлением Н.П. Бехтеревой о жестких и гибких звеньях в мозге [70]. При таком подходе особенности функционирования системы, в первую очередь, определяются архитектурой инфраструктуры системы. Например, если в помещении установлен датчик задымления, его роль будет зависеть от того, подключен ли он к общей противопожарной инфраструктуре [69]. Лишь в случае такого подключения, срабатывание датчика приведет к возникновению широкоэмиттерного противопожарного сигнала тревоги, реакция на который у отдельных агентов будет специ-

фическая. Аналогично в мозге, лишь в случае присоединения модуля обработки информации к общей инфраструктуре (глобальному рабочему пространству), информация о работе этого модуля через широкоэмиттерный сигнал становится доступной для остальных участников сети (каждый из которых отвечает на этот сигнал по собственному сценарию). Отдельные ансамбли в случае инфраструктурного подхода конкурируют между собой за доступ к общей инфраструктуре и проявляют свое психическое содержание лишь через доступ к ней.

Альтернативным можно назвать подход *автономных ансамблей*. В его основе лежит идея формирования функциональных органов, в которых популяция пространственно распределенных нейронов временно оказывается связанной и относительно независимой от других популяций нейронов. Автономные нейрональные ансамбли непосредственно конкурируют между собой, а также репрезентируют психическое содержание. Согласно С. Гринфилд [5], при наличии двух временных нейронных ансамблей, один из них будет доминировать и определять текущий момент сознания. В этом случае важным является не только архитектура системы, но и специфика организации удаленных нейрональных групп в единый ансамбль, судьба активности не вошедших в основной ансамбль нейронов и конкуренции между ансамблями. Наиболее распространенной гипотезой механизма образования таких функциональных органов является *пространственная синхронизация* на общих частотах колебаний. Достоинством данного механизма является то, что он объясняет не только связывание, но и отделение популяции нейронов от других аналогичных популяций на основе различий частоты и фазы [71, 72]. Очевидно, что данный подход перекликается с мыслями А.А. Ухтомского о доминанте, временно формирующейся констелляции нервных центров, и о роли дистанционной пространственной синхронизации в функциональном объединении нейронов [2, 6].

Само по себе положение об ансамблевом кодировании функций еще не позволяет сделать какой-либо предпочтительный выбор относительно двух описанных моделей (к тому же не являющихся взаимоисключающими, здесь необходимо упомянуть о теории функциональных систем П.К. Анохина, постулирующую временное функциональное объединение нервных центров, как динамически формирующуюся инфраструктуру поведенческого акта [73]). В зависимости от принятого варианта, существенно могут отличаться требующие освещения аспекты.

Если речь идет об инфраструктурном подходе, ключевыми характеристиками становится архитектура такой единой сети, глобального пространства, например, динамического таламокортикального ядра [69, 74]. Свойства самого нейронального объединения, подключающегося к подобной глобальной структуре, могут играть второстепенную роль. Важно то, чем отличаются ситуации, когда модуль вошел в глобальную нейрональную сеть, от ситуации, когда он от нее изолирован. В качестве примера можно упомянуть модель *NGWS* [68], в которой вхождение в такую сеть “поджигает” длинные связи.

Если же опираться на автономный ансамблевый подход, то основным становится именно специфика формирования отдельных функциональных нейрональных ансамблей, анализ различий между ансамблями разных видов, взаимодействие между отдельными ансамблями.

Если говорить о проблеме сегрегации ансамблей, то для инфраструктурного подхода ключевым является именно присоединенность группы нейронов к глобальной сети, при этом связь данных нейронов с нейронами, не присоединенными к глобальной сети и не входящими в такой присоединенный ансамбль, не исключается. В случае же автономного ансамблевого подхода предполагается некоторая временная эксклюзивность, когда один функциональный ансамбль оказывается сегрегирован от другого, а нейроны в большинстве случаев являются членами только одного из таких ансамблей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие в конце XIX века нейрона и синапса обострило классический физиологический вопрос о локализации функции. Где находится функция? Связана ли она с отдельными нейронами, как морфофункциональными единицами мозга? Реализуется ли функция на уровне нервных центров, рефлекторных цепочек или более сложных анатомических образований?

Представления С. Рамон-и-Кахаля о “церебральной гимнастике”, способности нейрональных систем менять функциональную активность под влиянием внешних стимулов, нашли подтверждения в последующих исследованиях. Отечественные физиологи (В.М. Бехтерев, И.П. Павлов, Л.А. Орбели) выявили высокие компенсаторные возможности мозга у человека и животных определяющиеся его пластичностью [75]. Процессы пластичности на молекулярном, синаптическом, клеточном и сетевом уровнях образуют сложную пирамиду взаимосвязанных как вертикально, так и горизонтально механизмов [76]. Исследования

последних лет подтвердили провидческие идеи наших великих предшественников о том, что механизмы пластичности при различных функциональных состояниях мозга в норме и патологии связаны с реорганизацией нейрональных ансамблей.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030) (тема 63.1) и РФФИ (грант № 20-015-00300 А).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Савватеева-Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В.* От нейрогенетики к нейроэпигенетике // Генетика. 2015. Т. 51. № 5. С. 613.
Savvateeva-Popova E.V., Nikitina E.A., Medvedeva A.V. Neurogenetics and neuroepigenetics // Russ. J. Genet. 2015. V. 51. № 5. P. 518.
2. *Ухтомский А.А.* Доминанта. СПб.: Питер, 2002. 448 с.
3. *Hebb D.O.* The organization of behavior: a neuropsychological theory. N.Y.: John Wiley and Sons, Inc., 1949. 335 p.
4. *Ocker G.K., Doiron B.* Training and spontaneous reinforcement of neuronal assemblies by spike timing plasticity // Cereb. Cortex. 2019. V. 29. № 3. P. 937.
5. *Гринфилд С.* Один день из жизни мозга. Нейробиология сознания от рассвета до заката. СПб.: Питер, 2018. 240 с.
6. *Павлова Л.П.* Доминанты деятельного мозга человека: системный психофизиологический подход к анализу ЭЭГ. СПб.: Информ-Навигатор, 2017. 432 с.
7. *Nicolelis M.A.L., Fanselow E.E., Ghazanfar A.A.* Hebb's dream: the resurgence of cell assemblies // Neuron. 1997. V. 19. № 2. P. 219.
8. *Yuste R.* From the neuron doctrine to neural networks // Nat. Rev. Neurosci. 2015. V. 16. № 8. P. 487.
9. *Pastore V.P., Massobrio P., Godjoski A., Martinoia S.* Identification of excitatory-inhibitory links and network topology in large-scale neuronal assemblies from multi-electrode recordings // PLoS Comput. Biol. 2018. V. 14. № 8. P. e1006381.
10. *Carrillo-Reid L., Yang W., Kang Miller J.E. et al.* Imaging and optically manipulating neuronal ensembles // Annu. Rev. Biophys. 2017. V. 46. P. 271.
11. *Awal M.R., Wirak G.S., Gabel C.V., Connor C.W.* Collapse of global neuronal states in *Caenorhabditis elegans* under isoflurane anesthesia // Anesthesiology. 2020. V. 133. № 1. P. 133.
12. *Palm G., Knoblauch A., Hauser F., Schüz A.* Cell assemblies in the cerebral cortex // Biol. Cybern. 2014. V. 108. № 5. P. 559.

13. *Nadel L., Maurer A.P.* Recalling lashley and reconsolidating hebb // *Hippocampus*. 2020. V. 30. № 8. P. 776.
14. *Kropotov J.D.* Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy. Academic Press, Elsevier, Amsterdam, London, 2009. 542 p.
15. *Li M., Liu J., Tsien J.Z.* Theory of connectivity: nature and nurture of cell assemblies and cognitive computation // *Front. Neural Circuits*. 2016. V. 10. P. 34.
16. *Poli D., Pastore V.P., Martinoia S., Massobrio P.* From functional to structural connectivity using partial correlation in neuronal assemblies // *J. Neural Eng.* 2016. V. 13. № 2. P. 026023.
17. *Perin R., Berger T.K., Markram H.* A synaptic organizing principle for cortical neuronal groups // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 13. P. 5419.
18. *Diana G., Sainsbury T.T.J., Meyer M. P.* Bayesian inference of neuronal assemblies // *PLoS Comput. Biol.* 2019. V. 15. № 10. P. 1.
19. *Buzsáki G.* Neural syntax: cell assemblies, synapses, and readers // *Neuron*. 2010. V. 68. № 3. P. 362.
20. *Aur D.* A comparative analysis of integrating visual information in local neuronal ensembles // *J. Neurosci. Methods*. 2012. V. 207. № 1. P. 23.
21. *Leavitt M.L., Pieper F., Sachs A.J., Martinez-Trujillo J.C.* Correlated variability modifies working memory fidelity in primate prefrontal neuronal ensembles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. № 12. P. E2494.
22. *Christensen T.A., Pawlowski V.M., Lei H., Hildebrand J.G.* Multi-unit recordings reveal context-dependent modulation of synchrony in odor-specific neural ensembles // *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3. № 9. P. 927.
23. *Stettler D.D., Axel R.* Representations of odor in the piriform cortex // *Neuron*. 2009. V. 63. № 6. P. 854.
24. *Choi G.B., Stettler D.D., Kallman B.R. et al.* Driving opposing behaviors with ensembles of piriform neurons // *Cell*. 2011. V. 146. № 6. P. 1004.
25. *Backen T., Treue S., Martinez-Trujillo J.C.* Encoding of spatial attention by primate prefrontal cortex neuronal ensembles // *eNeuro*. 2018. V. 5. № 1. ENEURO.0372-16.2017.
26. *Tremblay S., Pieper F., Sachs A., Martinez-Trujillo J.* Attentional filtering of visual information by neuronal ensembles in the primate lateral prefrontal cortex // *Neuron*. 2015. V. 85. № 1. P. 202.
27. *Баранов-Крылов И.Н., Шуваев В.Т., Берлов Д.Н.* Динамика вызванных потенциалов в зависимости от уровня внимания при решении зрительной задачи // *Физиология человека*. 2003. Т. 29. № 2. С. 11.
Baranov-Krylov I.N., Shuvaev V.T., Berlov D.N. Changes in evoked potentials depending on attention level in performance of visual tasks // *Human Physiology*. 2003. V. 29. № 2. P. 136.
28. *Durstewitz D., Vitoz N.M., Floresco S.B., Seamans J.K.* Abrupt transitions between prefrontal neural ensemble states accompany behavioral transitions during rule learning // *Neuron*. 2010. V. 66. № 3. P. 438.
29. *Karlsson M.P., Tervo D.G.R., Karpova A.Y.* Network resets in medial prefrontal cortex mark the onset of behavioral uncertainty // *Science*. 2012. V. 338. № 6103. P. 135.
30. *Jog M.S., Aur D., Connolly C.I.* Is there a tipping point in neuronal ensembles during learning? // *Neurosci. Lett*. 2007. V. 412. № 1. P. 39.
31. *Stefanini F., Kheirbek M.A., Kushnir L. et al.* A distributed neural code in the dentate gyrus and in CA1 // *Neuron*. 2020. V. 107. № 4. P. 703.
32. *Sasaki T.* Non-structured spike sequences of hippocampal neuronal ensembles in awake animals // *Neurosci. Res*. 2019. V. 142. P. 1.
33. *Whitlock J.R.* Movement coding at the mesoscale in posterior parietal cortex // *Neuron*. 2017. V. 95. № 6. P. 1234.
34. *Wilber A.A., Skelin I., Wu W., McNaughton B.L.* Laminar organization of encoding and memory reactivation in the parietal cortex // *Neuron*. 2017. V. 95. № 6. P. 1406.
35. *Carmena J.M., Lebedev M.A., Henriquez C.S., Nicolelis M.A.* Stable ensemble performance with single-neuron variability during reaching movements in primates // *J. Neurosci*. 2005. V. 25. № 46. P. 10712.
36. *Driscoll L.N., Pettit N.L., Minderer M. et al.* Dynamic reorganization of neuronal activity patterns in parietal cortex // *Cell*. 2017. V. 170. № 5. P. 986.
37. *Matsuo N.* Irreplaceability of neuronal ensembles after memory allocation // *Cell Rep*. 2015. V. 11. № 3. P. 351.
38. *Coltheart M.* Grandmother cells and the distinction between local and distributed representation // *Lang. Cogn. Neurosci*. 2017. V. 32. № 3. P. 350.
39. *Aur D.* A comparative analysis of integrating visual information in local neuronal ensembles // *J. Neurosci. Methods*. 2012. V. 207. № 1. P. 23.
40. *Wenzel M., Han S., Smith E.H. et al.* Reduced repertoire of cortical microstates and neuronal ensembles in medically induced loss of consciousness // *Cell Syst*. 2019. V. 8. № 5. P. 467.
41. *Szegedi V., Paizs M., Csakvari E. et al.* Plasticity in single axon glutamatergic connection to GABAergic interneurons regulates complex events in the human neocortex // *PLoS Biol*. 2016. V. 14. № 11. P. e2000237.
42. *Hochberg L.R., Serruya M.D., Friehs G.M. et al.* Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia // *Nature*. 2006. V. 442. № 7099. P. 164.
43. *Ramakrishnan A., Ifft P.J., Pais-Vieira M. et al.* Computing arm movements with a monkey brainnet // *Sci. Rep*. 2015. V. 5. P. 10767.
44. *Leinders S., Vansteensel M.J., Branco M.P. et al.* Dorsolateral prefrontal cortex-based control with an implanted brain-computer interface // *Sci. Rep*. 2020. V. 10. № 1. P. 15448.
45. *Пономарев В.А., Пронина М.В., Кропотов Ю.Д.* Параллельный факторный анализ в исследовании связанных с событиями потенциалов // *Физиоло-*

- гия человека. 2019. Т. 45. № 3. С. 5.
- Ponomarev V.A., Pronina M.V., Kropotov Yu.D.* Parallel factor analysis in the study of event-related potentials // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 3. P. 233.
46. *Karakaş S., Erzengin Ö.U., Başar E.* The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies // *Neurosci. Lett*. 2000. V. 285. № 1. P. 45.
47. *Pulvermüller F., Lutzenberger W., Preissl H.* Nouns and verbs in the intact brain: Evidence from event-related potentials and high-frequency cortical responses // *Cereb. Cortex*. 1999. V. 9. № 5. P. 497.
48. *Kronberg G., Rahman A., Sharma M. et al.* Direct current stimulation boosts hebbian plasticity in vitro // *Brain Stimul*. 2020. V. 13. № 2. P. 287.
49. *Jahshan C., Wynn J.K., Roach B.J. et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on visual neuroplasticity in schizophrenia // *Clin. EEG Neurosci*. 2020. V. 51. № 6. P. 382.
50. *Sumner R.L., Spriggs M.J., Muthukumaraswamy S.D., Kirk I.J.* The role of Hebbian learning in human perception: a methodological and theoretical review of the human Visual Long-Term Potentiation paradigm // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2020. V. 115. P. 220.
51. *Bliss T.V.P., Lomo T.* Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path // *J. Physiol*. 1973. V. 232. № 2. P. 331.
52. *Nicoll R.A.* A brief history of long-term potentiation // *Neuron*. 2017. V. 93. № 2. P. 281.
53. *Teyler T.J., Hamm J.P., Clapp W.C. et al.* Long-term potentiation of human visual evoked responses // *Eur. J. Neurosci*. 2005. V. 21. № 7. P. 2045.
54. *Çavuş I., Reinhart R.M., Roach B.J. et al.* Impaired visual cortical plasticity in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2012. V. 71. № 6. P. 512.
55. *Normann C., Schmitz D., Fürmaier A. et al.* Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression // *Biol. Psychiatry*. 2007. V. 62. № 5. P. 373.
56. *Sanders P.J., Thompson B., Corballis P.M. et al.* A review of plasticity induced by auditory and visual tetanic stimulation in humans // *Eur. J. Neurosci*. 2018. V. 48. № 4. P. 2084.
57. *Wynn J.K., Roach B.J., McCleery A. et al.* Evaluating visual neuroplasticity with EEG in schizophrenia outpatients // *Schizophr. Res*. 2019. V. 212. P. 40.
58. *Zak N., Moberget T., Bøen E. et al.* Longitudinal and cross-sectional investigations of long-term potentiation-like cortical plasticity in bipolar disorder type II and healthy individuals // *Transl. Psychiatry*. 2018. V. 8. № 1. P. 1.
59. *Wilson J.F., Lodhia V., Courtney D.P. et al.* Evidence of hyper-plasticity in adults with Autism Spectrum Disorder // *Res. Autism Spectr. Disord*. 2017. V. 43. P. 40.
60. *Spriggs M.J., Thompson C.S., Moreau D. et al.* Human sensory LTP predicts memory performance and is modulated by the BDNF Val66Met polymorphism // *Front. Hum. Neurosci*. 2019. V. 13. P. 22.
61. *Stefanelli T., Bertolini C., Lüscher C. et al.* Hippocampal somatostatin interneurons control the size of neuronal memory ensembles // *Neuron*. 2016. V. 89. № 5. P. 1074.
62. *Agetsuma M., Hamm J.P., Tao K. et al.* Parvalbumin-positive interneurons regulate neuronal ensembles in visual cortex // *Cereb. Cortex*. 2018. V. 28. № 5. P. 1831.
63. *Devonshire I.M., Grandy T.H., Dommert E.J., Greenfield S.A.* Effects of urethane anaesthesia on sensory processing in the rat barrel cortex revealed by combined optical imaging and electrophysiology // *Eur. J. Neurosci*. 2010. V. 32. № 5. P. 786.
64. *Fang W.Q., Yuste R.* Overproduction of neurons is correlated with enhanced cortical ensembles and increased perceptual discrimination // *Cell Rep*. 2017. V. 21. № 2. P. 381.
65. *Badin A.S., Fermani F., Greenfield S.A.* The features and functions of neuronal assemblies: possible dependency on mechanisms beyond synaptic transmission // *Front. Neural Circuits*. 2017. V. 10. P. 114.
66. *Traub R.D., Whittington M.A., Maier N. et al.* Could electrical coupling contribute to the formation of cell assemblies? // *Rev. Neurosci*. 2020. V. 31. № 2. P. 121.
67. *Wang W., Kim C.K., Ting A.Y.* Molecular tools for imaging and recording neuronal activity // *Nat. Chem. Biol*. 2019. V. 15. № 2. P. 101.
68. *Sergent C., Dehaene S.* Neural processes underlying conscious perception: experimental findings and a global neuronal workspace framework // *J. Physiol. Paris*. 2004. V. 98. № 4–6. P. 374.
69. *Baars B.J., Franklin S., Ramsøy T.Z.* Global workspace dynamics: cortical “binding and propagation” enables conscious contents // *Front. Psychol*. 2013. V. 4. P. 200.
70. *Бехтерева Н.П.* Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука, 1988. 260 с.
71. *Eckhorn R., Bauer R., Jordan W. et al.* Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? // *Biol. Cybern*. 1988. V. 60. № 2. P. 121.
72. *Chapeton J.I., Haque R., Wittig J.H., Jr. et al.* Large-scale communication in the human brain is rhythmically modulated through alpha coherence // *Curr. Biol*. 2019. V. 29. № 17. P. 2801.
73. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.
74. *Edelman G.M., Gally J.A., Baars B.J.* Biology of consciousness // *Front. Psychol*. 2011. V. 2. P. 4.
75. *Угрюмов М.* Компенсаторные возможности мозга // *Наука в России*. 2008. № 3. С. 4.
76. *Гуляева Н.В.* Физиологический континуум пластичности и патологии нервной системы // *Интегративная физиология*. 2020. Т. 1. № 4. С. 294.
- Gulyaeva N.V.* Physiological continuum of plasticity and pathology of the nervous system // *Integr. Physiol*. 2020. V. 1. № 4. P. 294.

Functional Ensembles in the Brain of Human and Animals

D. N. Berlov^{a,*}, E. A. Nikitina^{a,b}

^a*Herzen State Pedagogical University, St. Petersburg, Russia*

^b*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

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

This paper discusses the formation of functional ensembles in the brain. Based on modern data, it is concluded that neuronal ensembles are important as functional units in the brain and the prevalence of ensemble coding in the brain. The specifics of studying neuronal ensembles in humans are separately considered. The importance of the formation, development, interaction, and degradation of ensembles is emphasized. Some theoretical aspects of the problem are analyzed.

Keywords: functional ensembles, cell assemblies, population coding, functional connectivity synaptic plasticity, event-related potentials.

УДК 612.766.1;613.71;613.98

ВЛИЯНИЕ БЕГА НА НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2021 г. С. Е. Жуйкова^{1, *}, Р. С. Наговицын²

¹ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО Глазовский государственный педагогический институт имени В.Г. Короленко, Глазов, Россия

*E-mail: sveta-zh2005@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.03.2021 г.

После доработки 23.03.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Известно, что у бегунов более низкий риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с их нетренирующимися сверстниками. В данном обзоре проведен анализ литературных данных о влиянии бега на некоторые показатели биологического возраста человека. Рассматривается влияние бега на такие маркеры старения, как длина теломер, окислительно-восстановительный и воспалительный статусы организма. Обсуждается положительный эффект бега на сохранение психического здоровья и когнитивных способностей. Анализируется проблема определения оптимальной интенсивности физической нагрузки для однозначно благоприятного эффекта на здоровье и долголетие.

Ключевые слова: бег, старение, длина теломер, окислительно-восстановительный статус, воспалительный статус, психическое здоровье, когнитивные способности, интенсивность нагрузки.

DOI: 10.31857/S0131164621050131

Физическая активность (ФА) является необходимым условием для сохранения здоровья и долголетия. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что более высокий уровень общей ФА тесно связан с более низким риском рака груди, рака толстой кишки, диабета, ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [1]. Одной из наиболее простых и доступных форм ФА является бег. У бегунов более низкие риски развития диабета 2 типа [2], смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (на 45%) и общей смертности (на 30%) [3].

Наиболее полно изучено влияние бега на кардиореспираторную и мышечную системы человека. Показано, что основные адаптивные изменения во время бега направлены на создание условий наилучшего обеспечения энергией работающих мышц. Физические упражнения на фоне активации симпатической системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси вызывают увеличение частоты и глубины дыхания, расширение бронхов, учащение сердцебиения, увеличение сердечного выброса, усиление кровотока в работающих мышцах [4–7].

Долгосрочные адаптации могут включать в себя увеличение размеров и силы сокращений сер-

дечной мышцы, увеличение жизненной емкости легких, силы и выносливости дыхательных мышц, что приводит у людей, тренирующих выносливость, к уменьшению пульса и частоты дыхания в покое и увеличению уровней аэробного и анаэробного порогов [4, 6–8]. Любой бег, и на короткие дистанции, и на длинные, оказывает положительное влияние на вариабельность сердечного ритма, что свидетельствует об улучшении вегетативной регуляции сердечной деятельности [9].

Гораздо беднее данные о биохимических и молекулярных механизмах положительного влияния бега на организм человека. Наиболее актуальны работы, где эти механизмы рассматриваются в свете предупреждения преждевременного старения и увеличения продолжительности жизни.

Влияние бега на некоторые маркеры старения

В настоящее время повышенное внимание исследователи уделяют изучению влияния бега на длину теломер. Это связано с присуждением в 2009 г. Нобелевской премии в области медицины и физиологии американским ученым Э. Блэкберн, К. Грайдер и Д. Шостак за открытие механизма защиты хромосом теломерами и фермен-

том теломеразой. Установлено, что теломеры укорачиваются при повторных делениях клеток из-за неполной репликации концов теломер. Укорочение теломер до критической длины является одним из маркеров клеточных процессов старения, которое приводит к запрограммированной гибели клеток. В результате деятельности теломеразы длина теломерных участков хромосом клетки увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, компенсируя, таким образом, концевую недорепликацию и позволяя клетке делиться неограниченно долго [10–12].

Показано, что длина теломер лейкоцитов коррелирует с длиной теломер в клетках сосудов и является точным отражением “сосудистого” возраста человека [13]. Скорость укорочения теломер лейкоцитов позволяет прогнозировать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых мужчин [14]. Это одна из причин (наряду с относительной простотой процедуры забора крови у человека), по которой в подавляющей части работ, изучающих влияние бега на длину теломер, этот параметр изучался именно в клетках крови.

Большинство исследований свидетельствует о том, что бег положительно влияет на длину теломер. Показано, что у опытных бегунов среднего возраста (51.6 ± 5.2 год), тренирующих выносливость, длина теломер мононуклеарных клеток периферической крови была больше, чем у их нетренированных сверстников (46.6 ± 7.1 лет), и сопоставима с таковой у молодых нетренированных людей (21.8 ± 4.0 год) [15]. Аналогичная картина наблюдалась и у элитных мастеров-спринтеров (50.1 ± 9.2 лет), при этом длина теломер положительно коррелировала с уровнем тренированности спортсменов [16].

Разница в биологическом возрасте, определенном по длине теломер, между бегунами и их физически менее активными сверстниками может достигать 16 лет, как это было показано на примере бегунов-ультрамарафонцев: в среднем теломеры их лейкоцитов были примерно на 324–648 пар нуклеотидов длиннее, чем у нетренированных людей того же возраста [17].

Сравнение влияния 9 разных физических нагрузок, включая аэробику, баскетбол, езду на велосипеде, танцы, бег, подъем по лестнице, плавание, ходьбу и поднятие тяжестей, показало, что физическая активность, связанная с бегом, была единственной оцененной физической активностью, которая увеличивает длину теломер лейкоцитов [18].

Влияние бега на длину теломер может быть связано с регуляцией активности теломеразы и других белков, участвующих в поддержании целостности как ДНК вообще, так и концевых участков хромосом в частности. При этом влия-

ние, по-видимому, может осуществляться как на уровне самих белков, так и на уровне их генов.

Регулярный бег (три раза в неделю на максимальную дистанцию в течение 45 мин в течение шести месяцев) увеличил активность теломеразы в 1.5–6 раз и длину теломер на 3.3–3.5% в мононуклеарных клетках крови у ранее физически неактивных здоровых добровольцев. К такому же эффекту приводили высокоинтенсивные интервальные тренировки, но не тренировки с отягощениями. Активность теломеразы была выше у испытуемых, имеющих к окончанию шестимесячных тренировок более высокий уровень максимального потребления кислорода (МПК), по сравнению с более слабыми респондентами [19].

Даже короткая интенсивная тренировка (30 мин бега на тредбане при уровне нагрузки 80% от МПК) у здоровых молодых мужчин (24.1 ± 1.55 года) приводила к увеличению в лейкоцитах экспрессии мРНК теломеразы и мРНК сиртуина-6 (белка, одной из функций которого является устранение повреждений ДНК) [20].

У спортсменов, тренирующих выносливость, в том числе и у бегунов на средние, длинные и ультрамарафонские дистанции (18–55 лет) значительное удлинение теломер лейкоцитов наблюдалось на фоне повышенной экспрессии мРНК теломер-регулирующих генов *TERT* (в 2.0 раза) и *TPP1* (в 1.3 раза) [21].

Однако следует отметить, что в некоторых работах не найдена связь между бегом и длиной теломер. В основном это касается бега на сверхдлинные дистанции. Так, было показано, что спортсмены марафонцы и испытуемые контрольной группы, ведущие малоподвижный образ жизни, имели одинаковую длину теломер лимфоцитов и гранулоцитов. При этом не наблюдалось корреляции между МПК и длиной теломер, и только возраст являлся переменной, достоверно связанной с этим параметром [22]. Не было обнаружено через 24 ч после завершения гонки изменений в средней длине теломер и активности теломеразы в мононуклеарных клетках периферической крови, а также в скелетных мышечных клетках и у ультрамарафонцев, пробежавших 7 марафонов за 7 дней (средний возраст 44 года). И это несмотря на то, что в изученных клетках было показано увеличение уровня мРНК ферментов репарации ДНК Ku70 и Ku80 и мРНК белков шелтерина (белкового комплекса, защищающего теломеры и регулирующего их длину): TRF1, TRF2, Pot-1 [23].

Возможно, что разница в результатах исследований может быть связана с возрастом обследуемых людей и уровнем их тренированности. На примере лыжных гонок было показано, что долгосрочные тренировки выносливости оказывают положительный эффект на длину теломер в клет-

ках мышц только у пожилых (66–77 лет), но не у молодых (22–27 лет) людей. Длина теломер положительно коррелирует с МПК только у атлетов, но не у плохо тренированных респондентов [24].

По-видимому, по-разному может меняться длина теломер в ответ на физическую нагрузку и у разных типов клеток. Анализ длины теломер лейкоцитов, лимфоцитов, субпопуляций CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток у мужчин среднего уровня подготовки (26.4 ± 6.7 лет) после бега до волевого истощения (среднее время работы 33 ± 3 мин), показал, что значительное увеличение относительной длины теломер сразу после тренировки наблюдалось только в CD8+ Т-клетках [25].

Некоторые разногласия в литературных данных есть не только по поводу влияния бега на длину теломер, но и относительно информативности этого параметра. Есть мнение, что длина теломер может являться маркером для определения биологического возраста только при использовании вместе с другими параметрами, такими как показатели гомеостатической дисрегуляции, индекс хрупкости, эпигенетические часы и др. [26]. Также следует учитывать, что, так как длина теломер является сложным наследственным признаком, и существуют индивидуальные вариации этого параметра [12], то при продолжении исследований может оказаться, что не ФА приводит к увеличению теломер, а, наоборот, длинные теломеры определяют склонность к повышенной ФА [21].

Как известно, длина теломер может уменьшаться в результате окислительного стресса и воспаления [12]. В связи с этим, а также в качестве самостоятельных важных маркеров уровня здоровья и старения, представляют интерес для изучения окислительно-восстановительный и воспалительный статусы бегунов.

Старение обычно сопровождается увеличением прооксидантной активности, о чем свидетельствует повышение в крови концентраций маркеров окислительного стресса: продуктов свободнорадикального повреждения белков, жиров и ДНК [27].

Показано, что спортсмены среднего возраста (51.6 ± 5.2 лет), тренирующие выносливость, имеют лучший окислительно-восстановительный баланс в соответствии с соотношением антиоксидант/прооксидант по сравнению с нетренированными сверстниками. А содержание монооксида азота (NO) у них в крови даже выше, чем у молодых нетренированных людей (21.8 ± 4.0 лет) и оно положительно коррелирует с длиной теломер их лейкоцитов [15].

Сравнение бегунов разной специализации — спринтеров (50 ± 8.9 лет) и стайеров (53 ± 8.2 года) — показало, что лучший антиоксидантный статус, практически такой же, как у молодых нетрениро-

ванных людей (22.7 ± 3.9 года), демонстрируют спринтеры. Для спортсменов, тренирующих выносливость, так же как и в предыдущем исследовании, был характерен лучший профиль NO. Обе группы спортсменов — и спринтеры, и стайеры — показали лучший противовоспалительный статус, по сравнению с небегущими сверстниками, но он был несколько хуже, чем у молодых нетренированных испытуемых [27]. Уменьшение маркеров воспаления показано и для ультрамарафонцев: у них в плазме крови наблюдались в покое значительно более низкие средние уровни молекул клеточной адгезии-1 и С-реактивного белка по сравнению с их нетренированными сверстниками [17].

Таким образом, существуют убедительные доказательства того, что бег оказывает положительное влияние на биологический возраст человека. Регулярные занятия бегом приводят к увеличению длины теломер, противовоспалительному и антиоксидантному эффектам.

Влияние бега на психическое здоровье и когнитивные способности

Старение часто сопровождается ухудшением психического здоровья и когнитивных способностей. Исследователи отмечают положительное влияние регулярного бега на психическое здоровье. Опросы бегунов-любителей, показывают, что занятия бегом сопровождаются снятием напряжения, улучшением самооценки, настроения и качества сна [28]. Бег, так же как и другие физические упражнения, обладает обезболивающим эффектом [29–31].

Такое действие бега может стать терапевтическим инструментом для повышения стрессоустойчивости, снятия таких негативных психологических состояний, как депрессия и тревога [32, 33]. Даже однократный тридцатиминутный бег снижает беспокойство, придает чувство бодрости людям с субклиническими тревожными расстройствами [34], ослабляет негативные эмоции у участников эксперимента, изначально испытывающих трудности с их регулированием [35].

Посещение 15-недельной программы бега трусцой снижает статус тяжести и распространенность умеренно-тяжелого депрессивного продрома у подростков [36]. Регулярный бег обычно положительно влияет на душевное состояние амбулаторных пациентов с диагнозом от легкой до тяжелой депрессии и другими сложными расстройствами настроения [33, 37]. Хотя эффективность применения беговой терапии для пациентов с большим депрессивным расстройством некоторыми авторами ставится под сомнение [38].

Существуют так же данные о том, что увеличение интенсивности бега выше анаэробного порога или его продолжительности может ухудшать психологическое состояние бегунов. Некоторые бегуны на длинные дистанции страдают от абстинентного синдрома, если они пропустили пробежку, и/или проявляют черты, характерные для пациентов с нервной анорексией [33]. Частота встречаемости депрессии и суицидальных попыток у марафонцев и ультрамарафонцев, может быть такая же, как среди взрослых людей, не занимающихся спортом, или даже выше [39]. Например, онлайн-опрос участников ультрамарафонской гонки *Bear Chase Trail Race* (США) показал, что 20% респондентов испытывают зависимость от физических упражнений, и у такого же процента спортсменов отмечено наличие депрессивных симптомов [40].

В литературе отмечается способность бега улучшать познавательные способности человека, краткосрочную и долгосрочную память. Было показано, что у бегунов сразу после стокилометрового ночного ультрамарафона увеличивается кратковременная память в тесте запоминания чисел, улучшается когнитивная гибкость и внимание в тесте Струпа [41].

Однократная и динамическая, и статическая нагрузки вызывают достоверное увеличение количества вычислений (в тесте вычитания одного и того же двухзначного числа из четырехзначного) как у нетренированных испытуемых, так и высококвалифицированных тяжелоатлетов и легкоатлетов (бег на 200–800 м). При этом наибольшее число вычислений было зафиксировано в группе легкоатлетов: оно было на 33.1% выше, чем в группе испытуемых, не занимающихся спортом, и на 57.1% выше, чем у группы тяжелоатлетов [42].

Показана роль ФА, в том числе и бега, в качестве превентивной меры против деменции у пожилых людей, включая болезнь Альцгеймера [43]. Физическая активность может снизить риск развития и улучшить симптомы болезни Паркинсона, при которой деменция и нарушение сна развивается примерно у одной трети пациентов [44].

Для понимания механизмов влияния бега на психику и когнитивные способности необходимо учитывать, что в возникновении и прогрессировании таких распространенных заболеваний как депрессия [45, 46], болезнь Паркинсона [44] и болезнь Альцгеймера [47] определенную роль может играть хроническое воспаление и уменьшенная длина теломер лейкоцитов. Данные о том, что регулярный бег способствует увеличению длины теломер лейкоцитов и снижению уровня воспаления и окислительного стресса по их маркерам в крови у людей описано нами выше.

На животных убедительно показано, что бег уменьшает воспаление, окислительный стресс и

содержание провоцирующих развитие деменций β -амилоида, τ -синуклеина и τ -белка в мозге [43, 44], увеличивает содержание дофамина, который улучшает познавательные способности и память, в медиальной префронтальной коре [48]. Влияние бега на мозг человека изучено гораздо хуже. Показано, что бег может улучшать нейропластичность и активировать нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа, который играет важную роль в регуляции эмоций, памяти и внимания [32, 44]. Было продемонстрировано значительное увеличение базального уровня мозгового нейротрофического фактора, который, как известно, обладает стимулирующим влиянием на нейрогенез и память, в плазме крови как спортсменов (бегунов на средние и длинные дистанции) [49], так и бегунов-любителей [50] по сравнению с людьми, которые ведут сидячий образ жизни.

Таким образом, бег способствует улучшению настроения и когнитивных способностей у человека. Он может использоваться как терапевтическое средство для профилактики и лечения таких заболеваний, как депрессия, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Возможными механизмами действия бега являются его противовоспалительное и антиоксидантное действие, способность увеличивать длину теломер. Его положительные эффекты могут быть также связаны с увеличением мозгового нейротрофического фактора, дофамина и серотонина, улучшением работы нейронов гиппокампа, что убедительно показано пока только в опытах на грызунах при наличии единичных работ на человеке.

Зависимость эффектов бега от величины нагрузки

До сих пор остается дискуссионным вопрос о дозировании физических нагрузок по объему и интенсивности, в том числе и в беге, чтобы его польза для здоровья и долголетия не вызвала сомнения.

Что касается анализируемых в настоящей статье показателей, то обнаружено, что для сохранения длины теломер на уровне молодого организма достаточно бегать 10 км/нед., но бег более 25 км/нед. уже не обеспечивает дополнительного сохранения теломер [21]. Краткосрочных физических упражнений низкой интенсивности недостаточно для уменьшения потери нейронов при нейродегенеративных заболеваниях, физические упражнения умеренной или высокой интенсивности могут иметь защитный эффект на нейроны [44]. В отношении однократного бега показано, что увеличение в сыворотке крови NO, нейротрофического фактора головного мозга, фактора роста нервов наблюдается после бега только средней и высокой интенсивности, но не низкой [51].

В англоязычной литературе для определения интенсивности нагрузки чаще всего применяется понятие “метаболический эквивалент” (*MET*) – отношение уровня метаболизма человека во время ФА к уровню его метаболизма в состоянии покоя. Один *MET* определяется как количество кислорода, потребляемое при спокойном сидении, и равен 3.5 мл O_2 на килограмм массы тела в минуту. Умеренной считается интенсивность нагрузки в интервале 3–6 *MET*, высокой – более 6 *MET* [52].

Чаще всего вопрос о дозировании физической нагрузки рассматривается не с точки зрения влияния на какой-то отдельный физиологический параметр, а с точки зрения снижения риска общей смертности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также профилактики развития наиболее распространенных заболеваний, таких как диабет. До сих пор нет единого мнения ни о минимально полезном, ни о максимально допустимом пороге физических нагрузок.

Официально рекомендованный минимальный уровень общей ФА для сохранения здоровья составляет 600 *MET*/нед. Действительно, было показано, что еженедельный бег с интенсивностью даже менее 506 *MET*/нед. (<51 мин/нед.) был достаточным для снижения риска, как общей смертности, так и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с отсутствием бега [3].

Аналогичная картина показана и для профилактики диабета. Еженедельный бег, начиная с нагрузки 540 *MET*/нед. (51 мин/нед.), приводит к значительно более низкому риску (на 28%) возникновения диабета 2-го типа у бегунов, по сравнению с небегунами. При этом наблюдается обратная связь между риском развития диабета и недельной интенсивностью бега: у группы с наибольшим недельным временем бега (≥ 175 мин/нед.) риск развития диабета 2 типа был ниже на 52% [2].

В работе *Н.Н. Куи et al.* показано, что ФА для большего снижения риска смертности от разных заболеваний должна быть в несколько раз выше рекомендованных 600 *MET*/нед.: наибольшие улучшения в состоянии здоровья происходят при общей ФА на уровне 3000–4000 *MET*/нед. [1].

С другой стороны, есть данные о том, что увеличение интенсивности и/или объема бега (≥ 4 раза в неделю или ≥ 2.5 ч/нед.) может не просто приводить к потере преимуществ в отношении риска смертности от всех причин, но и к значительному повышению риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с людьми, которые бегают меньше [53]. В связи с этим, достаточно много современных научных работ посвящено изучению особенностей влияния на организм бега на сверхдлинные дистанции – так называемого ультрамарафона (бег на любую ди-

станцию длиной более 42 км), который приобретает все большую популярность у населения.

Неполный перечень патологических изменений, зафиксированный у ультрамарафонцев сразу после прохождения дистанции, включает в себя: гемолиз, увеличение в крови маркеров повреждения скелетной мускулатуры, сердца, печени и почек, маркеров развития воспаления (С-реактивного белка, интерлейкинов 1 β , 6, 8, 10) [54, 55]. В жаркую погоду нередко наблюдается гипонатриемия [54, 55]. Длительный бег может быть связан с легким отеком легких и признаками обструкции дыхательных путей почти у половины всех участников ультрамарафона [56], он увеличивает вероятность инфекций верхних дыхательных путей [54]. Бегуны на сверхдлинные дистанции чаще страдают от тошноты и желудочно-кишечных кровотечений [54].

Следует отметить, что подавляющее большинство патологических показателей обычно нормализуются в течение нескольких дней после забега. Общий эффект ультрамарафона на кардиореспираторную систему остается чаще всего положительным, так же как и у других упражнений для тренировки выносливости. Но у людей, чьи исходные параметры, характеризующие развитие дыхательной или кровеносной систем, ниже среднего, или у человека с ранее существовавшим заболеванием (например, астмой или ишемической болезнью сердца) бег на сверхдлинные дистанции может привести к проявлениям, имеющим уже клиническое значение [54–56]. Анализ смертей во время бега на длинные дистанции показал, что чаще всего они связаны с гипертрофической кардиомиопатией или атеросклеротической коронарной болезнью [57].

Следует также отметить высокий риск травматизма при беге в связи с большими ударными нагрузками, особенно у людей с избыточной массой тела и у плохо подготовленных людей (с неправильной техникой бега) [58]. Повреждению костной системы и суставно-связочного аппарата также способствует слишком большая интенсивность и/или продолжительность тренировок: по сравнению с короткими дистанциями, длительный бег увеличивает вероятность получения травмы голеностопного сустава и колена, способствует усилению резорбции костной ткани, развитию остеоартрита, снижению костеобразования, вызывает задержку жидкости вокруг сухожилий и повреждение хрящей [54, 55, 59].

Учитывая вышесказанное, необходима строгая индивидуализация уровня нагрузок в зависимости от возрастных изменений в костях и суставах, массы тела, наличия хронических заболеваний и функциональных возможностей организма. На сегодняшний день наиболее информативным показателем для оценки функциональных воз-

можностей кардиореспираторной системы считается МПК (в англоязычной литературе этот показатель часто обозначается как кардиореспираторная пригодность). Именно его Американская кардиологическая ассоциация рекомендовала использовать как для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и назначения физических упражнений в целях их профилактики и лечения [60].

Таким образом, научные исследования показывают, что при занятиях бегом несомненным оздоровительным эффектом обладают тренировки выносливости умеренной интенсивности (500–600 MET/нед., 150 мин бега еженедельно). Эффект дальнейшего увеличения объема и/или интенсивности бега неоднозначен: в определенных условиях он может усугубить проблемы людей, уже имеющих неполадки со здоровьем. Людям с избыточным весом, серьезными возрастными изменениями в суставно-связочном аппарате для снижения ударных нагрузок обычно рекомендуют другие формы аэробных упражнений, такие как ходьба, плавание и езда на велосипеде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время хорошо изучены как срочные, так и долгосрочные адаптации мышечной и кардиореспираторной систем организма в ответ на бег. Давно показано, что регулярные тренировки приводят к повышению кардиореспираторной выносливости, снижают риск, как общей смертности, так и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Современные исследования в основном сконцентрированы на изучении биохимических и молекулярных механизмов влияния бега на биологический возраст человека. Являясь одной из самых простых и доступных форм физической активности, бег способствует здоровому долголетию. Показано положительное влияние регулярного бега на такие маркеры старения, как длина теломер лейкоцитов, окислительно-восстановительный и воспалительный статусы. Бег препятствует возрастным изменениям в психическом здоровье человека. Он способствует поднятию настроения, сохранению и улучшению когнитивных способностей и может применяться в профилактике и терапии депрессии, тревоги, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Надо признать, что механизмы влияния бега на психическое здоровье и долголетие на молекулярном и биохимическом уровне гораздо лучше в настоящее время изучены на животных, чем на людях.

До сих пор остается спорным вопрос дозирования бега, особенно в области профилактики и лечения заболеваний. Показано, что слишком маленькие нагрузки не дают желаемого оздорови-

тельного эффекта. Слишком большие – увеличивают вероятность травм и могут привести к нарушениям в работе организма, особенно у людей, уже имеющих хронические заболевания. Но точные границы оптимальной интенсивности нагрузки для однозначно оздоровительного эффекта до сих пор не определены и, скорее всего, должны определяться индивидуально.

Полученные научные данные о пользе бега необходимо популяризировать для решения проблемы привлечения населения к бегу и создания условий для того, чтобы этот род деятельности стал регулярным. Многие люди, начав бегать, довольно быстро бросают это занятие. Поэтому необходимо решать проблему не только с популяризацией научных знаний, но и с повышением мотивации к бегу. В связи с этим, для получения от тренировок желаемого результата, будь то спортивные достижения или удовлетворение собственным телом, разрабатываются рекомендации для населения по определению энергозатрат при разной интенсивности нагрузки и самой интенсивности нагрузки по такому просто измеряемому показателю, как пульс [52, 61]. Создаются стратегии использования музыки для улучшения настроения и эффективности занятий [62, 63]. Предлагаются специальные техники бега [64] и оборудование [65], уменьшающие риск травм. Создаются мобильные устройства и приложения для контроля за физической формой [66]. Таким образом, решается важная проблема внедрения результатов фундаментальных научных исследований в повседневную жизнь для улучшения здоровья населения и увеличения продолжительности жизни.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за критические замечания академика РАН Людмилу Павловну Филаретову.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kyu H.H., Bachman V.F., Alexander L.T. et al.* Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *BMJ*. 2016. V. 354. P. i3857.
2. *Wang Y., Lee D.C., Brellenthin A.G. et al.* Leisure-Time Running Reduces the Risk of Incident Type 2 Diabetes // *Am. J. Med.* 2019. V. 132. № 10. P. 1225.
3. *Lee D.C., Pate R.R., Lavie C.J. et al.* Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 64. № 5. P. 472.
4. *Pollock M.L., Dawson G.A., Miller H.S., Jr. et al.* Physiologic responses of men 49 to 65 years of age to endur-

- ance training // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1976. V. 24. № 3. P. 97.
5. *Miyamura M., Ishida K., Hashimoto I., Yuza N.* Ventilatory response at the onset of voluntary exercise and passive movement in endurance runners // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1997. V. 76. № 3. P. 221.
 6. *Дубровский В.И.* Спортивная физиология. М.: ВЛАДОС, 2005. 462 с.
 7. *Degens H., Stasiulis A., Skurvydas A. et al.* Physiological comparison between non-athletes, endurance, power and team athletes // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019. V. 119. № 6. P. 1377.
 8. *Shapiro L.M., Smith R.G.* Effect of training on left ventricular structure and function. An echocardiographic study // *Br. Heart. J.* 1983. V. 50. № 6. P. 534.
 9. *Deus L.A., Sousa C.V., Rosa T.S. et al.* Heart rate variability in middle-aged sprint and endurance athletes // *Physiol. Behav.* 2019. V. 205. № 1. P. 39.
 10. *Blackburn E.* The telomere and telomerase: how Do they interact? // *Mt. Sinai. J. Med.* 1999. V. 66. № 5–6. P. 292.
 11. *Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J.* Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection // *Science.* 2015. V. 350. № 6265. P. 1193.
 12. *Srinivas N., Rachakonda S., Kumar R.* Telomeres and Telomere Length: A General Overview // *Cancers (Basel).* 2020. V. 12. № 3. P. 558.
 13. *Wilson W.R., Herbert K.E., Mistry Y. et al.* Blood leukocyte telomere DNA content predicts vascular telomere DNA content in humans with and without vascular disease // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29. № 21. P. 2689.
 14. *Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R. et al.* The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men // *Aging (Albany NY).* 2008. V. 1. № 1. P. 81.
 15. *Sousa C.V., Aguiar S.S., Santos P.A. et al.* Telomere length and redox balance in master endurance runners: The role of nitric oxide // *Exp. Gerontol.* 2019. V. 117. P. 113.
 16. *Simoes H.G., Sousa C.V., Dos Santos Rosa T. et al.* Longer Telomere Length in Elite Master Sprinters: Relationship to Performance and Body Composition // *Int. J. Sports. Med.* 2017. V. 38. № 14. P. 1111.
 17. *Denham J., Nelson C.P., O'Brien B.J. et al.* Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 7. P. e69377.
 18. *Loprinzi P.D., Sng E.* Mode-specific physical activity and leukocyte telomere length among U.S. adults: Implications of running on cellular aging // *Prev. Med.* 2016. V. 85. P. 17.
 19. *Werner C.M., Hecksteden A., Morsch A. et al.* Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study // *Eur. Heart J.* 2019. V. 40. № 1. P. 34.
 20. *Chilton W.L., Marques F.Z., West J. et al.* Acute exercise leads to regulation of telomere-associated genes and microRNA expression in immune cells // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 4. P. e92088.
 21. *Denham J., O'Brien B.J., Prestes P.R. et al.* Increased expression of telomere-regulating genes in endurance athletes with long leukocyte telomeres // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 2. P. 148.
 22. *Mathur S., Ardestani A., Parker B. et al.* Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners // *J. Investig. Med.* 2013. V. 61. № 3. P. 613.
 23. *Laye M.J., Solomon T.P., Karstoft K. et al.* Increased shelterin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells and skeletal muscle following an ultra-long-distance running event // *J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 5. P. 773.
 24. *Østhus I.B., Sgura A., Berardinelli F. et al.* Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 12. P. e52769.
 25. *Simpson R.J., Cosgrove C., Chee M.M. et al.* Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans // *Exerc. Immunol. Rev.* 2010. V. 16. P. 40.
 26. *Vaiserman A., Krasnienkov D.* Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives // *Front Genet.* 2021. V. 11. P. 630186.
 27. *Rosa T.S., Neves R.V.P., Deus L.A. et al.* Sprint and endurance training in relation to redox balance, inflammatory status and biomarkers of aging in master athletes // *Nitric Oxide.* 2020. V. 102. P. 42.
 28. *Markotić V., Pokrajčić V., Babić M. et al.* The Positive Effects of Running on Mental Health // *Psychiatr. Danub.* 2020. V. 32 (Suppl. 2). P. 233.
 29. *Da Silva Santos R., Galdino G.* Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia // *J. Physiol. Pharmacol.* 2018. V. 69. № 1. P. 3.
 30. *Ярушкіна Н.И., Филаретова Л.П.* Пре- и посткондиционирующее влияние добровольного и принудительного бега на болевую чувствительность // *Успехи физиологических наук.* 2020. Т. 51. № 4. С. 3.
 31. *Yarushkina N.I., Komkova O.P., Filaretova L.P.* Influence of forced treadmill and voluntary wheel running on the sensitivity of gastric mucosa to ulcerogenic stimuli in male rats // *J. Physiol. Pharmacol.* 2020. V. 71. № 6. <https://doi.org/10.14198/jhse.2020.15.Proc4.04>
 32. *Micheli L., Ceccarelli M., D'Andrea G., Tirone F.* Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise // *Brain Res. Bull.* 2018. V. 143. P. 181.
 33. *Oswald F., Campbell J., Williamson C. et al.* A Scoping Review of the Relationship between Running and Mental Health // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17. № 21. P. 8059.
 34. *Herring M.P., Monroe D.C., Gordon B.R. et al.* Acute Exercise Effects among Young Adults with Analogue Generalized Anxiety Disorder // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019. V. 51. № 5. P. 962.
 35. *Bernstein E.E., McNally R.J.* Acute aerobic exercise helps overcome emotion regulation deficits // *Cogn. Emot.* 2017. V. 31. № 4. P. 834.
 36. *Yen K.T., Cherng S.* Secondary Prevention of Depressive Prodrome in Adolescents: Before and After Attending a Jogging Program on Campus // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17. № 21. P. 7705.

37. *Keating L.E., Becker S., McCabe K. et al.* Effects of a 12-week running programme in youth and adults with complex mood disorders // *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2018. V. 4. № 1. P. e000314.
38. *Kruisdijk F., Hopman-Rock M., Beekman A.T.F., Hendriksen I.* EFFORT-D: results of a randomised controlled trial testing the EFFect of running therapy on depression // *BMC Psychiatry.* 2019. V. 19. № 1. P. 170.
39. *Onate J.* Depression in Ultra-endurance Athletes, A Review and Recommendations // *Sports Med. Arthrosc. Rev.* 2019. V. 27. № 1. P. 31.
40. *Buck K., Spittler J., Reed A., Khodae M.* Psychological Attributes of Ultramarathoners // *Wilderness Environ. Med.* 2018. V. 29. № 1. P. 66.
41. *Krokosz D., Bidzan-Bluma I., Ratkowski W. et al.* Changes of Mood and Cognitive Performance before and after a 100 km Nighttime Ultramarathon Run // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17. № 22. P. 8400.
42. *Капилевич Л.В., Ежова Г.С., Захарова А.Н. и др.* Биоэлектрическая активность головного мозга и церебральная гемодинамика у спортсменов при сочетании когнитивной и физической нагрузки // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 2. С. 58.
Kapilevich L.V., Yezhova G.S., Zakharova A.N. et al. Brain bioelectrical activity and cerebral hemodynamics in athletes under combined cognitive and physical loading // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 2. P. 164.
43. *Brown B.M., Peiffer J., Rainey-Smith S.R.* Exploring the relationship between physical activity, beta-amyloid and tau: A narrative review // *Ageing Res. Rev.* 2019. V. 50. P. 9.
44. *Fan B., Jabeen R., Bo B. et al.* What and How Can Physical Activity Prevention Function on Parkinson's Disease? // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. V. 2020. P. 4293071.
45. *Dudek K.A., Dion-Albert L., Kaufmann F.N. et al.* Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies // *Eur. J. Neurosci.* 2021. V. 53. № 1. P. 183.
46. *Lindqvist D., Epel E.S., Mellon S.H. et al.* Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. V. 55. P. 333.
47. *Newcombe E.A., Camats-Perna J., Silva M.L. et al.* Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease // *J. Neuroinflammation.* 2018. V. 15. № 1. P. 276.
48. *Chen C., Nakagawa S., An Y. et al.* The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels // *Front. Neuroendocrinol.* 2017. V. 44. P. 83.
49. *Oztasyonar Y.* Interaction between different sports branches such as taekwondo, box, athletes and serum brain derived neurotrophic factor levels // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2017. V. 57. № 4. P. 457.
50. *da Silveira F.P., Basso C., Raupp W. et al.* BDNF levels are increased in peripheral blood of middle-aged amateur runners with no changes on histone H4 acetylation levels // *J. Physiol. Sci.* 2017. V. 67. № 6. P. 681.
51. *Roh H.T., Cho S.Y., Yoon H.G., So W.Y.* Effect of Exercise Intensity on Neurotrophic Factors and Blood-Brain Barrier Permeability Induced by Oxidative-Nitrosative Stress in Male College Students // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2017. V. 27. № 3. P. 239.
52. *Jetté M., Sidney K., Blümchen G.* Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity // *Clin. Cardiol.* 1990. V. 13. № 8. P. 555.
53. *Lee D.C., Lavie C.J., Sui X., Blair S.N.* Running and Mortality: Is More Actually Worse? // *Mayo Clin. Proc.* 2016. V. 91. № 4. P. 534.
54. *Knechtle B., Nikolaidis P.T.* Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 634.
55. *Poussel M., Touzé C., Allado E. et al.* Ultramarathon and Renal Function: Does Exercise-Induced Acute Kidney Injury Really Exist in Common Conditions? // *Front. Sports Act. Living.* 2020. V. 21. № 1. P. 71.
56. *Tiller N.B.* Pulmonary and Respiratory Muscle Function in Response to Marathon and Ultra-Marathon Running: A Review // *Sports Med.* 2019. V. 49. № 7. P. 1031.
57. *Kim J.H., Malhotra R., Chiampas G. et al.* Race Associated Cardiac Arrest Event Registry (RACER) Study Group. Cardiac arrest during long-distance running races // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 366. № 2. P. 130.
58. *Messier S.P., Martin D.F., Mihalko S.L. et al.* A 2-Year Prospective Cohort Study of Overuse Running Injuries: The Runners and Injury Longitudinal Study (TRAILS) // *Am. J. Sports Med.* 2018. V. 46. № 9. P. 2211.
59. *Alentorn-Geli E., Samuelsson K., Musahl V. et al.* The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis // *J. Orthop. SportsPhys. Ther.* 2017. V. 47. № 6. P. 373.
60. *Ross R., Blair S.N., Arena R. et al.* Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.* 2016. V. 134. № 24. P. e653.
61. *Nagovitsyn R.S., Osipov A.Y., Kudryavtsev M.D. et al.* Realization of step exercises using the independent calorimetry during the period of self-isolation // *J. Hum. Sport Exerc.* 2020. V. 15(4proc). P. S1020.
62. *Buhmann J., Moens B., Van Dyck E. et al.* Optimizing beat synchronized running to music // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 12. P. e0208702.
63. *Nagovitsyn R.S., Zekrin F.H., Fendel' T.V. et al.* Favourite music as an increasing factor of the result in the control running of athletes // *J. Hum. Sport Exerc.* 2019. V. 14(Proc5). P. S1829.
64. *Bonnaerens S., Fiers P., Galle S. et al.* Grounded Running Reduces Musculoskeletal Loading // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019. V. 51. № 4. P. 708.
65. *Osipov A., Ratmanskaya T., Nagovitsyn R. et al.* Increasing the level of cardiorespiratory and strength endurance of female students by means of mixed training (Kangoo—jumps fitness and resistance training) // *Phys. Activ. Rev.* 2020. V. 8. № 2. P. 38.
66. *Cerezuola-Espejo V., Hernández-Belmonte A., Courel-Ibáñez J. et al.* Are we ready to measure running power? Repeatability and concurrent validity of five commercial technologies // *Eur. J. Sport Sci.* 2020. V. 21. № 3. P. 341.

Influence of Running on Some Physiological and Molecular-Biological Markers of Human Aging

S. E. Zhuikova^{1, *}, R. S. Nagovitsyn²

¹Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia

²Glazov State Pedagogical Institute named after V.G. Korolenko, Glazov, Russia

**E-mail: sveta-zh2005@yandex.ru*

Runners are known to have a lower risk of death from cardiovascular disease and overall mortality compared to their non-training peers. This review analyzes the literature data on the effect of running on some indicators of a person's biological age. The influence of running on such markers of aging as telomere length, redox and inflammatory statuses of the body is considered. The positive effects of running on mental health and cognitive performance are discussed. The problem of determining the optimal intensity of physical activity for a uniquely beneficial effect on health and longevity is analyzed.

Keywords: running, aging, telomere length, redox status, inflammatory status, mental health, cognitive ability, exercise intensity.