

СОДЕРЖАНИЕ

Том 48, номер 1, 2022

Январь—Февраль

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

Поддержание вертикальной позы на твердой и податливой опорах при разных размерах объекта, обеспечивающего зрительную обратную связь

Г. В. Кожина, Ю. С. Левик, А. К. Попов, Б. Н. Сметанин

5

Удельная интенсивность физиологических затрат при циклической работе различной мощности

*А. В. Козлов, А. В. Ваваев, А. В. Якушкин, А. И. Лаптев,
Р. В. Юриков, В. Д. Сонькин*

18

Многомерный анализ показателей тормозного и автономного контроля при ортостазе и в эмоциональных ситуациях

С. Г. Кривощёков, Е. И. Николаева, Е. Г. Вергунов, А. Ю. Приходько

26

Связь личностных особенностей эмоциональной регуляции и баланса осцилляторных сетей покоя

А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, С. С. Таможников, Е. А. Прошина, Г. Г. Князев

38

Нейропсихологический анализ когнитивного дефицита при шизофрении

К. А. Бельская, С. А. Лытаев

46

Переключение между нейронными сетями необходимо для восстановления сознания после тяжелой травмы мозга

Л. Б. Окнина, Е. Л. Машеров, О. С. Зайцев, Е. В. Александрова

57

Негативные компоненты зрительных вызванных ответов в саккадической парадигме “Go/NoGo” у “быстрых” и “медленных” испытуемых

М. В. Славущая, С. А. Карелин, А. В. Котенев

69

Сопоставление сывороточных концентраций некоторых цитокинов и распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с вибрационной болезнью

О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, Г. М. Бодиенкова, Е. В. Боклаженко

79

Треморные колебания глаз как объективный показатель утомления водителей

С. И. Ляпунов, И. И. Шошина, И. С. Ляпунов

89

Ацетазоламид в терапии дыхания Чейна—Стокса у больных с хронической сердечной недостаточностью: рандомизированное исследование

*К. В. Сорокина, М. Г. Полтавская, А. Д. Пальман, М. Д. Куклина,
К. Ю. Харкевич, А. Д. Андреев, В. М. Куликов, В. П. Седов*

97

Допплеровские характеристики потоков и особенности гемодинамики в вертебрально-базилярной системе в норме

А. Ю. Вишнякова, А. Б. Бердалин, С. Э. Лелюк, В. Г. Лелюк

106

Влияние гипоксии на устойчивость показателей микроциркуляции височных областей головы человека

Л. В. Мезенцева, Е. Н. Дудник, Е. В. Никенина

115

ОБЗОРЫ

Адаптивная нейростимуляция, модулируемая собственными ритмическими процессами человека, в коррекции функциональных расстройств

А. И. Федотчев, А. Т. Бондарь

124

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА “ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА”, ТОМ 47, 2021 г.

130

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ

134

CONTENTS

Vol. 48, No. 1, 2022

January–February

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

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

Maintaining an Upright Posture with Different Sizes of the Object Providing
Visual Feedback on a Rigid and Compliant Support

G. V. Kozhina, Yu. S. Levik, A. K. Popov, B. N. Smetanin 5

Specific Intensity of Physiological Costs During Cyclic Operation of Different Power

A. V. Kozlov, A. V. Vavaev, A. V. Yakushkin, A. I. Laptev, R. V. Yurikov, V. D. Sonkin 18

Multivariate Analysis of Indicators of Inhibitory and Autonomic Control
in Orthostasis and Emotional Situations

S. G. Krivoshechekov, E. I. Nikolaeva, E. G. Vergunov, A. Yu. Prihodk 26

The Association of Personal Style of Emotional Regulation and Balance
of Oscillatory Resting State Networks

A. V. Bocharov, A. N. Savostyanov, S. S. Tamozhnikov, E. A. Proshina, G. G. Knyazev 38

Neuropsychological Analysis of Cognitive Deficits in Schizophrenia

K. A. Belskaya, S. A. Lytaev 46

Switching Between Neural Networks is Necessary to Consciousness Recovery
after Severe Traumatic Brain Injury

L. B. Oknina, E. L. Masherov, O. S. Zaitsev, E. V. Alexandrova 57

The Negative Components of the Evoked Responses to the Visualstimuli
in the Saccadic “Go/NoGo” Paradigm in “Fast” and “Slow” Subjects

M. V. Slavutskaya, S. A. Karelin, A. V. Kotenev 69

Comparison of Serum Concentrations of Some Cytokines and Distribution
of the Level of Constant Potential of the Brain in Patients with Vibration Disease

O. I. Shevchenko, O. L. Lakhman, G. M. Bodienkova, E. V. Boklazhenko 79

Tremorial Eye Vibrations as an Objective Marker of the Driver Fatigue

S. I. Lyapunov, I. I. Shoshina, I. S. Lyapunov 89

Acetazolamide in the Treatment of Cheyne-Stokes Respiration in Patients
with Chronic Heart Failure: a Randomized Study

*K. V. Sorokina, M. G. Poltavskaya, A. D. Palman, M. D. Kuklina, K. Yu. Kharkevich,
A. D. Andreev, V. M. Kulikov, V. P. Sedov* 97

Doppler Characteristics of Flows and Peculiarities in the Vertebral-Basilar System
Hemodynamics in Normal

A. Yu. Vishnyakova, A. B. Berdalin, S. E. Lelyuk, V. G. Lelyuk 106

Effect of Hypoxia on the Stability of Microcirculation Parameters
in the Temporal Regions of the Human Head

L. V. Mezentsseva, E. N. Dudnik, E. V. Nikenna 115

REVIEWS

Adaptive Neurostimulation, Modulated by Person's own Rhythmic Processes,
in the Correction of Functional Disorders

A. I. Fedotchev, A. T. Bondar

124

CONTENTS OF THE JOURNAL HUMAN PHYSIOLOGY, VOLUME 47, 2021

130

RULES FOR AUTHORS OF THE HUMAN PHYSIOLOGY

134

УДК 612.821

ПОДДЕРЖАНИЕ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ НА ТВЕРДОЙ И ПОДАТЛИВОЙ ОПОРАХ ПРИ РАЗНЫХ РАЗМЕРАХ ОБЪЕКТА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ЗРИТЕЛЬНУЮ ОБРАТНУЮ СВЯЗЬ

© 2022 г. Г. В. Кожина¹, Ю. С. Левик¹, А. К. Попов¹, Б. Н. Сметанин¹, *

¹ФГБУН Институт проблем передачи информации
имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

*E-mail: boris_smetanin@hotmail.com

Поступила в редакцию 05.03.2021 г.

После доработки 18.04.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

Ранее было показано, что величина видимого объекта (шар), обеспечивающего зрительную обратную связь, существенно влияла на поддержание вертикальной позы при стоянии на твердой опоре. Так, увеличение размера неподвижного шара приводило к уменьшению колебаний тела, а такое же увеличение размера подвижного шара, наоборот, усиливало колебания. При этом частота колебаний центра тяжести тела (ЦТ) при неподвижном шаре имела тенденцию к росту с увеличением размера шара, а при подвижном к уменьшению. Авторы данной статьи попытались выяснить, изменится ли относительный вклад амплитудных и частотных компонентов колебаний тела в поддержание вертикальной позы на податливой опоре. Испытуемые стояли в стерео очках перед экраном, на который проецировалось трехмерное изображение шара, окрашенного в темно-серый цвет. Использовали три размера шара, покрывавших поля зрения в 4.5, 18 и 36 град. Оценивали амплитудно-частотные характеристики двух элементарных переменных: траектории проекции ЦТ тела на опору и разности между траекториями центра давления (ЦД) и ЦТ (переменная ЦД-ЦТ). В контроле шар был неподвижен, а в тестовых условиях смещения шара были синфазно или противофазно связаны с колебаниями ЦТ. Амплитуда колебаний шара в 2 раза превышала амплитуду колебаний ЦТ. На податливой опоре наблюдалась более значительная (примерно в 1.5 раза при неподвижном объекте и в 2 раза при подвижном) дестабилизация вертикальной позы с увеличением амплитуды колебаний ЦТ и ЦД-ЦТ. Так же, как и при стоянии на твердой опоре, увеличение размеров неподвижного шара приводило к уменьшению амплитуды колебаний тела, а увеличение размеров подвижного шара к ее увеличению. На податливой опоре частота колебаний ЦТ при неподвижном зрительном окружении с увеличением размера шара уменьшалась, а не увеличивалась. При подвижном шаре и податливой опоре она практически не изменялась, а при твердой опоре — уменьшалась. С другой стороны, на податливой опоре частота колебаний переменной ЦД-ЦТ при неподвижном окружении отчетливо увеличивалась с увеличением шара, а при подвижном окружении — уменьшалась, а на твердой опоре изменения этой переменной были слабо выражены. Таким образом, зависимость амплитудных и частотных характеристик колебаний тела при стоянии от зрительных условий на твердой и податливой опоре была различной. Можно предположить, что эти различия связаны с изменением относительных вкладов зрительных и проприоцептивных источников информации в поддержание равновесия на податливой опоре.

Ключевые слова: вертикальная поза, зрительная дестабилизация, виртуальная зрительная среда, сенсомоторный конфликт, стабильнография, податливая опора.

DOI: 10.31857/S0131164622010064

При поддержании вертикальной позы нервная система здорового человека интегрирует информацию, поступающую сразу от нескольких сенсорных источников: от глаз, вестибулярных органов, мышц и суставов. Исследование взаимодействия этих сенсорных входов при стоянии было начато давно [1–5]. На базе этих работ и других более поздних исследований [6–10] сформировалось представление о том, что соотношение вкла-

дов зрительной, вестибулярной и соматосенсорной информации при построении позных корrekций может меняться в ответ на изменение условий внешнего окружения или состояния нервной системы. Показано, например, что переход от света к темноте или изменение свойств опоры (переход с неподвижной на движущуюся дорожку), сопровождается сенсорной переоценкой, посредством которой нервная система регу-

лирует относительный вклад от различных сенсорных источников, используемых при контроле вертикальной позы. Это в итоге приводит к выстраиванию мышечных команд на основе новой, более точной, сенсорной информации [2, 10, 11].

В части работ при исследовании относительного вклада различных сенсорных источников в контроль вертикальной позы использовали приемы исключения или ослабления какого-либо сенсорного источника, например, путем закрывания глаз [12–14] или изменения свойств опорной поверхности [14]. Исследования также проводили в ситуациях, при которых можно было предполагать наличие адаптации к неврологическому дефициту, например, такому как частичная или полная потеря вестибулярной функции [7, 15, 16].

Усилия ряда других исследователей были сосредоточены на свойствах моторных реакций, возникающих, в частности, при нарушениях того или иного сенсорного входа у здоровых людей. Показано, например, что при постепенном увеличении силы сенсорного возмущения амплитуда колебаний тела может не соответствовать степени этого увеличения, что указывает на изменение коэффициента связи между величиной возмущений и амплитудой колебаний [5, 6]. Чтобы сфокусироваться на переходных моментах сенсорной переоценки, в ряде работ динамика вкладов от отдельных сенсорных источников исследовалась с помощью изменения относительной силы различных влияний, одновременно возмущающих вертикальную позу [7, 17, 18]. В частности, в работе [7] одновременно использовали сочетание двух стимулов: вращения опорной поверхности и вращения виртуальной визуальной сцены. Было показано, что изменение амплитуды движения платформы вызывало сопоставимые изменения величины ответов как на поворот платформы, так и на вращение зрительной сцены, тогда как изменение амплитуды вращения зрительной сцены изменяло двигательные реакции на это вращение, но существенно не влияло на ответы от поворотов платформы. Это свидетельствует о том, что схема интеграции соматосенсорных и зрительных сигналов может быть асимметричной.

Ранее было показано [19], что величина виртуального видимого объекта (шара), обеспечивающего зрительную обратную связь, существенно влияет на поддержание вертикальной позы при стоянии на обычной твердой опоре. Так, увеличение размера неподвижного шара приводило к уменьшению колебаний тела, а такое же увеличение подвижного шара (движение которого было связано с колебаниями тела) вызывало, наоборот, усиление этих колебаний. При этом частота колебаний центра тяжести тела (ЦТ) при неподвиж-

ном шаре имела тенденцию к росту с увеличением размера шара, а при подвижном к уменьшению.

В настоящем исследовании, используя ту же модель эксперимента с изменением величины видимого объекта, авторы попытались выяснить, как ведут себя амплитудные и частотные показатели колебаний тела в разных условиях виртуального зрительного окружения при переходе от стояния на твердой опоре к стоянию на податливой опоре.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 17 здоровых испытуемых — девять мужчин (средний возраст 64.3 ± 7.6 года) и восемь женщин (67.0 ± 4.8 года). Участвовавшие в экспериментальном исследовании испытуемые были практически здоровы и, согласно данным опроса, ранее не переносили неврологических заболеваний и заболеваний вестибулярной и мышечной систем. В процессе проведения исследования испытуемые стояли в удобной обуви на квадратной платформе стабилографа (Стабилан-01-2 — ЗАО ОКБ “РИТМ”, Россия). С помощью последнего регистрировали изменения положения центра давления стоп (ЦД) на опору. Стопы испытуемых находились в удобном положении, при этом пятки были расставлены на расстояние 6–10, а носки — на 18–22 см.

При поддержании вертикальной позы испытуемые смотрели на экран (высота 1.5 м и ширина 2 м), изготовленный из ткани, которая в минимальной степени деполяризует падающий на нее свет (*silverscreen*). На экране с помощью, так называемого, пассивного способа [20] формировали трехмерное стереоизображение шара. Для этого на экран с двух проекторов (*Sharp XR-10X*, Япония), снабженных поляризационными фильтрами, ориентированными ортогонально относительно друг друга, одновременно проецировали два изображения одного и того же шара. Испытуемые и проекторы находились по одну сторону от экрана. На испытуемых надевали очки с поляризационными фильтрами (*3DS-GS* (Панорама), “*Stel — Computer Systems Ltd.*”, Россия; частота чередований 120 Гц), ориентированными параллельно соответствующим фильтрам проекторов, что обеспечивало трехмерное восприятие виртуальной зрительной среды. Поле зрения испытуемых было ограничено очками, составляя примерно 60° по вертикали и 80° по горизонтали, и не выходило за пределы экрана. Испытуемые стояли в затемненной комнате и видели только виртуальное трехмерное изображение шара, окрашенного в темно-серый цвет.

Использовали три размера шара с диаметрами 8.75, 35 и 70 см. Шары с этими размерами покрыв-

вали поля зрения в 4.5, 18 и 36 град, соответственно. В контроле видимый шар был неподвижен (неподвижное зрительное окружение, НЗО), а в тестовых условиях непрерывно смещался, поскольку был связан синфазно или противофазно (ПФ и СФ) с колебаниями центра тяжести тела (ЦТ) в переднезаднем и боковом направлениях. Амплитуда колебаний шара в 2 раза превышала амплитуду колебаний ЦТ.

В ходе проведения экспериментального исследования испытуемые сначала поддерживали спокойную вертикальную позу, стоя на обычной твердой поверхности опоры (ТО) стабилографа, а затем на податливой опоре (ПО). Податливую опору создавали с помощью квадратной пластины поролона толщиной 10 см, который помещали на платформу стабилографа и накрывали сверху пластиной фанеры толщиной 10 мм; размеры пластин были идентичны размеру платформы. Податливость поролона составляла около 3 см при давлении 0.5 Н/см².

Во время эксперимента испытуемые выполняли 72 пробы: 36 проб на твердой опоре и 36 проб на податливой опоре. Длительность каждой пробы составляла 40 с. Во время проб испытуемые смотрели на шар и старались спокойно стоять на стабилографе. И при стоянии на твердой опоре, и при стоянии на податливой опоре все пробы разбивали на 3 блока, каждый из которых включал в себя четыре контрольные пробы с неподвижным шаром и восемь проб, в которых движение шара было привязано противофазно либо синфазно к колебаниям ЦТ тела. Пробы производились с интервалом в 30–40 с. В каждом блоке проб шар имел один и тот же размер. После каждого блока испытуемый отдыхал, сидя в течение 4–5 мин. Блоки проб с шарами разной величины чередовали в случайном порядке. Оценивали амплитудно-частотные характеристики двух элементарных переменных, вычислявшихся из траекторий центра давления стоп (ЦД) в переднезаднем и боковом направлениях: траектории проекции ЦТ тела на опору (переменная ЦТ) и разности между траекториями ЦД и ЦТ (переменная ЦД–ЦТ).

Анализ колебаний тела. Траекторию центра давления стоп (ЦД), полученную с помощью датчиков давления стабилографа, конвертировали из аналоговой в цифровую форму с частотой оцифровки в 50 Гц и затем регистрировали на персональном компьютере. При последующем анализе ее раскладывали как сумму двух функций времени вдоль каждой (боковой и переднезадней) из осей. Оценку поддержания вертикальной позы производили, анализируя изменения амплитудно-частотных характеристик двух элементарных переменных, вычисляемых из перемещений ЦД на опоре. Одной из них была траектория вертикальной проекции центра тяжести (пере-

менная ЦТ), а второй разность между траекториями ЦД и ЦТ (переменная ЦД–ЦТ). Для их вычисления мы использовали подход, предложенный в работе [20] и подробно описанный и использованный в целом ряде работ [21–23]. В связи с этим далее будут приведены только основные его положения.

Метод вычисления указанных элементарных переменных базируется на том, что имеется четкая зависимость изменений амплитуды колебаний ЦТ и ЦДС от частоты колебаний. В частности, показано [21, 24], что отношение амплитуд этих переменных (ЦТ/ЦД) наибольшее, приближающееся к 1.0, при минимальных частотах колебаний (близких к 0.0 Гц) и наименьшее, приближающееся к 0.0, при максимальных частотах (больше 3 Гц). Из этого можно заключить, что относительно высокочастотные колебания ЦДС не влияют на величину колебаний ЦТ. Действительно, в цитируемых работах экспериментально было показано, что фактически колебания ЦД с частотами больше 0.5 Гц практически не отражаются на величине колебаний ЦТ. Исходя из такого понимания, для получения элементарных переменных мы использовали метод фильтрации низких частот, выражающий отношение амплитуды колебаний ЦТ и ЦД и отражающий связь частоты колебаний ЦД с перемещениями тела [21, 24]. В дальнейшем в ходе анализа результатов тестирования перемещения ЦТ рассматривали как контролируемую переменную, а разность ЦД–ЦТ – как переменную, связанную с ускорением тела и отражающую изменения результирующей мышечной жесткости в голеностопных суставах [19, 22, 23, 25].

Программа частотной фильтрации колебаний ЦД с целью выделения из нее переменных ЦТ и ЦД–ЦТ и последующего вычисления на их основе *MF* и *RMS* спектров колебаний была написана в среде *Matlab*.

Оценку влияния разных размеров шара в контрольных и тестовых условиях на поддержание вертикальной позы производили, анализируя изменения медианной частоты (*MF*) и среднеквадратического значения (*RMS*) амплитудных спектров исследуемых переменных в диапазонах 0–0.5 Гц для переменной ЦТ и 0–3.0 Гц для переменной ЦД–ЦТ. С этой целью сравнивали средние величины *MF* и *RMS* спектров, полученные при разных размерах шара в контрольных и тестовых пробах.

Статистическая обработка. Влияние факторов: “условия зрительного контроля” (НЗО, ПФ и СФ), “условия опорной поверхности” (ТО, ПО) и “размер наблюдаемого шара” на поздние реакции выявляли с помощью дисперсионного анализа (*ANOVA*). В ходе исследования влияния размера шара (8.75, 35 и 70 см) определяли также при

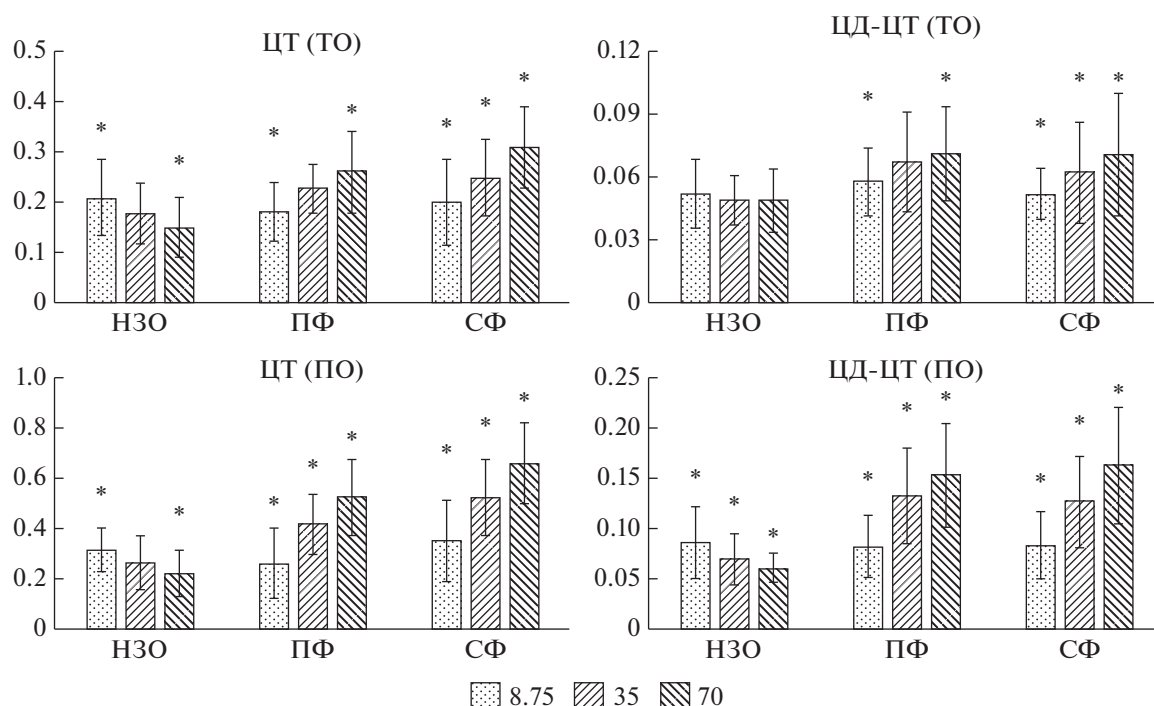


Рис. 1. *RMS* (мм) спектров переменных ЦТ и ЦД-ЦТ и их стандартные ошибки при контрольных пробах (неподвижное зрительное окружение, НЗО) и при тестовых пробах во время противофазной (ПФ) и синфазной связей (СФ) положения шара с колебаниями тела.

По оси абсцисс — размеры шара на экране в сантиметрах. ТО — твердая опора, ПО — податливая опора. Звездочками отмечены достоверные отличия в зависимости от размеров шара.

необходимости достоверность различий *RMS* и *MF* спектров обеих переменных при сравнении данных, полученных в контрольных (НЗО) и тестовых условиях (ПФ и СФ) в зависимости от размера шара, с применением “парного двухвыборочного *t*-теста для средних”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ RMS и MF спектров колебаний исследуемых переменных, вычисленных из колебаний ЦД в переднезаднем направлении при стоянии на ТО и ПО. На рис. 1 представлены усредненные по всем испытуемым значения *RMS* амплитудных спектров для переменных ЦТ и ЦД-ЦТ, вычисленные по результатам анализа поддержания вертикальной позы на твердой и податливой опорах в условиях, когда видимое трехмерное изображение шара было неподвижным и когда оно смещалось из-за присутствия противофазной или синфазной связи между положением шара и колебаниями тела. Из рис. 1 видно, что значения *RMS* спектров исследуемых переменных в условиях ТО были меньше, чем в условиях ПО. Дисперсионный анализ выявил глобальное влияние фактора “условия опорной поверхности”: для переменной ЦТ в условиях НЗО — $F_{1, 101} = 18.495$, $p < 3.968E-05$; в условиях ПФ — $F_{1, 101} = 39.844$, $p < 7.605E-09$;

в условиях СФ $F_{1, 101} = 63.156$, $p < 2.954E-12$. Для переменной ЦД-ЦТ были получены следующие оценки достоверности различий: в условиях НЗО — $F_{1, 101} = 25.117$, $p < 2.334E-06$; в условиях ПФ — $F_{1, 101} = 51.981$, $p < 1.087E-10$; в условиях СФ $F_{1, 101} = 56.481$, $p < 2.465E-11$.

Результаты дисперсионного анализа показали также наличие глобального влияния фактора “условия зрительного контроля” при поддержании позы на ТО в разных зрительных условиях (НЗО, ПФ и СФ) на *RMS* спектров исследуемых переменных: для ЦТ — $F_{2, 152} = 10.906$, $p < 0.000038$; а для ЦД-ЦТ — $F_{2, 152} = 7.563$, $p < 0.00074$.

Из рис. 1 также видно, что значения *RMS* амплитудных спектров переменной ЦТ при стоянии на ТО невзирая на зрительные условия зависели от фактора “размер шара”. В условиях НЗО с увеличением размера предъявлявшегося шара величина *RMS* уменьшалась ($F_{2, 50} = 3.391$, $p < 0.0419$), а в условиях ПФ и СФ, наоборот, увеличивались (для ПФ — $F_{2, 50} = 6.213$, $p < 0.00399$; для СФ — $F_{2, 50} = 7.346$, $p < 0.0016$). Что касается изменений амплитудных спектров переменной ЦД-ЦТ, то здесь не было выявлено достоверной зависимости величины *RMS* от размера предъявлявшегося шара ни при одном из зрительных условий.

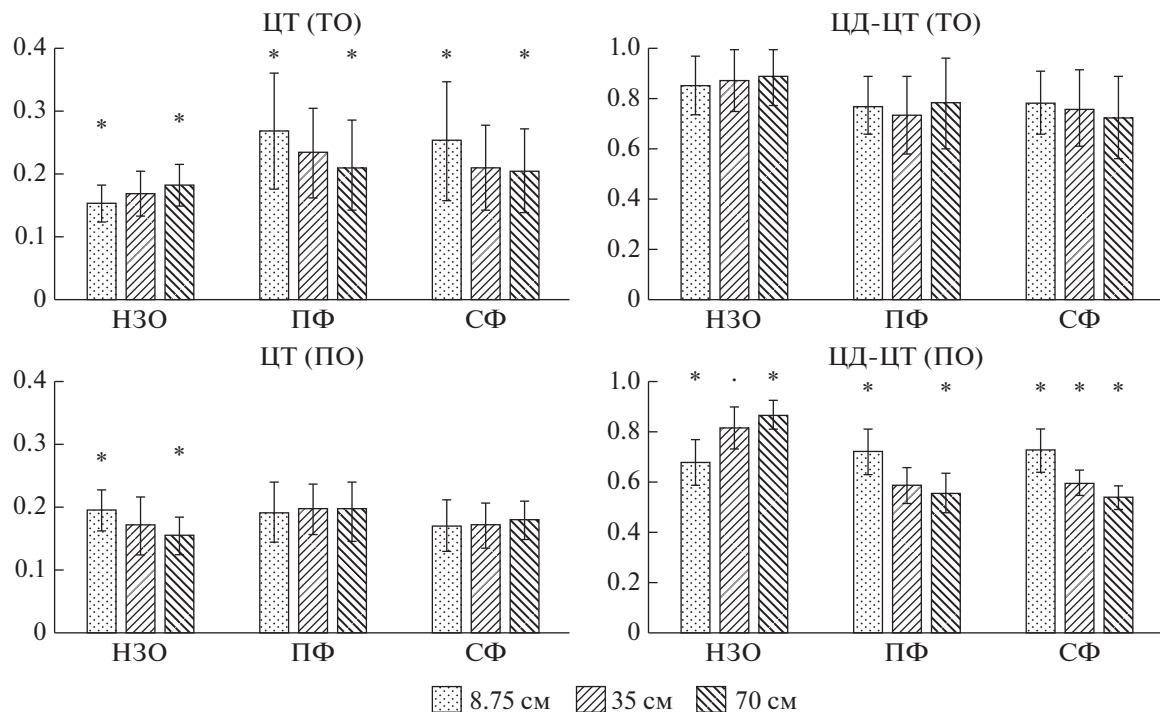


Рис. 2. *MF* (Гц) спектров переменных ЦТ и ЦД-ЦТ и их стандартные ошибки, вычисленные из стабилограмм переднезаднего направления в контрольных пробах (неподвижное зрительное окружение, НЗО) и в тестовых пробах при противофазной (ПФ) и синфазной связи (СФ) шара с колебаниями тела. Обозначения см. рис. 1.

Результаты дисперсионного анализа для ПО также выявили достоверное влияние фактора “условия зрительного контроля: НЗО, ПФ и СФ” на *RMS* спектров исследуемых переменных (для ЦТ – $F_{2, 152} = 31.858$, $p < 1.86E-12$; и для ЦД-ЦТ – $F_{2, 152} = 20.422$, $p < 1.276E-08$).

При поддержании позы на ПО при всех зрительных условиях значения *RMS* амплитудных спектров переменной ЦТ, так же, как и при стоянии на ТО, **зависели от размера шара**, при этом в условиях ПФ и СФ эта зависимость была существенно большей, чем в условии НЗО. В частности, если в условии НЗО *RMS* спектров с увеличением размера предъявлявшегося шара величина *RMS* уменьшалась примерно так же как и в условиях ТО ($F_{2, 50} = 3.664$, $p < 0.0322$), то в условиях ПФ и СФ зависимость от размера шара существенно увеличивалась (для ПФ – $F_{2, 50} = 17.455$, $p < 1.422E-06$; для СФ – $F_{2, 50} = 17.842$, $p < 1.125E-06$). В отличие от этой переменной значения *RMS* амплитудных спектров переменной ЦД-ЦТ при стоянии на твердой опоре не зависели от изменений размера предъявлявшегося шара при всех зрительных условиях (для НЗО $F_{2, 50} = 0.256$, $p < 0.774$, для ПФ – $F_{2, 50} = 1.709$, $p < 0.192$ и для СФ – $F_{2, 50} = 2.866$, $p < 0.067$). При поддержании же позы на податливой опоре *RMS* спектров переменной ЦД-ЦТ, наоборот, менялись существенным

образом при изменении размера шара (для НЗО – $F_{2, 50} = 4.085$, $p < 0.023$, для ПФ – $F_{2, 50} = 11.447$, $p < 7.823E-05$ и для СФ – $F_{2, 50} = 12.595$, $p < 3.584E-05$).

На рис. 2 представлены усредненные по всем испытуемым значения ***MF* спектров** для переменных ЦТ и ЦД-ЦТ, вычисленные по результатам анализа поддержания вертикальной позы на твердой и податливой опорах.

Из рис. 2 видно, что, по сравнению с амплитудными спектрами в этих условиях, значения *MF* спектров исследуемых переменных в условии ТО не отличались так сильно (по абсолютным величинам) от значений, полученных в условии ПО. Вместе с тем тенденции изменений, связанные с размером предъявлявшегося шара, были в условиях разных опор различными.

Дисперсионный анализ не выявил статистически значимого влияния фактора “условия опорной поверхности” на *MF* спектров переменной ЦТ в условии НЗО – $F_{1, 101} = 0.8507$, $p < 0.358$, однако влияние этого фактора в двух других зрительных условиях было существенным: в условии ПФ – $F_{1, 101} = 6.5627$, $p < 0.0119$; в условии СФ $F_{1, 101} = 13.423$, $p < 0.00039$. В отличие от переменной ЦТ влияние этого фактора на переменную ЦД-ЦТ было очень сильным. В частности, были получены следующие оценки достоверности

различий MF спектров для фактора “условия опорной поверхности”: в условии НЗО — $F_{1, 101} = 15.723$, $p < 0.00014$; в условии ПФ — $F_{1, 101} = 25.03$, $p < 2.419E-06$; в условии СФ $F_{1, 101} = 32.394$, $p < 1.261E-07$.

Результаты дисперсионного анализа показали наличие глобального влияния фактора “условия зрительного контроля: НЗО, ПФ и СФ” на медианные частоты исследованных спектров, полученные в условиях ТО (для ЦТ — $F_{2, 152} = 11.123$, $p < 3.130E-05$; для ЦД-ЦТ — $F_{2, 152} = 7.307$, $p < 0.00094$). При поддержании позы на ПО влияние этого фактора было несколько иным. Так MF спектров переменной ЦТ менялись в меньшей степени, чем при стоянии на твердой опоре ($F_{2, 152} = 3.757$, $p < 0.0256$), а MF спектров переменной ЦД-ЦТ, наоборот, в существенно большей степени — $F_{2, 152} = 36.347$, $p < 1.345E-13$.

Характер влияния фактора “размер видимого объекта (шара)” на исследуемые переменные в условиях разных опор не всегда был похожим при одинаковых зрительных условиях. Так, при поддержании позы на ТО в условии НЗО наблюдалось статистически достоверное увеличение MF спектров ЦТ в ответ на увеличение размера шара ($F_{2, 50} = 3.322$, $p < 0.0445$), а в условиях ПО в таком же зрительном условии было выявлено, наоборот, уменьшение MF ($F_{2, 50} = 3.237$, $p < 0.0486$). В двух других зрительных условиях (ПФ и СФ) при стоянии на ТО с увеличением размера шара наблюдалось уменьшение MF спектров переменной ЦТ. В частности, хотя дисперсионный анализ глобально (по трем условиям) достоверных изменений не выявил изменений MF спектров переменной ЦТ, попарное сравнение частот показало наличие различий в условии ПФ при сравнении частот спектров отдельно для размеров шара 70 и 35 см ($t\ Stat = 4.569$ при $p < 0.000157$) и для размеров 70 и 8.75 см ($t\ Stat = 4.161$ при $p < 0.000367$). Примерно такие же различия были выявлены и для условия СФ: при сравнении частот спектров для размеров шара 70 и 35 см ($t\ Stat = 5.361$ при $p < 3.188E-05$) и для размеров 70 и 8.75 см ($t\ Stat = 4.972$ при $p < 6.9246E-05$). В тоже время при стоянии на ПО в условиях ПФ и СФ не наблюдалось существенных изменений медианной частоты этой переменной.

Что касается переменной ЦД-ЦТ, то здесь тоже не наблюдалось значительной схожести изменений MF спектров в ответ на изменение размера наблюдаемого объекта: в частности, при поддержании позы на ПО в условии ПФ было выявлено статистически достоверное уменьшение MF спектров переменной ЦД-ЦТ в ответ на увеличение размера шара ($F_{2, 50} = 17.067$, $p < 2.519E-06$), а при стоянии на ТО в таком же зрительном условии существенных влияний на MF не было ($F_{2, 50} =$

$= 0.305$, $p < 0.7386$). В двух других зрительных условиях (НЗО и СФ) при поддержании позы на разных опорах с увеличением размера шара наблюдались более близкие по виду (рис. 2) изменения: в условиях НЗО и при ТО и при ПО наблюдалось увеличение MF спектров ЦД-ЦТ в ответ на увеличение размера шара, а в условиях СФ, наоборот, уменьшение частоты спектров. Однако дисперсионный анализ выявил статистически достоверные изменения только при стоянии на податливой опоре. Для зрительного условия НЗО при ПО ($F_{2, 50} = 19.996$, $p < 4.8209E-07$), для условия НЗО при ТО ($F_{2, 50} = 0.986$, $p < 0.380$), для зрительного условия СФ при ПО ($F_{2, 50} = 32.296$, $p < 1.2986E-09$), а для зрительного условия СФ при ТО ($F_{2, 50} = 1.321$, $p < 0.276$), для зрительного условия ПФ при ПО ($F_{2, 50} = 17.067$, $p < 2.518E-06$), а для зрительного условия ПФ при ТО ($F_{2, 50} = 0.269$, $p < 0.765$).

Анализ RMS и MF спектров колебаний исследуемых переменных, вычисленных из колебаний ЦД в боковом направлении при стоянии на ТО и ПО. На рис. 3 представлены усредненные по всем испытуемым значения RMS амплитудных спектров для переменных ЦТ и ЦД-ЦТ, вычисленные по результатам анализа поддержания вертикальной позы в боковом направлении на твердой и податливой опорах.

В этой боковой плоскости колебаний величина RMS спектров переменных ЦТ и ЦД-ЦТ менялась при разных размерах наблюдаемого шара примерно так же, как она менялась при колебаниях тела переднезаднего направления.

Значения RMS спектров исследуемых переменных ЦТ и ЦД-ЦТ в условии ТО были меньше, чем в условии ПО. Дисперсионный анализ однозначно подтвердил эти различия, т.е. выявил влияние фактора “условия опорной поверхности”: для переменной ЦТ в условии НЗО — $F_{1, 101} = 13.716$, $p < 0.000348$; в условии ПФ — $F_{1, 101} = 36.828$, $p < 2.323E-08$; в условии СФ — $F_{1, 101} = 27.601$, $p < 8.440E-07$. Для переменной ЦД-ЦТ были получены следующие оценки достоверности различий: в условии НЗО — $F_{1, 101} = 27.408$; $p < 9.125E-07$ в условии ПФ — $F_{1, 101} = 49.445$, $p < 2.563E-10$; в условии СФ $F_{1, 101} = 53.621$, $p < 6.298E-11$.

Результаты дисперсионного анализа для ТО показали наличие глобального влияния фактора “условия зрительного контроля: НЗО, ПФ и СФ” на RMS спектров исследуемых переменных (для ЦТ — $F_{2, 152} = 10.481$, $p < 5.489E-05$; для ЦД-ЦТ — $F_{2, 152} = 6.589$, $p < 0.00181$). Результаты дисперсионного анализа для ПО также выявили достоверное влияние фактора “условия зрительного контроля: НЗО, ПФ и СФ” на RMS спектров исследуемых

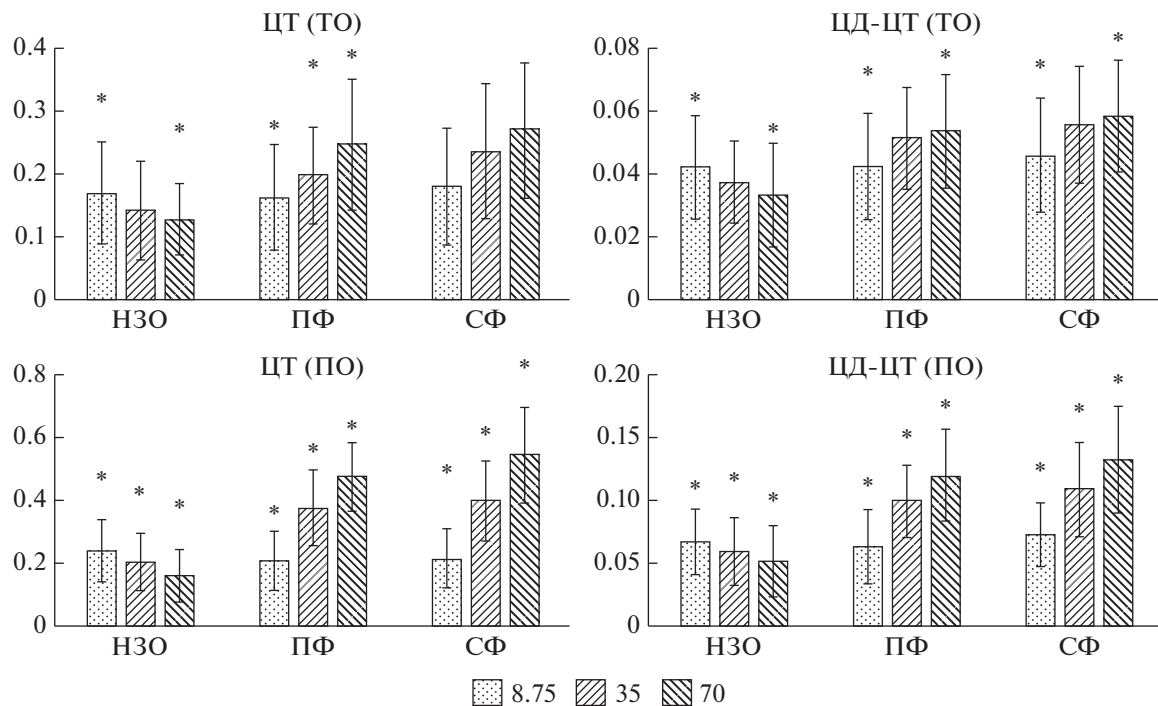


Рис. 3. *RMS* (мм) спектров переменных ЦТ и ЦД-ЦТ и их стандартные ошибки при контрольных пробах (неподвижное зрительное окружение, НЗО) и при тестовых пробах во время противофазной (ПФ) и синфазной связей (СФ) положения шара с колебаниями тела. Обозначения см. рис. 1.

переменных (для ЦТ – $F_{2, 152} = 23.968, p < 9.279\text{E-}10$; для ЦД-ЦТ – $F_{2, 152} = 20.686, p < 1.164\text{E-}08$).

Из рис. 3 видно, что значения *RMS* амплитудных спектров переменной ЦТ при стоянии на ТО при всех зрительных условиях менялись в ответ на **изменение размера шара**. Однако в условии НЗО с увеличением размера предъявлявшегося шара, хотя и наблюдалась тенденция к уменьшению величины *RMS* спектров, дисперсионный анализ не выявил достоверности этих изменений ($F_{2, 50} = 1.511, p < 0.2309$). В то же время дисперсионный анализ для условий ПФ и СФ подтвердил достоверность наблюдавшегося увеличения величины *RMS* спектров переменной ЦТ в ответ на увеличение размера шара (для ПФ – $F_{2, 50} = 3.589, p < 0.0353$; для СФ – $F_{2, 50} = 3.664, p < 0.033$).

При поддержании позы на ПО при всех зрительных условиях значения *RMS* амплитудных спектров переменной ЦТ, так же как и при стоянии на ТО, менялись при изменении размера шара, при этом в условиях ПФ и СФ эта зависимость была существенно большей, чем в условии НЗО. В частности, в условии НЗО значения *RMS* спектров с увеличением размера предъявлявшегося шара уменьшались достоверно ($F_{2, 50} = 4.855, p < 0.012$), т.е. более существенно, чем при стоянии на ТО. В условиях ПФ и СФ *RMS* спектров увеличивались с увеличением размера шара и это уве-

личение было также более существенным, чем в условиях ТО (для ПФ – $F_{2, 50} = 26.759, p < 1.558\text{E-}08$; для СФ – $F_{2, 50} = 31.133, p < 2.144\text{E-}09$).

Влияние фактора “размер шара” на *RMS* амплитудных спектров переменной ЦД-ЦТ в условиях стояния на ТО было несущественным. Так, для условия НЗО дисперсионный анализ выявил значение $F_{2, 50} = 1.272$, при $p < 0.291$, для условия ПФ соответственно $F_{2, 50} = 0.923$, при $p < 0.404$, а для условия СФ – $F_{2, 50} = 0.913$ при $p < 0.408$. В условиях поддержания вертикальной позы на ПО влияние фактора “размер шара” было существенным только в условиях ПФ и СФ: $F_{2, 50} = 14.701$ при $p < 8.00\text{E-}06$ и $F_{2, 50} = 14.462$ при $p < 9.33\text{E-}06$. При поддержании позы в условиях НЗО не было обнаружено зависимости *RMS* спектров переменной ЦД-ЦТ от размера шара ($F_{2, 50} = 1.959$, при $p < 0.310$).

На рис. 4 представлены усредненные по всем испытуемым значения *MF* спектров для переменных ЦТ и ЦД-ЦТ, вычисленные по результатам анализа поддержания вертикальной позы на твердой и податливой опорах в **боковой плоскости**.

Из рис. 4 видно, что, по сравнению с амплитудными спектрами, абсолютные значения *MF* спектров обеих переменных в условиях ТО и ПО не отличались сильно друг от друга. Действительно дисперсионный анализ не выявил статистиче-

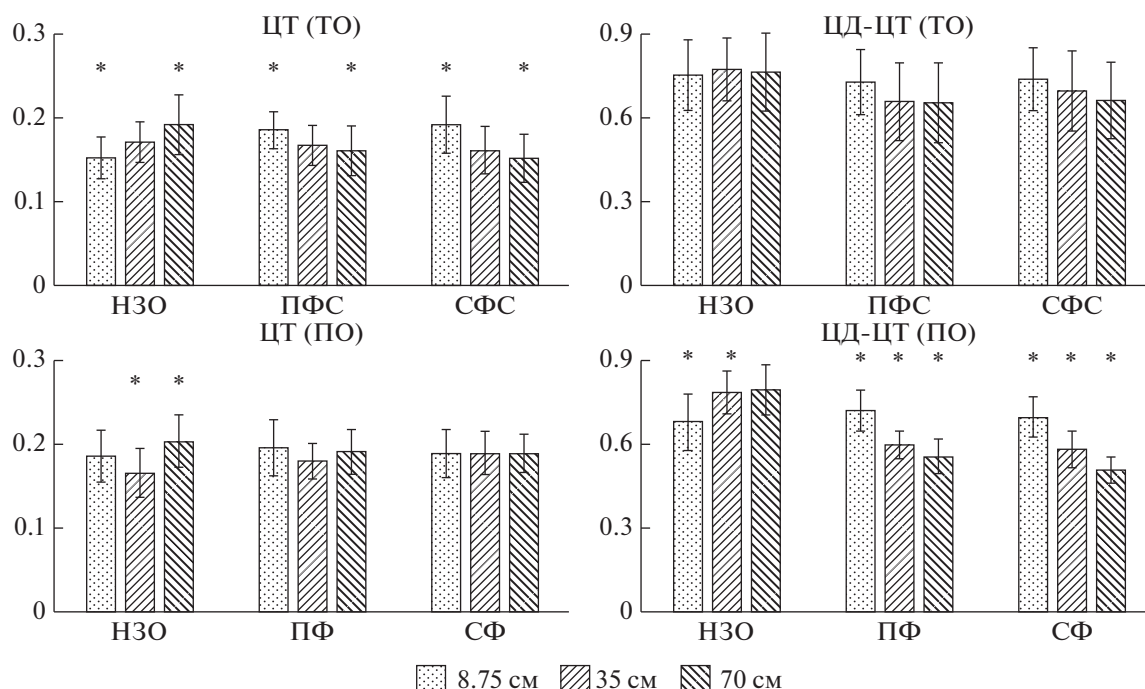


Рис. 4. *MF* (Гц) спектров переменных ЦТ и ЦД-ЦТ и их стандартные ошибки, вычисленные из стабильграмм в боковой плоскости, полученных в контрольных пробах (неподвижное зрительное окружение, НЗО) и в тестовых пробах во время противофазной (ПФ) и синфазной связей (СФ) шара с колебаниями тела. Обозначения см. рис. 1.

ски значимого влияния фактора “условия опорной поверхности” на *MF* спектров переменной ЦТ при поддержании позы в условиях НЗО — $F_{1, 101} = 2.719, p < 0.102$. Однако влияние этого фактора в двух других зрительных условиях было существенным, хотя и не очень сильным: в условии ПФ — $F_{1, 101} = 6.001, p < 0.016$; в условии СФ $F_{1, 101} = 6.992, p < 0.0095$. Примерно тоже самое дала оценка достоверности различий *MF* спектров для переменной ЦД-ЦТ при исследовании влияния этого фактора: в условии НЗО у этой переменной различий в частоте колебаний при разных опорах не было: $F_{1, 101} = 0.219, p < 0.641$; а в двух других зрительных условиях они были выявлены: для условия ПФ — $F_{1, 101} = 4.885, p < 0.0294$; а для условия СФ $F_{1, 101} = 13.379, p < 0.00041$.

Результаты дисперсионного анализа глобального влияния фактора “условия зрительного контроля: НЗО, ПФ и СФ” на медианные частоты исследованных спектров во фронтальной плоскости существенно отличались от результатов, полученных в условиях ТО в сагиттальной плоскости. В частности, не было выявлено влияния на *MF* спектров переменной ЦТ ($F_{2, 152} = 0.205, p < 0.814$) и было обнаружено более слабое влияние этого фактора на медиальные частоты переменной ЦД-ЦТ ($F_{2, 152} = 5.949, p < 0.003$). При поддержании позы на ПО влияние фактора “условия зрительного контроля” было очень существен-

ным на *MF* спектров переменной ЦД-ЦТ ($F_{2, 152} = 31.372, p < 4.145E-12$), но также, как и условиях ТО, не было выявлено значимых изменений в *MF* спектров переменной ЦТ ($F_{2, 152} = 0.184, p < 0.832$).

Влияние фактора “размер видимого объекта (шара)” на исследуемые переменные в условиях разных опор не всегда было близким при одинаковых зрительных условиях. Так, при поддержании позы на ТО в условии НЗО наблюдалось статистически достоверное увеличение *MF* спектров ЦТ в ответ на увеличение размера шара ($F_{2, 50} = 6.217, p < 0.004$). В условиях же ПО в таком же зрительном условии, хотя дисперсионный анализ и выявил достоверные изменения *MF* ($F_{2, 50} = 4.706, p < 0.014$), но при этом они были связаны с диаметрально противоположными изменениями *MF* при среднем и большом размерах шара. В частности, при размере шара в 35 см *MF* спектров ЦТ существенно уменьшались относительно *MF* при размере шара в 8.5 см (парный *t*-тест для средних: $t_{16} = 2.652, p < 0.0087$), а при большом размере (70 см), наоборот, увеличивались и были значимо больше, чем при размере в 35 см ($t_{16} = 3.172, p < 0.0029$). При поддержании позы на ТО в условии противофазных колебаний шара и тела испытуемого (ПФ) было выявлено статистически достоверное уменьшение *MF* спектров ЦТ в ответ на увеличение размера шара ($F_{2, 50} = 3.534, p < 0.037$). В условиях синфазных колебаний (СФ)

также было обнаружено достоверное уменьшение MF спектров ЦТ при увеличении размера наблюдаемого шара ($F_{2,50} = 8.981, p < 0.0005$). Из рис. 4 видно, что в условиях стояния на ПО при противофазных и синфазных колебаниях шара и тела испытуемого (ПФ и СФ) не происходили существенные изменения MF спектров ЦТ в ответ на изменения размера шара, что и было подтверждено дисперсионным анализом: (для ПФ — $F_{2,50} = 0.944, p < 0.396$, и для СФ — $F_{2,50} = 0.0022, p < 0.998$).

Влияние фактора “размер видимого объекта (шара)” на MF спектров переменной ЦД-ЦТ в условиях разных опор отмечалось при одинаковых зрительных условиях. Так, при поддержании позы на ТО в условии НЗО не наблюдалось статистически достоверных изменений MF спектров ЦД-ЦТ в ответ на увеличение размера шара ($F_{2,50} = 0.129, p < 0.878$), а при стоянии на ПО медианные частоты этой переменной увеличивались с увеличением размера шара ($F_{2,50} = 9.88, p < 0.0003$). Аналогичная картина изменений MF спектров ЦД-ЦТ в ответ на увеличение размера шара наблюдалась и при других зрительных условиях: в условия ПФ и СФ при поддержании позы на ТО дисперсионный анализ не выявил статистически достоверных изменений ($F_{2,50} = 0.028, p < 1.624$ и $F_{2,50} = 0.281, p < 1.305$ соответственно). Однако при поддержании позы на ПО было обнаружено статистически достоверное уменьшение MF спектров ЦД-ЦТ и при ПФ, и при СФ колебаниях шара и тела испытуемого ($F_{2,50} = 30.864, p < 2.409E-09$; $F_{2,50} = 23.709, p < 6.895E-08$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поддержание равновесия базируется на чрезвычайно надежных нейрональных механизмах, которые способны достаточно быстро компенсировать внезапные изменения или потерю информации об ориентации от одного или даже двух сенсорных источников. Такая потеря сенсорной информации является обычным явлением в повседневной жизни как, например, для зрительной системы при закрытии глаз или при входе в темную комнату, так и для проприоцептивных источников пространственной информации, в частности, при переходе от движений на твердой поверхности к движениям на податливой поверхности и наоборот. Несвоевременная и неадекватная перенастройка механизма контроля равновесия делает человека уязвимым для падений и травм в неожиданно меняющихся средах [7, 26]. *L. Nashner* и *A. Berthoz* [27], по-видимому, были одними из первых исследователей, которые предположили, что вклад отдельных сенсорных систем может меняться в ответ на изменения до-

ступной сенсорной информации. Впоследствии возможность изменения вкладов отдельных сенсорных источников (т. н. “*sensory reweighting*”) была подтверждена количественными показателями при исследовании влияния на вертикальную позу наклонов опорной поверхности [6], гальванической вестибулярной стимуляции [28], и/или изменений видимого зрительного окружения [28, 29].

Данное исследование является продолжением работы, выполненной нами ранее [19], в которой выяснялось, как величина видимого объекта (шара), обеспечивающего зрительную обратную связь, влияет на поддержание вертикальной позы при стоянии на обычной твердой опоре.

В настоящей работе исследовалось влияние изменений размера трехмерного объекта (шара), обеспечивающего зрительную обратную связь, в условиях виртуальной зрительной среды, на амплитудные и частотные характеристики колебаний тела после перехода поддержания вертикальной позы с твердой на податливую опору. **Основная задача при этом состояла в выяснении того, будут ли изменяться относительные “вклады” зрительных и проприоцептивных потоков информации в поддержание равновесия тела после перехода от поддержания позы на твердой опоре к стоянию на ПО.** Оценивались амплитудно-частотные характеристики двух элементарных переменных, вычислявшихся из траекторий центра давления стоп (ЦД) в переднезаднем и боковом направлениях: траектории проекции ЦТ (переменная ЦТ) тела на и разности между траекториями ЦД и ЦТ (переменная ЦД-ЦТ). В ходе анализа результатов тестирования перемещения ЦТ рассматривали как контролируемую переменную, а разность ЦД-ЦТ — как переменную, связанную с ускорением тела и отражающую изменения результирующей мышечно-суставной жесткости в голеностопных суставах [30, 31]. Следует обратить внимание на то, что в контроле шар был неподвижен, а в тестовых условиях шар, наоборот, был подвижен из-за его привязки к колебаниям ЦТ тела.

Анализ колебаний тела в переднезаднем и боковом направлениях (рис. 1 и 3) показал, что значения RMS амплитудных спектров переменной ЦТ при стоянии на ТО при большинстве зрительных условий зависели от размера шара. В условии НЗО с увеличением размера предъявлявшегося шара величина RMS либо достоверно уменьшалась (рис. 1, переднезаднее направление), либо имела лишь тенденцию к уменьшению (рис. 3, боковое направление). В условиях же ПФ и СФ, наоборот, в обеих плоскостях RMS амплитудных спектров переменной ЦТ увеличивались.

После перехода к поддержанию позы на ПО RMS амплитудных спектров переменной ЦТ выросли в условии НЗО примерно в полтора раза, а в условиях ПФ и СФ в два раза, при этом степень

зависимости от размера шара при неподвижном и подвижном зрительном окружении также изменилась. В частности, в условии НЗО при ПО с увеличением размера шара величина *RMS* амплитудных спектров уменьшалась примерно в той же степени, что и в условиях ТО. Однако в условиях ПФ и СФ зависимость изменений *RMS* спектров ЦТ от размера шара в условиях ПО увеличивалась существенно больше, что хорошо видно на рис. 1 и 3 и подтверждено результатами дисперсионных анализов. Резюмируя, можно сказать, что относительный “вклад” зрительных и проприоцептивных потоков информации в контроле колебаний ЦТ тела после перехода стояния от ТО к стоянию на ПО существенно увеличился, но только в условиях противофазной и синфазной связей шара с колебаниями тела.

Из рис. 1 (переднезадние колебания тела) видно, что значения *RMS* амплитудных спектров переменной ЦД-ЦТ при стоянии на ТО менялись незначительно и статистически недостоверно в ответ на увеличение размера предъявлявшегося испытуемым шара, при чем при всех зрительных условиях. При поддержании же позы на ПО *RMS* спектров переменной ЦД-ЦТ в абсолютных величинах увеличивались значительно и статистически достоверно: для условия НЗО примерно в полтора раза, а для условий ПФ и СФ — в два раза. Проведенный статистический анализ показал, что характер этих изменений существенным образом зависел от размера шара: в условии НЗО значения *RMS* спектров достоверно уменьшались с увеличением размера, а в условиях ПФ и СФ увеличивались. При исследовании боковых колебаний тела (рис. 3) влияние фактора “размер шара” на *RMS* амплитудных спектров переменной ЦД-ЦТ в условиях стояния на ТО также было несущественным. В условиях же поддержания вертикальной позы на ПО абсолютные значения возрастали, примерно так же, как и в условиях колебаний переднезаднего направления, однако влияние фактора “размер шара” было значимым только в условиях ПФ и СФ. При поддержании позы в условиях НЗО не было обнаружено зависимости *RMS* спектров переменной ЦД-ЦТ от размера шара. Таким образом, результаты анализа изменений *RMS* спектров переменной ЦД-ЦТ показывают, что относительный “вклад” зрительных и проприоцептивных потоков информации в контроль позы путем влияния на мышечную жесткость после перехода стояния от ТО к ПО существенно увеличивался в условиях ПФ и СФ в обеих плоскостях, а в условиях НЗО при поддержании равновесия в переднезадней плоскости.

Относительный вклад фактора “размер видимого объекта (шара)” в частотные характеристики колебаний *переднезаднего направления* был разным при одинаковых зрительных условиях при

ТО и ПО (рис. 2). Так, при стоянии на ТО в условии НЗО наблюдалось статистически достоверное увеличение *MF* спектров ЦТ в ответ на увеличение размера шара, а в условиях ПО в таком же зрительном условии было выявлено, наоборот, уменьшение *MF*. В двух других зрительных условиях (ПФ и СФ) при стоянии на ТО с увеличением размера шара было выявлено уменьшение *MF* спектров переменной ЦТ. В частности, попарное сравнение частот показало наличие различий в условиях ПФ и СФ при сравнении частот спектров отдельно для размеров шара 70 и 35 см и для размеров 70 и 8.75 см. В тоже время при стоянии на ПО в условиях ПФ и СФ не наблюдалось существенных изменений медианной частоты этой переменной.

Влияние фактора “размер видимого объекта (шара)” на *MF* спектров ЦТ, вычисленные в условиях разных опор (ТО и ПО) из колебаний тела в боковой плоскости (рис. 4), также не всегда было близким при одинаковых зрительных условиях при разных опорах. При поддержании позы на ТО в условии НЗО наблюдалось статистически достоверное увеличение *MF* спектров ЦТ в ответ на увеличение размера шара. При стоянии на ПО в таком же зрительном условии, дисперсионный анализ хотя и выявил существенные изменения *MF*, но они при этом были связаны с диаметрально противоположными изменениями *MF* спектров ЦТ при среднем и большом размерах шара: при размере шара в 35 см *MF* спектров ЦТ уменьшались относительно частоты при размере шара в 8.5 см, а при большом размере (70 см), наоборот, увеличивались и были значимо больше, чем при размере в 35 см. Достоверно значимые различия были также выявлены при поддержании позы на ТО и ПО в условиях противофазных и синфазных колебаний шара и тела испытуемого: с одной стороны при позе на ТО было выявлено достоверное уменьшение *MF* спектров ЦТ в ответ на увеличение размера шара, а с другой, в условиях ПО существенных изменений *MF* спектров ЦТ обнаружить не удалось. Что касается переменной ЦД-ЦТ, то здесь тоже не наблюдалось значительной схожести изменений *MF* спектров в ответ на изменение размера наблюдаемого объекта при стоянии на разных опорах. Анализ изменений спектров этой переменной выявил статистически достоверный вклад этой переменной только при поддержании позы в условиях ПО. Выраженность этих изменений, выявленная из колебаний тела в переднезаднем и боковом направлениях, была примерно одинаковой.

Большой интерес представляют исследования, в которых погружение в виртуальную зрительную среду сочетались с изменением характеристик опоры. Здесь следует отметить вклад недавно ушедшей из жизни выдающегося российского физиолога И.Б. Козловской, которая фактически

открыла новую сенсорную систему — систему опорной афферентации, которая влияет на двигательные функции как непосредственно, так и опосредовано через интегративные мультисенсорные структуры центральной нервной системы. Ею было показано, что, нарушая деятельность основных проприоцептивных систем, в первую очередь, вестибулярной и опорной, невосможность создает условия для преобразований в системах моторного контроля, выражающихся в переориентации систем управления движениями на более надежные в новых условиях сенсорные источники, в изменениях тактики и координационной структуры движений, изменении характера моторных синергий [32–36]. В наших экспериментах изменения характеристик опоры существенно влияли на показатели устойчивости в виртуальной зрительной среде, причем эти изменения носили не только качественный, но и количественный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения характеристик опоры оказывает значительное влияние на устойчивость стояния в условиях виртуальной зрительной среды. На ПО наблюдалась более значительная дестабилизация вертикальной позы. Ухудшение качества стояния в условиях ПО происходило не только за счет увеличения амплитуд, но и за счет более значительных, чем при ТО, изменений частотных характеристик переменных. Так же, как и при стоянии на ТО, увеличение размеров неподвижного шара приводило к уменьшению амплитуды колебаний тела, а увеличение размеров подвижного шара к ее увеличению. На ПО частота колебаний ЦТ при неподвижном зрительном окружении с увеличением размера шара уменьшалась, а не увеличивалась. При подвижном шаре и ПО она практически не изменялась, а при ТО — уменьшалась. С другой стороны, на ПО частота колебаний переменной ЦД-ЦТ при неподвижном окружении отчетливо увеличивалась с увеличением шара, а при подвижном окружении — уменьшалась, а на ТО изменения этой переменной были слабо выражены. Таким образом, зависимость амплитудных и частотных характеристик колебаний тела при стоянии от зрительных условий на ТО и ПО была различной. Можно предположить, что эти различия связаны с изменением относительных вкладов зрительных и проприоцептивных источников информации в поддержание равновесия на ПО.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим

комитетом Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (Москва).

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

Финансирование работы. Исследование поддержано РФФИ (грант 18-015-00222).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dietz V. Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input // *Physiol. Rev.* 1992. V. 72. № 1. P. 33.
2. Horak F.B., Macpherson J.M. Postural orientation and equilibrium / *Handbook of Physiology* // Eds. Shepard J., Rowell L. N.Y.: Oxford University Press, 1996. P. 255.
3. Nashner L.M. Analysis of Stance Posture in Humans / *Handbook of Behavioral Neurobiology* // Eds. Towe A.L., Luschei E.S. N.Y.: Plenum Press, 1982. P. 527.
4. Shumway-Cook A., Woollacott M. Attentional demands and postural control: the effect of sensory context // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2000. V. 55. № 1. P. M10.
5. Peterka R.J. Sensorimotor integration in human postural control // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. № 3. P. 1097.
6. Logan D., Kiemel T., Jeka J.J. Asymmetric sensory reweighting in human upright stance // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 6. P. 1.
7. Assländer L., Peterka R.J. Sensory reweighting dynamics in human postural control // *J. Neurophysiol.* 2014. V. 111. № 9. P. 1852.
8. Assländer L., Peterka R.J. Sensory reweighting dynamics following removal and addition of visual and proprioceptive cues // *J. Neurophysiol.* 2016. V. 116. № 2. P. 272.
9. Oie K.S., Kiemel T., Jeka J.J. Multisensory fusion: simultaneous reweighting of vision and touch for the control of human posture // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2002. V. 14. № 1. P. 164.
10. Teasdale N., Stelmach G.E., Brenig A. Postural sway characteristics of the elderly under normal and altered visual and support surface conditions // *J. Gerontol.* 1991. V. 46. № 6. P. B238.
11. Woollacott M.H., Shumway-Cook A., Nashner L.M. Aging and posture control: changes in sensory organization and muscular coordination // *Int. J. Aging Hum. Dev.* 1986. V. 23. № 2. P. 97.
12. Hay L., Bard C., Fleury M., Teasdale N. Availability of visual and proprioceptive afferent messages and postural control in elderly adults // *Exp. Brain Res.* 1996. V. 108. № 1. P. 129.

13. *Honeine J.L., Crisafulli O., Sozzi S., Schieppati M.* Processing time of addition or withdrawal of single or combined balance-stabilizing haptic and visual information // *J. Neurophysiol.* 2015. V. 114. № 6. P. 3097.
14. *Nashner L.M., Black F.O., Wall C.* Adaptation to altered support and visual conditions during stance: patients with vestibular deficits // *J. Neurosci.* 1982. V. 2. № 5. P. 536.
15. *Cenciarini M., Peterka R.J.* Stimulus-dependent changes in the vestibular contribution to human postural control // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 5. P. 2733.
16. *Hwang S., Agada P., Kiemel T., Jeka J.J.* Dynamic re-weighting of three modalities for sensor fusion // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 1. P. e88132.
17. *Jeka J.J., Oie K.S., Kiemel T.* Asymmetric adaptation with functional advantage in human sensorimotor control // *Exp. Brain Res.* 2008. V. 191. № 4. P. 453.
18. *Polastri P.F., Barela J.A., Kiemel T., Jeka J.J.* Dynamics of inter-modality re-weighting during human postural control // *Exp. Brain Res.* 2012. V. 223. № 1. P. 99.
19. *Сметанин Б.Н., Левик Ю.С., Кожина Г.В., Попов А.К.* Влияние размера объекта, обеспечивающего зрительную обратную связь, на поддержание вертикальной позы человека // *Физиология человека.* 2020. Т. 46. № 6. С. 108.
Smetanin B.N., Levik Y.S., Kozhina G.V., Popov A.K. The Influence of the Size of the Object, Providing the Visual Feedback, on the Maintenance of the Vertical Posture in Humans // *Human Physiology.* 2020. V. 46. № 6. P. 677.
20. *Burdea G., Coiffet P.* Virtual Reality Technology. N.Y.: John Wiley & Sons, Wiley-IEEE Press, 2003. 446 p.
21. *Caron O., Faure B., Brenière Y.* Estimating the center of gravity of the body on the basis of the center of pressure in standing posture // *J. Biomech.* 1997. V. 30. № 11–12. P. 1169.
22. *Rougier P.* Compatibility of postural behavior induced by two aspects of visual feedback: time delay and scale display // *Exp. Brain Res.* 2005. V. 165. № 2. P. 193.
23. *Nafati G., Vuillerme N.* Decreasing internal focus of attention improves postural control during quiet standing in young healthy adults // *Res. Q. Exerc. Sport.* 2011. V. 82. № 4. P. 634.
24. *Winter D.A., Patla A.E., Prince F.M. et al.* Stiffness control of balance in quiet standing // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 80. № 3. P. 1211.
25. *Кожина Г.В., Левик Ю.С., Попов А.К., Сметанин Б.Н.* Зрительно-моторная адаптация у здоровых людей при стоянии в условиях дестабилизации виртуального зрительного окружения // *Физиология человека.* 2018. Т. 44. № 5. С. 30.
Kozhina G.V., Levik Y.S., Popov A.K., Smetanin B.N. Visuomotor adaptation in healthy humans in standing position under the conditions of destabilization of virtual visual environment // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 5. P. 517.
26. *Honeine J.L., Schieppati M.* Time-interval for integration of stabilizing haptic and visual information in subjects balancing under static and dynamic conditions // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. № 190. P. 1.
27. *Nashner L., Berthoz A.* Visual contribution to rapid motor responses during postural control // *Brain Res.* 1978. V. 150. № 2. P. 403.
28. *Cenciarini M., Peterka R.J.* Stimulus-dependent changes in the vestibular contribution to human postural control // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 5. P. 2733.
29. *Hwang S., Agada P., Kiemel T., Jeka J.J.* Dynamic re-weighting of three modalities for sensor fusion // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 1. P. e88132.
30. *Rougier P.* Compatibility of postural behavior induced by two aspects of visual feedback: time delay and scale display // *Exp. Brain Res.* 2005. V. 165. № 2. P. 193.
31. *Nafati G., Vuillerme N.* Decreasing internal focus of attention improves postural control during quiet standing in young healthy adults // *Res. Q. Exerc. Sport.* 2011. V. 82. № 4. P. 634.
32. *Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С.* Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2004. Т. 90. № 5. С. 507.
33. *Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Sayenko D.G. et al.* Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity // *Acta Astronautica.* 2007. V. 60. № 4–7 SPEC. ISS. P. 285.
34. *Шенкман Б.С., Григорьев А.И., Козловская И.Б.* Гравитационные механизмы в тонической двигательной системе. Нейрофизиологические и мышечные аспекты // *Физиология человека.* 2017. Т. 43. № 5. С. 104.
Shenkman B.S., Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B. Gravity mechanisms in tonic motor system. // *Neurophysiological and muscle aspects // Human Physiology.* 2017. V. 43. № 5. P. 578.
35. *Закирова А.З., Шигуева Т.А., Томиловская Е.С., Козловская И.Б.* Влияние механостимуляции опорных зон стоп на характеристики н-рефлекса в условиях безопорности // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 2. С. 46.
Zakirova A.Z., Shigueva T.A., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. Effects of mechanical stimulation of sole support zones on the H-reflex characteristics under conditions of support unloading. // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 2. P. 150.
36. *Корнилова Л.Н., Наумов И.А., Глухих Д.О. и др.* Влияние опорно-проприоцептивной депривации на зрительно-мануальное слежение и вестибулярную функцию // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 5. С. 13.
Kornilova L.N., Naumov I.A., Glukhikh D.O. et al. The effects of support-proprioceptive deprivation on visual-manual tracking and vestibular function // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 5. P. 462.

Maintaining an Upright Posture with Different Sizes of the Object Providing Visual Feedback on a Rigid and Compliant Support

G. V. Kozhina^a, Yu. S. Levik^a, A. K. Popov^a, B. N. Smetanin^{a, *}

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

^{*}*E-mail: boris_smetanin@hotmail.com*

It was previously shown that the size of the visible object (sphere), providing visual feedback, significantly influenced the maintenance of the vertical posture while standing on a rigid support. Thus, an increase in the size of a stationary sphere led to a decrease in body sway, and the same increase in the size of a moving sphere, on the contrary, increased oscillations. The frequency of oscillations of the center of gravity of the body (CoG) with a stationary sphere tended to increase with increasing size of the sphere, and with a moving one, it decreased. We tried to find out whether the relative contribution of the amplitude and frequency components of body oscillations to maintenance of a vertical posture will change on a compliant support. The subjects stood in stereo glasses in front of the screen, onto which a three-dimensional image of a sphere painted in dark gray was projected. Three spheres covering visual fields of 4.5, 18, and 36 degrees, respectively were used. The amplitude-frequency characteristics of two elementary variables were estimated: the trajectory of the projection of the body CoG on the support and the difference between the trajectories of the center of pressure (CoP) and the CoG (variable CoP-CoG). In the control, the sphere was motionless, under test conditions, the displacements of the sphere were in-phase or out-of-phase with the fluctuations of the CoG. The amplitude of the sphere's oscillations was 2 times higher than the amplitude of oscillations of the CoG. On a compliant support, a more significant destabilization of the vertical posture was observed (about 1.5 times with an immovable object and 2 times with a movable). The deterioration of standing on a compliant support occurred not only due to an increase in amplitudes, but also due to more significant (than with a rigid support) changes in the frequency characteristics of the variables of CoP and CoP-CoG. Just as when standing on a rigid support, an increase in the size of the stationary sphere led to a decrease in the amplitude of the oscillations of the body, and an increase in the size of the movable sphere to its increase. On a compliant support with a stationary visual environment, the oscillations frequency of the CoG decreased with increasing size of the sphere. With a movable sphere and a compliant support, it practically did not change, and with a rigid it decreased. On the other hand, on a compliant support, the oscillation frequency of the variable CoP-CoG with a stationary environment clearly increased with the sphere, and with a moving environment it decreased, and on a solid support the changes in this variable were weakly expressed. Thus, the dependence of the amplitude and frequency characteristics of body oscillations during standing on visual conditions on a firm and flexible support was different. It can be assumed that these differences are associated with changes in the relative contributions of visual and proprioceptive sources of information to maintaining balance on a compliant support.

Keywords: vertical posture, visual destabilization, virtual visual environment, sensorimotor conflict, stabilography, compliant support.

УДЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАТРАТ ПРИ ЦИКЛИЧЕСКОЙ РАБОТЕ РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТИ

© 2022 г. А. В. Козлов¹, *, А. В. Ваваев¹, А. В. Якушкин¹,
А. И. Лаптев², Р. В. Юриков², В. Д. Сонькин^{1, 2, 3, **}

¹ГКУ Центр спортивных инновационных технологий
и подготовки сборных команд Москомспорта, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Российский государственный университет
физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Москва, Россия

³ФГБНУ Институт возрастной физиологии РАО, Москва, Россия

*E-mail: 89165363085a@mail.ru

**E-mail: sonkin@mail.ru

Поступила в редакцию 13.07.2021 г.

После доработки 31.08.2021 г.

Принята к публикации 21.09.2021 г.

Цель исследования — поиск пульсометрических критериев интенсивности энергозатрат при напряженной циклической работе. В первой части исследования 9 спортсменов (перворазрядники и кандидаты в мастера спорта (КМС), возраст — 18.3 ± 1.5 лет, вес — 72.2 ± 8.04 кг), специализирующихся в ВМХ (Bicycle MotoX), выполняли в разные дни серию из пяти максимальных упражнений на велоэргометре с предельной мощностью и фиксированной продолжительностью 10, 30, 60, 120 и 360 с. Во второй части исследования 8 спортсменов—велошоссейников (перворазрядники, КМС, возраст — 21.3 ± 3.4 лет, вес — 72.9 ± 11.3 кг) выполняли серию из двух упражнений на велоэргометре с мощностью аэробного порога (АЭП) и мощностью анаэробного порога (АнП), каждое продолжительностью 30 мин. Между парными значениями удельной интенсивности физиологических затрат (УИФЗ), рассчитанными по потреблению кислорода — УИФЗ_{O₂}, и по пульсовым суммам — УИФЗ_{ph}, во всем диапазоне мощности от АнП до максимальной анаэробной мощности выявлены высокие коэффициенты корреляции ($p < 0.05$, $R^2 > 0.9$), что позволяет в тренировочной практике для оценки интенсивности энергозатрат в упражнении использовать пульсометрический показатель УИФЗ_{ph}.

Ключевые слова: предельные и непредельные упражнения, интенсивность энергозатрат, пульсометрические показатели, спортсмены велосипедисты.

DOI: 10.31857/S0131164622010076

Как известно, нагрузки различной мощности вызывают разные по интенсивности и структуре физиологические затраты, что было постулировано В.С. Фарфелем в его концепции “зон относительной мощности”, и в дальнейшем подтверждено результатами биохимических исследований [1]. При этом в каждой из этих зон для характеристики нагрузки применяются разные инструменты и показатели. Так, в зонах умеренной и большой мощности нагрузки (по Фарфелю) используют линейную зависимость частоты сердечных сокращений (ЧСС) и потребления кислорода от мощности нагрузки, тогда как в зонах субмаксимальной и максимальной мощности необходимо применять нелинейные характеристики — например, предложенный в середине 1980-х гг. показатель “интенсивности накопления пульсового долга” (ИНПД) [2], который позволяет оценить интенсивность физиологических затрат ор-

ганизма при предельной по длительности работе в условиях активного анаэробного энергообеспечения.

Между тем, уровень (интенсивность) физиологических затрат — один из важнейших параметров, учитываемых при формировании тренировочных программ и методик. Разработке разных способов его оценки были посвящены в последние десятилетия многие исследования отечественных и зарубежных авторов [3–11].

Для определения интенсивности упражнения в лабораторных условиях обычно используют показатели уровня кислородного запроса и параметры его составляющих [12–20].

В тренировочной практике для оценки интенсивности нагрузки и ее регламентации, обычно используются абсолютные значения ЧСС, а также разнообразные методы, основанные на отно-

сительных значениях ЧСС, например, метод расчета относительного рабочего прироста ЧСС [3, 4], метод расчета ИНПД [2] и др. Однако во всех этих случаях предлагаются инструменты, решающие частные проблемы оценки физиологических затрат в том или ином диапазоне мощности.

Один из методов оценки интенсивности нагрузки состоит в расчете показателя, выраженного отношением уровня кислородного запроса упражнения к максимальному потреблению кислорода, который авторы этой идеи назвали единицами максимального метаболического уровня (*maximum metabolic rate, MMR*) [19]. Этот метод позволяет оценить относительную интенсивность упражнений во всем диапазоне физических нагрузок вплоть до максимальной анаэробной мощности по уровню кислородного запроса, нормированного по *MMR*.

Однако измерения и расчет параметров кислородного запроса и его составляющих требуют дорогостоящего оборудования и специалистов—физиологов высокого уровня. Подобные измерения могут проводиться только в специализированных лабораториях, что существенно сужает доступность этих методов контроля состояния спортсмена в тренировочном процессе.

Цель исследования — поиск пульсометрических критериев интенсивности при напряженной циклической работе для количественной оценки уровня энергетических затрат и нормирования физических нагрузок, выполняемых спортсменом в диапазоне от аэробного порога (АЭП) до максимальной анаэробной мощности.

МЕТОДИКА

Экспериментальную работу проводили на базе ГКУ “ЦСТиСК” Москомспорта (г. Москва). Исследование состояло из двух частей. В первой части разрабатывали УИФЗ_{тн} и проверяли его информативность в анаэробном диапазоне — от критической до максимальной анаэробной мощности. Во второй части проверяли информативность УИФЗ_{тн} в аэробных упражнениях — на мощности АЭП и мощности анаэробного порога (АнП).

В исследовании участвовали две группы спортсменов. В первой части исследования группа из 9 спортсменов (1 разряд, КМС, возраст — 18.3 ± 1.5 лет, вес — 72.2 ± 8.04 кг), специализирующихся в *BMX (Bicycle MotoX)*, последовательно выполняла серию максимальных упражнений на велоэргометре *Lode Excalibur Sport* (Нидерланды) с предельной мощностью и фиксированной продолжительностью 10, 30, 60, 120 и 360 с, с отдыхом 1–2 дня между тестированиями. Максимальные упражнения продолжительностью 10 и 30 с спортсмены выполняли в режиме “во всю”, предельные упражнения 60 и 120 с выполняли с установкой

проявить наибольшую производительность, которая им была доступна по состоянию работоспособности на момент тестирования. В упражнениях длительностью 360 с спортсменов ориентировали на работу с критической мощностью, зафиксированную в тесте равномерно нарастающей мощности до отказа (рамптест), с установкой показать максимальную производительность. Все упражнения выполняли в разные дни.

Во второй части исследования группа из 8 спортсменов (1 разряд, КМС, возраст — 21.3 ± 3.4 лет, вес — 72.9 ± 11.3 кг), специализирующихся в шоссейных гонках, в разные дни последовательно выполняла серию из двух непредельных упражнений на велоэргометре с мощностью АЭП и с мощностью АнП, каждое продолжительностью 30 мин.

Перед каждым тестированием спортсмены выполняли стандартную разминку на велоэргометре (мощностью 60 Вт, длительностью 5 мин), после прекращения разминки спортсмен оставался “в седле” (5 мин), в это время фиксировался предстартовый уровень функциональных показателей. Функциональные показатели фиксировали также во время выполнения работы и по окончании упражнения, в процессе восстановления, в течение которого испытуемый оставался в положении сидя на велоэргометре 10 мин.

Предварительно, за 2–3 дня до начала серии максимальных тестов, каждый спортсмен выполнял рамптест на велоэргометре для определения максимального потребления кислорода (МПК) по единому протоколу: начальная мощность педалирования — 60 Вт, мощность равномерно повышалась на 15 Вт/мин, частота вращения педалей 70–75 оборотов. Во всех случаях работа продолжалась до отказа. Отказ фиксировали индивидуально по заявлению испытуемого или при снижении частоты педалирования на 30%. Пороги аэробного и анаэробного обмена определяли по зависимости концентрации лактата от мощности работы во время тестирования. Мощность порога аэробного обмена соответствовала началу отклонения концентрации лактата от ее линейного повышения [21]. Мощность порога анаэробного обмена соответствовала началу быстрого увеличения концентрации лактата в крови методом *D-max* [22].

В процессе исследования регистрировали ЧСС с помощью датчиков *Polar H10* (Финляндия), а также потребление кислорода, выделение углекислого газа, легочную вентиляцию с помощью газоанализатора *Cosmed Qark* (Италия), который калибровали перед проведением каждого исследования. Данные усреднялись в пятисекундных интервалах.

Для определения пульсовой стоимости упражнения рассчитывали пульсовые суммы за время

выполнения упражнения и за 5 мин восстановления.

Концентрацию лактата определяли автоматическим анализатором *Biosen C-Line (EKF-diagnostic GmbH, Германия)* перед упражнением, сразу по окончании работы и далее на 3, 5, 7, 10 мин после окончания работы. Максимальная концентрация лактата в крови (La_{max}) обычно фиксировалась на третьей или пятой минутах восстановления.

Статистический анализ данных проводили в среде *R* (версия 3.5.1) и с помощью *MS Excel*. Для исследования силы связи между показателями использовали корреляционный анализ по методу Спирмена. Нормальность распределения проверяли методом Шапиро-Уилка и с помощью визуальной оценки гистограмм распределения и их квантиль-квантиль графиков.

Вычисляемые показатели:

$\min VO_2$ — потребление кислорода в состоянии относительного покоя перед стартом (л/мин).

$\sum RO_2$ — кислородный запрос упражнения (л), рассчитывался как сумма кислородного прихода и кислородного долга:

$$\sum RO_2 = \sum O_2 + \sum O_2d, \quad (1)$$

где $\sum O_2$ — кислородный приход (л) — объем потребленного кислорода сверх предстартового уровня, рассчитанный за время выполнения упражнения; $\sum O_2d$ — кислородный долг упражнения (л) — объем потребленного кислорода сверх предстартового уровня, рассчитанный за 10 мин восстановления.

VRO_2 — скорость образования кислородного запроса (л/мин), рассчитывалась как отношение кислородного запроса ко времени работы:

$$VRO_2 = \sum RO_2 / t, \quad (2)$$

где $\sum RO_2$ — кислородный запрос упражнения (л); t — время работы (мин).

$УИФЗ_{O_2}$ — удельная интенсивность физиологических затрат по кислороду, рассчитывалась как отношение скорости образования кислородного запроса к индивидуальному уровню максимального потребления кислорода сверх исходного уровня. Одна единица $УИФЗ_{O_2}$ соответствует уровню кислородного запроса, равного величине индивидуального МПК за вычетом предстартового уровня потребления кислорода (2):

$$УИФЗ_{O_2} = VRO_2 / \Delta VO_{2max}, \quad (3)$$

где VRO_2 — скорость образования кислородного запроса в упражнении (л/мин); ΔVO_{2max} — индивидуальный максимум потребления кислорода за вычетом исходного уровня: разница между мак-

симальным потреблением кислорода и $\min VO_2$ (л/мин).

ΔLa_{max} — скорость накопления лактата (ммоль/л/мин), рассчитывалась как отношение разницы между зафиксированной максимальной и предстартовой концентрацией лактата, ко времени работы:

$$\Delta La_{max} = \Delta La_{max} / t. \quad (4)$$

$\sum \Delta fh_{tot}$ — суммарная пульсовая стоимость упражнения (уд.), рассчитывалась как сумма пульсового прихода за время работы и пульсового долга за 5 мин восстановления:

$$\sum \Delta fh_{tot} = \sum \Delta fh_p + \sum \Delta fh_b, \quad (5)$$

где $\sum \Delta fh_p$ — пульсовой приход (уд.) — пульсовая сумма сверх предстартового уровня, рассчитанная за время выполнения упражнения; $\sum \Delta fh_b$ — пульсовой долг (уд.) — пульсовая сумма сверх предстартового уровня, рассчитанная за 5 мин восстановления.

Δfh_{tot} — скорость накопления пульсовой стоимости упражнения (уд./мин), рассчитывалась как отношение суммарной пульсовой стоимости упражнения ко времени работы:

$$\Delta fh_{tot} = \sum \Delta fh_{tot} / t, \quad (6)$$

где $\sum \Delta fh_{tot}$ — суммарная пульсовая стоимость упражнения (уд.).

$УИФЗ_{fh}$ — удельная интенсивность физиологических затрат по пульсу за время работы в упражнении (у. е.), рассчитывалась как отношение скорости образования пульсовой стоимости упражнения к максимальному приросту ЧСС (пульсовому резерву):

$$УИФЗ_{fh} = \Delta fh_{tot} / \Delta ЧСС_{max}, \quad (7)$$

где Δfh_{tot} — скорость накопления пульсовой стоимости упражнения (уд./мин); $\Delta ЧСС_{max}$ — пульсовой резерв (уд./мин): разница между $ЧСС_{max}$, установленной в рамплесте и предстартовым уровнем ЧСС в тестировании.

В нашем исследовании во многих случаях мощность упражнений была выше критической. После окончания работы ЧСС восстанавливалась значительно дольше 5 мин, но наиболее быстрые изменения ЧСС после окончания нагрузки завершались к пятой минуте восстановления, поэтому сумма пульсового долга рассчитывалась за 5 мин. В случае, если спортсмен во время восстановления достигал предстартового уровня раньше, чем за 5 мин по динамике ЧСС или 10 мин по динамике потребления кислорода, то кислородный и пульсовой долг рассчитывали за реальное время восстановления.

Таблица 1. Антропометрические и максимальные функциональные показатели участников 1 и 2 серий исследований по результатам рамптеста

Параметр	1 серия исследований	2 серия исследований
	$M \pm \sigma, n = 9$	$M \pm \sigma, n = 8$
Возраст, лет	18.3 ± 1.5	21.3 ± 3.4
Масса тела, кг	72.2 ± 8.04	72.9 ± 11.3
Длина тела, см	177 ± 12	181 ± 11
МПК _{абс} , л/мин	3.29 ± 0.49	4.136 ± 0.61
МПК _{отн} , мл/мин/кг	45.9 ± 7.00	57.01 ± 6.84
ЧСС _{max} , уд./мин	188 ± 11	188 ± 6
Абс. W _{max} , Вт	296 ± 33	371 ± 53
Отн. W _{max} , Вт/кг	4.11 ± 0.35	5.14 ± 0.66

Примечание: МПК_{отн} — максимальное потребление кислорода, относительные значения; МПК_{абс} — максимальное потребление кислорода, абсолютные значения; ЧСС_{max} — значение максимальной ЧСС, зафиксированной в тесте; Абс. W_{max} — абсолютная максимальная мощность, достигнутая в тесте; Отн. W_{max} — относительная максимальная мощность, достигнутая в тесте.

Таблица 2. Эргометрические и физиологические показатели, полученные в упражнениях с предельной мощностью различной продолжительности ($M \pm \sigma, n = 9$)

Показатели	Предельная продолжительность упражнения, с				
	10	30	60	120	360
W _{cp} , Вт	775 ± 111	722 ± 92	561 ± 62	414 ± 53	305 ± 39
Отн. W _{cp} , Вт/кг	10.72 ± 0.57	10.00 ± 0.61	7.78 ± 0.50	5.55 ± 0.58	4.43 ± 0.82
УИФЗ _{O₂} , у. е.	10.81 ± 1.52	4.41 ± 0.65	3.12 ± 0.59	2.04 ± 0.37	1.40 ± 0.24
УИФЗ _{fh} , у. е.	10.10 ± 2.75	4.81 ± 1.08	3.23 ± 0.44	1.94 ± 0.20	1.29 ± 0.10
ΣO ₂ , л	0.11 ± 0.07	0.63 ± 0.32	1.94 ± 0.31	4.79 ± 0.49	16.95 ± 1.22
ΣO _{2d} , л	5.31 ± 0.86	6.08 ± 1.52	7.34 ± 0.82	7.15 ± 1.36	8.18 ± 2.05
ΣRO ₂ , л	5.42 ± 0.85	6.71 ± 1.40	9.28 ± 0.86	11.94 ± 1.80	25.14 ± 2.35
ΣΔfh _p , уд.	5 ± 2	24 ± 14	66 ± 15	131 ± 30	483 ± 60
ΣΔfh _b , уд.	159 ± 44	213 ± 71	247 ± 61	232 ± 40	238 ± 49
ΣΔfh _{tot} , уд.	164 ± 44	237 ± 75	313 ± 69	357 ± 34	721 ± 93
La _{max} , ммоль/л	8.83 ± 3.26	15.97 ± 2.70	17.56 ± 2.5	16.31 ± 2.94	14.59 ± 2.61

Примечание: здесь и в табл. 3–5 обозначения см. в разделе “Методика” (вычисляемые показатели).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 представлены антропометрические и максимальные функциональные показатели испытуемых, полученные в рамптесте на велоэргометре.

Показатели УИФЗ, рассчитанные по пульсовым суммам и по потреблению кислорода в

упражнениях с предельной мощностью различной продолжительности, представлены в табл. 2.

Показатели УИФЗ в упражнениях с предельной мощностью различной продолжительности, рассчитанные как по пульсовым суммам, так и по потреблению кислорода, тесно взаимосвязаны с мощностью упражнения, скоростью максималь-

Таблица 3. Корреляционная матрица расчетных показателей ($p < 0.05, n = 45$)

Показатели	W _{cp}	W _{cp} /кг	VRO ₂	VΔLa _{max}	УИФЗ _{O₂}	УИФЗ _{fh}
УИФЗ _{O₂}	0.92	0.93	0.97	0.95	1.00	0.94
УИФЗ _{fh}	0.92	0.95	0.95	0.97	0.94	1.00

ного накопления лактата, скоростью образования кислородного запроса, и между собой (табл. 3).

Показатели УИФЗ, рассчитанные по пульсовым суммам и по потреблению кислорода в серии неопредельных упражнений с фиксированной продолжительностью (30 мин), с различной мощностью — на уровне аэробного порога (WAЭП) и анаэробного порога (WАНП) — представлены в табл. 4.

Показатели в неопредельных упражнениях, рассчитанные как по пульсовым суммам, так и по потреблению кислорода, тесно взаимосвязаны с мощностью упражнения, скоростью максимального накопления лактата, скоростью образования кислородного запроса, и между собой (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, пульсовая стоимость упражнения и ее составляющие тесно взаимосвязаны с O_2 -запросом, O_2 -приходом и O_2 -долгом соответственно [23]. Графики, построенные по данным потребления кислорода и ЧСС, одинаково отражают скорость метаболических процессов во время выполнения упражнений предельной мощности (данные усреднены по группе, $n = 9$, рис. 1).

Таким образом, интенсивность энергозатрат упражнения можно оценивать по пульсовым суммам работы и восстановления. Н.И. Волков и др. [23], в диапазоне мощности от критической до максимальной анаэробной, в упражнениях разной фиксированной продолжительности и предельной мощности, сопоставили скорость образования пульсового запроса с мощностью упражнения, скоростью образования лактата, скоростью образования кислородного запроса и показателем интенсивности нагрузки, выраженном в единицах *MMR*. Далее авторы вывели регрессионную зависимость скорости образования пульсового запроса от этих показателей, и сделали вывод, что на основе этой зависимости "...становится возможной строгая количественная оценка применяемых тренировочных нагрузок и их строгая классификация".

Это полностью подтверждается в нашем исследовании. Но у разных спортсменов при выполнении одинаковой работы пульсовые запросы могут сильно отличаться по величине (и это не обязательно связано с работоспособностью).

Таблица 4. Эргометрические и физиологические показатели, полученные в серии из двух неопредельных упражнений в аэробном диапазоне мощности ($M \pm \sigma$, $n = 8$)

Показатели	WAЭП	WАНП
W_{cp} , Вт	153 ± 29	250 ± 27
Отн. W_{cp} , Вт/кг	2.09 ± 0.23	3.47 ± 0.44
УИФЗ $_{O_2}$, у. е.	0.52 ± 0.04	0.80 ± 0.08
УИФЗ $_{fh}$, у. е.	0.51 ± 0.06	0.82 ± 0.09
ΣO_2 , л	58.0 ± 8.7	88.4 ± 10.4
ΣO_{2d} , л	2.47 ± 1.33	4.51 ± 1.14
ΣRO_2 , л	60.5 ± 9.2	92.9 ± 10.9
$\Sigma \Delta fh_p$, уд.	1744 ± 297	2412 ± 353
$\Sigma \Delta fh_b$, уд.	138 ± 53	219 ± 42
$\Sigma \Delta fh_{tot}$, уд.	1882 ± 344	2631 ± 381
La_{max} , ммоль/л	0.90 ± 0.29	4.78 ± 2.19

Чтобы понимать на каком уровне интенсивности выполняется работа, и оценивать физиологический отклик каждого спортсмена индивидуально в ответ на стандартную нагрузку в диапазоне мощности от АЭП до максимальной анаэробной мощности, мы применили показатель УИФЗ $_{fh}$ (формула 8), который представляет собой нормированную по величине пульсового резерва (ΔCHC_{max}) скорость накопления пульсового запроса.

По сути, УИФЗ $_{fh}$ является точным аналогом показателя, предложенного Н.И. Волковым и др. [19], выражаемым в единицах *MMR* (формула 3): показатель УИФЗ $_{fh}$ представляет собой отношение уровня пульсового запроса упражнения к пульсовому резерву спортсмена. Пульсовой запрос тесно связан с O_2 — запросом упражнения [23], а величина пульсового резерва, по мнению *N. Uth et al.* [24], взаимосвязана с МПК. Показатель УИФЗ $_{fh}$ объединяет подходы *M.J. Karvonen* [3] (оценка интенсивности аэробных процессов) и ИНПД [2] (оценка интенсивности анаэробных процессов), и является числовым выражением удельной интенсивности физиологических затрат (поскольку он нормирован по индивидуальной величине пульсового резерва) при выполнении практически любого циклического упражнения.

Таблица 5. Корреляционная матрица расчетных показателей в серии из двух неопредельных аэробных упражнений ($p < 0.05$, $n = 16$)

Показатели	W_{cp}	$W_{cp/кг}$	VRO_2	La	УИФЗ $_{O_2}$	УИФЗ $_{fh}$
УИФЗ $_{O_2}$	0.75	0.87	0.75	0.79	1.00	0.91
УИФЗ $_{fh}$	0.83	0.81	0.80	0.86	0.91	1.00

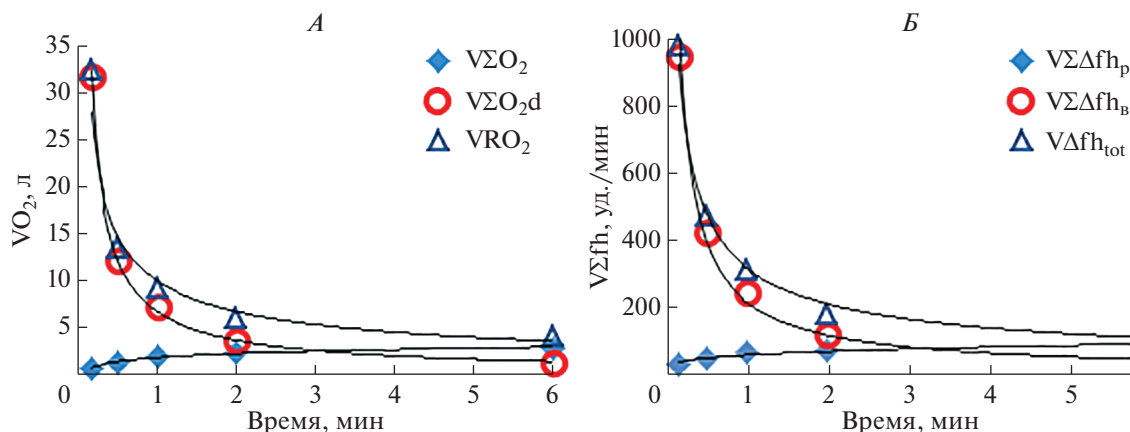


Рис. 1. Зависимость скорости образования кислородного запроса и его составляющих (А), скорости образования пульсового запроса и его составляющих (Б), от времени выполнения упражнения предельной мощности.

По оси абсцисс — предельное время выполнения упражнения, мин; по оси ординат — газометрические (А) и пульсометрические (Б) составляющие кислородного и пульсового запроса при выполнении предельного упражнения.

Это подтверждается результатами нашего исследования: как в упражнениях в диапазоне от критической (соответствующей МПК) до максимальной анаэробной мощности, так и в аэробных упражнениях на уровне АэП и АнП.

Используя данные, полученные во второй серии исследований, в неопределенных упражнениях продолжительностью 30 мин, которые выполняли спортсмены-велосипедисты, при мощности на уровне АэП и АнП, мы построили графики зависимости $УИФЗ_{fh}$ и $УИФЗ_{O_2}$ (рис. 2) и диаграмму зависимости $УИФЗ_{fh}$ (рис. 3) от мощности нагрузки по всем измерениям ($n = 61$) в диапазоне нагрузок от АэП до максимальной анаэробной мощности.

Как показано на рис. 2, во всем диапазоне нагрузок от АэП до максимальной анаэробной мощности, величины $УИФЗ_{fh}$ и $УИФЗ_{O_2}$ имеют весьма высокую экспоненциальную зависимость

от мощности. Между показателями $УИФЗ_{fh}$ и $УИФЗ_{O_2}$ во всем диапазоне нагрузок выявлена высокая линейная зависимость ($n = 61$, $p < 0.05$; $R^2 > 0.9$).

Результаты, представленные на рис. 3, позволяют оценить количественные характеристики различных зон мощности по величине $УИФЗ_{fh}$, что может иметь прямое прикладное значение для построения тренировочного процесса.

Таким образом, показана полная взаимозаменяемость пульсометрических и газометрических показателей интегральных функциональных затрат организма при выполнении упражнений в диапазоне от АэП до максимальной анаэробной мощности. Тем самым открываются широкие перспективы практического использования предложенного нами показателя $УИФЗ_{fh}$ в работе тренеров и спортивных врачей.

ВЫВОДЫ

1. Показатель $УИФЗ_{fh}$ во всем диапазоне нагрузок от АэП до максимальной анаэробной мощности, имеет тесную экспоненциальную зависимость от мощности упражнений ($n = 61$, $p < 0.05$; $R^2 > 0.95$). Между показателями $УИФЗ_{O_2}$ и $УИФЗ_{fh}$, во всем изученном диапазоне значений от АэП до максимальной анаэробной мощности имеет место линейная зависимость с высокими коэффициентами детерминации ($p < 0.05$; $R^2 > 0.9$). Это свидетельствует о полной взаимозаменяемости пульсометрических и газометрических показателей для определения интенсивности функциональных затрат.

2. Показатель $УИФЗ_{fh}$ может быть использован для количественной оценки уровня энергетиче-

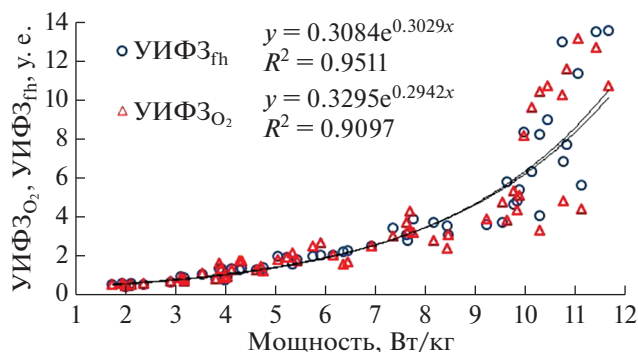


Рис. 2. Зависимость величин $УИФЗ_{fh}$ и $УИФЗ_{O_2}$ от мощности упражнений во всем диапазоне нагрузок от аэробного порога до максимальной анаэробной мощности.

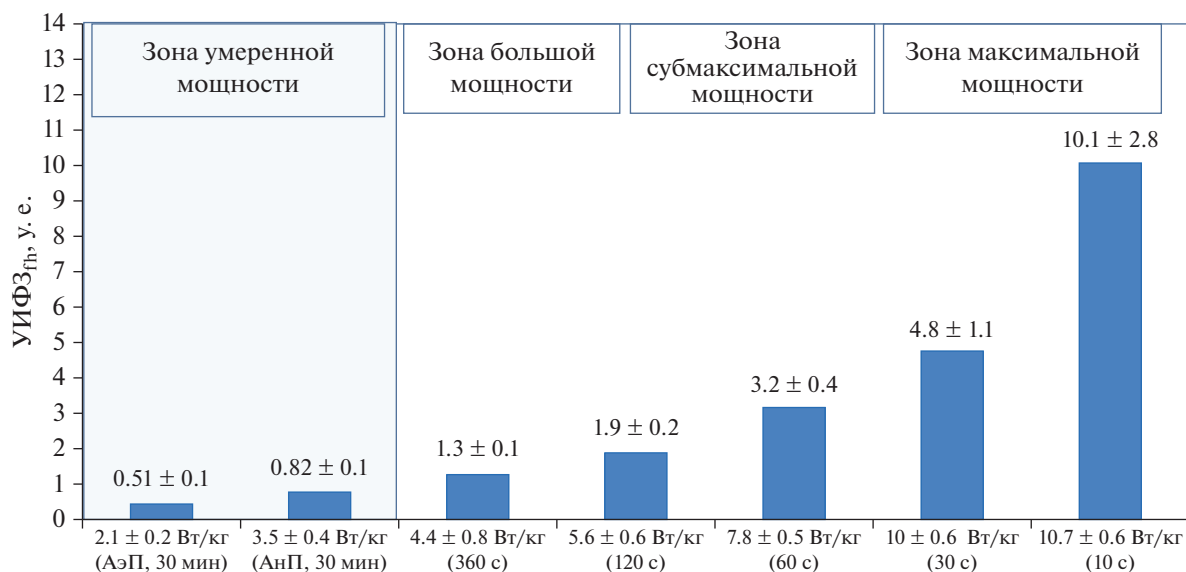


Рис. 3. Диаграмма зависимости величин УИФЗ_{гн} от мощности упражнений во всем диапазоне нагрузок от аэробного порога до максимальной анаэробной мощности.

ческих затрат при выполнении спортсменами тренировочных нагрузок в диапазоне от АЭП до максимальной анаэробной мощности.

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 при Центре спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд Москомспорта (протокол № 12 от 27.01.2020 г. Москва).

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

Финансирование работы. Работа выполнена как исследовательский проект, поддержанный Научно-методическим советом "ЦСТиСК" Москомспорта (Москва). Работа также частично поддержана тематическим планом НИР Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (Москва) на 2019–2020 гг. (Раздел 03.00.12).

Благодарности. Авторы выражают благодарность к. ф.-м. н. А.В. Голову за помощь в статистическом анализе полученных данных.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фарфель В.С. Физиологические особенности работ различной мощности / Исследования по физиологии выносливости. Труды ГЦНИИФК. Т. 7. Вып. 3. М.: ФиС, 1949. С. 13.
2. Король В.М., Сонькин В.Д., Ратушная Л.И. Мышечная работоспособность и частота сердечных сокращений у подростков в зависимости от уровня полового созревания // Теория и практика физической культуры. 1985. № 8. С. 27.
3. Karvonen M.J., Kentala E., Mustala O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study // Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 1957. V. 35. № 3. P. 307.
4. Davis A., Convertino V. A comparison of heart rate methods for predicting endurance training intensity // Med. Sci. Sports. 1975. V. 7. № 4. P. 295.
5. Banister E.W. Modeling elite athletic performance / Physiological testing of the high-performance athlete. Champaign, IL: Human Kinetics, 1991. 403 p.
6. Сонькин В.Д., Тамбовцева Р.В. Развитие мышечной энергетики и работоспособности в онтогенезе. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2011. 368 с.
7. Pettitt R.W., Pettitt C., Cabrera C.A., Murray S.R. A theoretical method of using heart rate to estimate energy expenditure during exercise // Int. J. Sports Sci. Coach. 2007. V. 2. № 3. P. 319.
8. Gillespie B.D., McCormick J.J., Mermier C.M., Gibson A.L. Talk test as a practical method to estimate exercise intensity in highly trained competitive male cyclists // J. Strength Cond. Res. 2015. V. 29. № 4. P. 894.
9. Thomson E.A., Nuss K., Comstock A. et al. Heart rate measures from the apple watch, Fitbit charge HR 2, and electrocardiogram across different exercise intensities // J. Sports Sci. 2019. V. 37. № 12. P. 1411.
10. Shcherbina A., Mattsson C.M., Waggott D. et al. Accuracy in wrist-worn, sensor-based measurements of heart

- rate and energy expenditure in a diverse cohort // *J. Pers. Med.* 2017. V. 7. № 2. P. 3.
11. Yang L., Lu K., Forsman M. et al. Evaluation of physiological workload assessment methods using heart rate and accelerometry for a smart wearable system // *Ergonomics*. 2019. V. 62. № 5. P. 694.
 12. Hargreaves M., Spriet L.L. Skeletal muscle energy metabolism during exercise // *Nat. Metab.* 2020. V. 2. № 9. P. 817.
 13. Matsuura H., Mukaino M., Otake Y. et al. Validity of simplified, calibration-less exercise intensity measurement using resting heart rate during sleep: a method-comparison study with respiratory gas analysis // *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* 2019. V. 11. P. 27.
 14. Beam W.C., Adams G.M. Exercise physiology: Laboratory manual. 8th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2019. 338 p.
 15. Kenney W.L., Wilmore J.H., Costill D.L. Physiology of sport and exercise. 7th ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2019. 648 p.
 16. Swanwick E., Matthews M. Energy systems: a new look at aerobic metabolism in stressful exercise // *MOJ Sports Med.* 2018. V. 2. № 1. P. 15.
 17. Bertuzzi R., Melegati J., Bueno S. et al. GEDAE-LaB: A free software to calculate the energy system contributions during exercise // *PLoS ONE*. 2016. V. 11. № 1. P. e0145733.
 18. Волков Н.И., Олейников В.И. Биоэнергетика спорта. М.: "Советский спорт", 2011. 160 с.
 19. Волков Н.И., Савелев И.А. Кислородный запрос и энергетическая стоимость напряженной мышечной деятельности человека // *Физиология человека*. 2002. Т. 28. № 4. С. 80.
Volkov N.I., Sav'el'ev I.A. Oxygen Demand and Energy Cost of Intense Muscular Activity in Humans // *Human Physiology*. 2002. V. 28. № 4. P. 454.
 20. Иссурин В.Б. Подготовка спортсменов XXI в.: научные основы и построение тренировки. М.: "Спорт", 2016. 464 с.
 21. Бреслав И.С. Волков Н. И. Тамбовцева Р.В. Дыхание и мышечная активность в спорте. М.: Советский спорт, 2013. 334 с.
 22. Cheng B., Kuipers H., Snyder A.C. et al. A New Approach for the Determination of Ventilatory and Lactate Thresholds // *Int. J. Sports Med.* 1992. V. 13. № 7. P. 518.
 23. Волков Н.И., Попов О.И., Габрысь Т., Шматлян-Габрысь У. Физиологические критерии нормирования тренировочных и соревновательных нагрузок в спорте высоких достижений // *Физиология человека*. 2005. Т. 31. № 5. С. 125.
Volkov N.I., Popov O.I., Gabrys' T., Shmatlyan-Gabrys' U. Physiological Criteria in Defining the Standards for Training and Competition Loads in Elite Sports // *Human Physiology*. 2005. V. 31. № 5. P. 606.
 24. Uth N., Sørensen H., Overgaard K., Pedersen P.K. Estimation of $\text{VO}_{2\text{max}}$ from the ratio between HR_{max} and HR_{rest} – the heart rate ratio method // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. V. 91. № 1. P. 111.

Specific Intensity of Physiological Costs During Cyclic Operation of Different Power

A. V. Kozlov^{a,*}, A. V. Vavaev^a, A. V. Yakushkin^a, A. I. Laptev^b, R. V. Yurikov^b, V. D. Sonkin^{a, b, c **}

^aCenter for Sports Innovative Technologies and Training of National Teams of Moskomspor, Moscow, Russia

^bRussian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism, Moscow, Russia

^cInstitute of Developmental Physiology, RAE, Moscow, Russia

*E-mail: 89165363085a@mail.ru

**E-mail: sonkin@mail.ru

The aim of the study is the search of heart rate criteria of the rate of energy consumption during intense cyclic work. In the first part of the study, 9 athletes (qualified athletes, age 18.3 ± 1.5 years, weight 72.2 ± 8.04 kg), specializing in BMX (Bicycle MotoX), performed on different days a series of 5 all-out exercises on a cycle ergometer at maximal power output and fixed durations of 10, 30, 60, 120 and 360 s. In the second part of the study, 8 road racers (qualified athletes, age 21.3 ± 3.4 years, weight 72.9 ± 11.3 kg) performed two exercises on the cycle ergometer at the aerobic threshold and at the anaerobic threshold, each trial lasting 30 minutes. We observed a high correlation ($p < 0.05$, $R^2 > 0.9$) between the paired values of the specific intensity of physiological costs (SIFC), calculated from oxygen consumption (SIFC_{O_2}) and heart rate sums (SIFC_{HR}). This correlation was present through the whole range of exercise intensities – from aerobic threshold to the maximal anaerobic workload. Thus, it's possible to use SIFC_{HR} parameter in training practice for assessing the rate of energy consumption during exercise.

Keywords: limit and non-limit exercises, intensity of energy consumption, heart rate indicators, athletes cyclists.

УДК 612.821

МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОРМОЗНОГО И АВТОНОМНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ОРТОСТАЗЕ И В ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ

© 2022 г. С. Г. Кривощёков¹, *, Е. И. Николаева², Е. Г. Вергунов¹, А. Ю. Приходько¹

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

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

*E-mail: krivosch@physiol.ru

Поступила в редакцию 04.11.2020 г.

После доработки 02.04.2021 г.

Принята к публикации 07.04.2021 г.

Целью исследования был многомерный сравнительный анализ показателей тормозного контроля в парадигме *Go/NoGo* и показателей регуляции автономной нервной системы при ортостазе и в эмоциональных ситуациях различной валентности. В исследовании принимали участие добровольцы в возрасте от 20 лет до 21 года (обследовано 16 юношей). Критериями включения в исследование были отсутствие установленных медицинских диагнозов, отсутствие систематических занятий спортом, отсутствие нарушений синусового ритма сердца. Во время ортостаза у испытуемых оценивали уровни функционирования и резервов сердечно-сосудистой системы (методика *A. Riffin*), тормозный контроль (парадигма *Go/NoGo*), отношение *LF/HF* в эмоциональных состояниях (припоминание ситуаций наказания и поощрения в детском возрасте в семье). Установлено участие тормозного контроля в процессе вхождения в новую когнитивную задачу. Выявлена тесная корреляция между показателями *LF/HF* в эмоциональных состояниях различной валентности. Анализ правила № 1 *WizWhy* показал, что соотношение *LF/HF* в эмоциональном состоянии негативной валентности в подгруппах можно рассматривать в качестве ковариат для объяснения физиологических механизмов развития эмоционального состояния (ковариаты механизмов). Было установлено, что *LF/HF* в эмоциональном состоянии позитивной валентности и число ошибок *NoGo* обладают дискриминантной силой при выявлении подгрупп. Анализ правила № 2 *WizWhy* показал, что для ковариаты механизмов в подгруппах можно предложить число ошибок *NoGo*. Было установлено, что уровень резервов сердечно-сосудистой системы как показатель обладает дискриминантной силой при выявлении подгрупп. Были установлены возможные варианты инвертированной *U*-образной взаимосвязи для уровня функционирования сердечно-сосудистой системы и соотношения *LF/HF* в эмоциональном состоянии положительной валентности. Анализ правила № 3 *WizWhy* показал, что для ковариаты механизмов в подгруппах можно предложить *LF/HF* в эмоциональном состоянии позитивной валентности. Было установлено, что количество ошибок *NoGo* обладает дискриминантной силой при выявлении подгрупп. Показанное при анализе всех трех правил участие число ошибок *NoGo* во взаимодействиях показателей, полученных на основе математического и спектрального анализа сердечного ритма, говорит о сложных связях активности отделов автономной нервной системы в эмоциональных состояниях, уровня функционирования и резервов сердечно-сосудистой системы, тормозного контроля.

Ключевые слова: ортостаз, сердечный ритм в эмоциональных состояниях, поощрение, наказание, парадигма *Go/NoGo*, *WizWhy*, критерий Мантеля, *2B-PLS* (бикомпонентный) анализ.

DOI: 10.31857/S0131164621060059

R.M. Yerkes и *J.D. Dodson* в начале XX века описали закон, согласно которому для каждого типа активности есть свой оптимум активации, обеспечивающий наиболее успешные результаты такой активности [1]. До сих пор большинство ис-

следователей придерживается этой позиции, а точная настройка систем регуляции на деятельность выглядит как инвертированная *U*-образная кривая: низкий и сверхвысокий уровни активности снижают эффективность деятельности, а при

определенных характеристиках активности, что можно назвать оптимум, отмечаются самые высокие показатели деятельности.

Значительный вклад в настройку уровня активации вносит автономная нервная система. Но чем сложнее когнитивная деятельность, тем сложнее отношения между различными компонентами системы регуляции активности и результатами когнитивной деятельности [2]. Эти отношения имеют нелинейную природу, в том числе и потому, что, кроме системы активации, результативность когнитивной деятельности определяется другими процессами, в частности, мотивацией к этой деятельности [3, 4].

Одним из наиболее часто используемых показателей функционирования автономной системы считается вариабельность сердечного ритма [5]. Показана сложная связь между активностью автономной системы и когнитивными функциями, но более определенная связь обнаружена для функций управления изменением поведения (исполнительных функций, *Executive Functions*), что объясняется тем, что и функция управления изменением поведения, и автономная нервная система находятся под контролем префронтальной коры [6].

Функции управления изменением поведения чаще всего [7] представляют в виде трех компонентов: тормозного контроля, рабочей памяти и когнитивной гибкости [8]. Тормозный контроль описывает способность прекратить деятельность, не несущую результата или представляющую угрозу результату [9, 10]. Данные о связи тормозного контроля и автономного контроля противоречивы [11]. Это связано, по-видимому, с наличием дополнительных факторов, влияющих как на автономную нервную систему, так и на тормозный контроль. В связи с этим стоит вопрос об ограничении факторов влияния путем их контроля.

Процесс припоминания человеком из детства ситуаций его наказания и поощрения в семье [12] позволяет ограничить диапазон изменения его эмоционального состояния, а процесс ортостаза [2, 13] — ограничить диапазон изменения активности автономной нервной системы.

Создание требуемого эмоционального состояния — это одна из сложных проблем экспериментальной психофизиологии. В тоже время доказано, что если испытуемый припоминает ситуации из детства, связанные с наказанием и поощрением в семье, то это ведет к изменению его эмоционального состояния в любом возрасте [14, 15]. Для создания эмоциональных состояний различной валентности с помощью припоминания таких ситуаций мы воспользовались опросником [12], который был ранее многократно апробирован.

Изучение тормозного контроля чаще всего происходит на основе рефлексометрической за-

дачи *Go/NoGo* [16, 17]. В парадигме *Go/NoGo* испытуемый должен реагировать на разрешенные стимулы (стимулы *Go*) и не реагировать на запрещенные стимулы (стимулы *NoGo*), т.е. затормозить уже выученное действие, продолжая реагировать на другие стимулы. Для оценки тормозного контроля в этой парадигме анализируется такой показатель, как ошибочные реакции испытуемого на стимулы *NoGo* (ошибки *NoGo*) [16, 17].

Именно поэтому целью исследования стал сравнительный анализ показателей тормозного контроля в парадигме *Go/NoGo* и показателей регуляции автономной нервной системы при ортостазе и в эмоциональных ситуациях различной валентности (припоминание методов наказания и поощрения).

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие добровольцы в возрасте от 20 лет до 21 года (были обследованы 16 юношей одного курса вуза, которые соответствовали критериям включения и представили информированное согласие). Критериями включения в исследование были отсутствие установленных медицинских диагнозов (это выяснялось с помощью опроса), отсутствие систематических занятий спортом в течение жизни, отсутствие нарушений синусового ритма сердца в оперативном покое в положении лежа (это выяснялось по заключению аппаратно-программного комплекса *Nerve-Express*). У испытуемых оценивалось:

- 1) функциональное состояние по методике *A. Riffin* во время ортостаза (*Riffin A. Fitness Score assessment based on Heart Rate Variability analysis during orthostatic intervention. Patent: US 8, 682, 421 B2; 2014; [2, 13]*) на основе параметров вариабельности сердечного ритма;

- 2) тормозный контроль в парадигме *Go/NoGo* [2];

- 3) соотношение частот *LF* (*Low Frequency*, низкочастотный диапазон) и *HF* (*High Frequency*, высокочастотный диапазон) в спектре сердечного ритма (*LF/HF*) [13, 18] в эмоциональных состояниях (припоминание ситуаций наказания и поощрения в детском возрасте в семье).

Показатели сердечного ритма регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса *Nerve-Express* (*Intelwave Inc., Valley Stream, NY, США*). *Nerve-Express* регистрирует кардиоритмограмму и обеспечивает работу с двумя испытуемыми одновременно. Это позволило провести обследование всех испытуемых в один и тот же день (в его первой половине) и, таким образом, снизить количество контролируемых в исследовании факторов. *Nerve-Express* производит эффективную оценку деятельности регуляторных систем на основе математического анализа сер-

Таблица 1. Градации уровней функционирования и резервов сердечно-сосудистой системы и их обозначения

ФСС в тексте	ФСС по <i>Rifitin</i>	Баллы	РСС по <i>Rifitin</i>	РСС в тексте
Нет	Уровень атлетов	1	Уровень атлетов	Нет
	Диапазон уровней выше среднего	2	Уровень выше среднего	РСС0
		3	Диапазон среднего уровня	
		4		
		5	Диапазон уровней ниже среднего	РСС1
ФСС0	6			
ФСС1	7			
ФСС2	Диапазон уровней ниже среднего	8	Нет	Нет
ФСС3		9		
Нет		10		
		11		
		12		
	13			

Примечание: ФСС – уровень функционирования сердечно-сосудистой системы. РСС – уровень резервов сердечно-сосудистой системы; в центральном столбце даны возможные значения показателей (в баллах, выделено жирным шрифтом). В столбцах справа и слева от него даны авторские описания диапазонов значений показателей; в крайних столбцах даны обозначения, которые используются в тексте статьи.

дечного ритма, включающего в себя статистические методы, спектральные методы и методы искусственного интеллекта [13, 18] (*Rifitin A. Fitness Score assessment based on Heart Rate Variability analysis during orthostatic intervention. Patent: US 8,682,421 B2; 2014*).

Из многочисленных параметров ортостатической пробы было взято два интегральных показателя: уровень функционирования сердечно-сосудистой системы (ФСС) и уровень резервов сердечно-сосудистой системы (РСС). Уровень ФСС основан на анализе параметров сердечного ритма в положении “лежа” и “стоя”. Уровень РСС определяется на основе параметров сердечного ритма в переходном периоде (когда испытуемый встает). Увеличение баллов ФСС и РСС соответствует ухудшению функционального состояния. Более подробно градации уровней ФСС и РСС, а также их обозначения в тексте статьи, даны в табл. 1.

Используемая нами парадигма *Go/NoGo* направлена на оценку тормозного контроля и состоит из двух полностью идентичных частей, в которых предъявляются стимулы – круги разного цвета. Согласно инструкции, на разрешенные стимулы (*Go*) при их предъявлении требуется максимально быстро нажать на клавишу “пробел”. На предъявление запрещенных стимулов (*NoGo*) – кругов красного цвета – нельзя нажимать на клавишу “пробел”. Чем меньше ошибок делает испытуемый, т.е. реже нажимает на клавишу “пробел” при предъявлении *NoGo* стимула,

тем эффективнее работает его тормозный контроль.

Таким образом, одной из особенностей используемой парадигмы *Go/NoGo* является оценка тормозного контроля в различных режимах когнитивной деятельности:

1) знакомство с новой когнитивной задачей, вхождение испытуемого в выполнение новой задачи, адаптация к новой задаче, выработка нового поведенческого шаблона (число ошибок *NoGo_1*);

2) работа с уже знакомой когнитивной задачей, продолжение уже привычной деятельности (число ошибок *NoGo_2*);

3) когнитивная деятельность, в которую входят п. 1 и 2 (число ошибок $NoGo_3 = NoGo_1 + NoGo_2$).

На основе разведочного анализа пилотных экспериментов из всех результатов парадигмы *Go/NoGo* был взят показатель, который наиболее полноценно оценивает тормозные процессы во время адаптации/“вхождения” в новую когнитивную задачу – количество ошибок *NoGo* в режиме когнитивной деятельности (1). То есть количество нажатий на клавишу “пробел” в ответ на предъявление запрещенного стимула (*NoGo*) в первой из двух идентичных частей парадигмы *Go/NoGo*.

В последней части исследования был использован опросник, апробированный ранее [12], в котором испытуемому задавали вопросы о методах наказания и поощрения в детстве в семье с

Таблица 2. Градации диапазонов соотношения LF/HF и их обозначения

LF/HF	Стандартные градации	LF/HF (выборка)	Обозначение в тексте
0	Превалирование активности парасимпатического отдела над активностью симпатического (вагусная активность)	[0.15...0.40]	B3 (сильно выражено)
		[0.40...0.62–0.64]	B2 (средне выражено)
		[0.62–0.64...0.72]	B1 (слабо выражено)
1.50		[0.74...1.39–1.41]	B0 (слабо выражено)
1.50 2.00	Баланс активности отделов АНС (нейтральная активность, вегетативный баланс)	[1.39–1.41...2.00]	Б
2.00 [...]	Превалирование активности симпатического отдела (симпатическая активность)	[2.00...4.10] [4.10...6.02]	C0 (слабо выражено) C1 (средне выражено)

Примечание: LF/HF – соотношение частот LF и HF в спектре сердечного ритма. Стандартные градации (выделено жирным шрифтом) даны по [33].

параллельной записью variability сердечного ритма. Сначала шли вопросы о методах поощрения, а потом такое же время шли вопросы о методах наказания. Испытуемый устно отвечал на вопросы. Задача опросника заключалась в том, чтобы вызвать изменение эмоционального состояния для оценки вегетативной регуляции. Оценку вегетативной регуляции мы выполняли по стандартному показателю спектрального анализа сердечного ритма – соотношению LF/HF , рост величины которого соответствует [19] повышению центральных (и симпатических) влияний на сердечный ритм, в нашем случае – в эмоциональных состояниях [20]. Градации диапазонов соотношения LF/HF , а также их обозначения в тексте статьи, даны в табл. 2.

Для многомерного анализа данных использовали следующие инструменты: поиск правил “если ... то”, критерий Мантеля (*Mantel test*), бикомпонентный анализ (*2B-PLS*), дискриминантный анализ.

Для интеллектуального анализа данных (*Data Mining*) использовали известный аппарат для построения дерева решений по правилам “если ... то” [21, 22] в программной реализации *WizWhy*. Программный пакет *WizWhy* использует алгоритм, который был создан М.М. Бонгардом на основе ограниченного перебора и который активно применяется при обработке *Big Data* для выявления скрытых логических закономерностей. В нашей стране начало использования *WizWhy* было положено М.А. Холодной в приложении к психологическим наукам [23, 24]. Хороший результат при обработке данных, имеющих характер связи в виде инвертированной U-образной кривой, был получен Н.А. Алмаевым [25]. Результативность анализа инвертированной U-образной зависимости для данных, включающих в себя самый разнообразный набор показателей для базы данных из нескольких десятков тысяч записей, была показана в работе [26]. В наших предыдущих исследованиях программа *WizWhy* также

показала высокую эффективность при анализе параметров variability сердечного ритма в эмоциональных состояниях различной валентности [27].

WizWhy для изучаемой группы выдает результат с оценкой уровня статистической значимости p вида (1) или (2):

1) правило “если верно ([условие для ряда данных A] и/или [условие для ряда данных B] и/или [условие для ряда данных C] ... N), то верно ([условие для ряда данных X])” со списком элементов, которые полностью соответствуют блоку условий “если” и выводу “то” (т.е. правило выполняется, такие элементы есть обязательно), и списком элементов, которые соответствуют условиям “если”, но противоречат выводу “то” (правило не выполняется, таких элементов может не быть). При этом факт соответствия выводу “то” для любого элемента не означает, что автоматически для этого элемента должны быть выполнены все условия “если” (и это не будет нарушением правила). Таким образом, правило “если ..., то ...” описывает в общем случае связь асимметричного типа. Поэтому достигнуть хорошего уровня статистической значимости по такому правилу можно только на больших или очень больших выборках;

2) сводное правило “условие для ряда данных X верно в том и только в том случае, если для всех элементов без исключения верно ([условие для ряда данных A] и/или [условие для ряда данных B] и/или [условие для ряда данных C] ... N)” со списком элементов, для которых это правило выполняется. Таким образом, сводное правило описывает связь только симметричного типа, что и повышает его ценность на небольших выборках.

Можно правило “если ..., то ...” представить как выражение: $(A * B * C * ... * N) = X$ (для случая “и” в разделе “если”); $(A + B + C + ... + N) = X$ (для случая “или” в разделе “если”).

При математической обработке ряды данных $A, B, C, ..., N$ принято называть независимыми пе-

ременными, а ряд данных X — зависимой переменной. С точки зрения психофизиологии одно-временное (сопутствующее) выполнение таких условий подразумевает наличие общего механизма, обуславливающего их взаимосвязь.

Естественно, что имеет смысл обсуждать только те выводы, для которых $p < 0.05$ — только тогда сделанный вывод можно распространить на соответствующую популяцию.

Для анализа результатов, полученных с помощью *WizWhy*, был использован многомерный критерий Мантеля (*Mantel test*) [28] и многомерный бикомпонентный анализ (*2B-PLS*) [29], реализованный в программном комплексе *JACOBI* 4 версии 4.3.20 [30, 31].

Критерий Мантеля относится к элементам многомерного анализа и позволяет оценить многомерную корреляцию (параметрическую или ранговую) между матрицами дистанций между признаками [28, 32]. В нашем случае это дистанции между изучаемыми показателями (рядами психофизиологических данных) в подгруппах испытуемых. Результатом теста Мантеля является коэффициент, который изменяется от 0 до +1 (и имеет физический смысл коэффициента корреляции, взятого по модулю) и уровень статистической значимости p .

PLS — emo Projection to Latent Structure (или *Partial Least Squares* — устаревший, но часто используемый вариант названия). *2B-PLS — Two-Block PLS* — бикомпонентный *PLS*-анализ [31]. Метод *2B-PLS* позволяет выявлять глубинные совместные “латентные переменные” (механизмы), которые одновременно относятся к двум различным совокупностям (матрицам) многомерных данных [29] (в нашем случае это показатели для подгрупп испытуемых). В процессе бикомпонентного анализа осуществляется центрирование, масштабирование и разворот обеих матриц с данными так, чтобы максимизировать ковариацию между ними (данные операции полностью сохраняют все структурные взаимоотношения между объектами в отличие от инструментов метода наименьших квадратов (*OLS*), при использовании которых происходит частичная деформация изучаемой структуры). Это используется для получения максимального сопряжения (сходства) между матрицами в случае *PLS*-регрессии или получения максимального различия между матрицами в случае *PLS*-анализа. Любые виды *PLS*-анализа очень эффективно аккумулируют в первых нескольких компонентах всю информацию из всей совокупностей данных даже в тех случаях, когда анализируются многие сотни показателей.

Если для критерия Мантеля матрицы дистанций готовить с учетом центрирования, масштабирования и поворота на угол, который максимизи-

рует ковариацию, то критерий Мантеля покажет не только уровень корреляционной связи, но и уровень конгруэнтности матриц.

Для выявления показателей, которые имеют дискриминантную силу, был использован дискриминантный анализ. Бикомпонентный и дискриминантный анализ проводили также с помощью программного комплекса *JACOBI* 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика выборки. Исходные данные по всем испытуемым представлены в левой части табл. 3, из которой следует, что все испытуемые допускали ошибки в задаче *Go/NoGo* (от 2 до 9, медиана 5.0), был широкий диапазон значений показателя *LF/HF* в эмоциональных состояниях различной валентности (при воспоминаниях о ситуациях наказания и поощрениях в семье в детстве).

Уровень функционирования сердечно-сосудистой системы испытуемых находится в диапазоне от *ФСС0* до *ФСС2*, а уровень резервов сердечно-сосудистой системы испытуемых находится в диапазоне от *РСС0* до *РСС1* (табл. 1 и 3).

Статистически значимые корреляции на уровне $p < 0.05$ были обнаружены между показателями *LF/HF* в эмоциональных состояниях различной валентности (коэффициент корреляции Спирмана $P_0 = +0.550$; $p = 0.014$) и между уровнем функционирования сердечно-сосудистой системы и количеством ошибок *NoGo* (коэффициент корреляции Спирмана $P_0 = +0.665$; $p = 0.002$).

Оценка частных корреляций показала, что между показателями *LF/HF* в эмоциональных состояниях различной валентности (за вычитанием влияния уровня функционирования сердечно-сосудистой системы) коэффициент корреляции равен $r = 0.725$ ($R^2 = 0.53$; $p < 0.001$), а “чистый” коэффициент корреляции Пирсона между ними $r = 0.677$ ($R^2 = 0.46$; $p = 0.002$). Эти корреляционные отношения послужили предметом анализа в сводном правиле “если ..., то ...” № 1.

Для уровня функционирования сердечно-сосудистой системы и количества ошибок *NoGo* в первой из двух идентичных частей парадигмы *Go/NoGo* (после исключения влияния показателя *LF/HF* в эмоциональном состоянии негативной валентности) коэффициент частной корреляции равен $r = 0.517$ ($R^2 = 0.27$; $p = 0.024$), при этом коэффициент корреляции Пирсона имеет такое же значение. Таким образом, можно сделать вывод о важности уровня функционирования сердечно-сосудистой системы для эффективности тормозного контроля на этапе вхождения в новую когнитивную задачу (по сравнению с другими

Таблица 3. Исходные данные и сводное правило № 1: показатели LF/HF в эмоциональных состояниях различной валентности и уровень функционирования сердечно-сосудистой системы

№	NoGo	PCC	ФСС	LF/HF валентность—	LF/HF валентность+	ФСС > 8	$LF/HF- > 0.72$	$LF/HF+ > 1.41$	D
1	6	5	10	0.718	1.395	1	0	0	–0.34
2	6	5	10	0.958	2.924	1	1	1	2.88
3	4	4	11	0.564	0.713	1	0	0	–1.01
4	4	4	11	0.398	1.131	1	0	0	–0.12
5	6	2	5	2.688	1.316	0	1	0	–0.50
6	4	5	11	4.854	2.817	1	1	1	3.43
7	9	5	8	0.815	0.472	0	1	0	–3.43
8	5	5	9	0.430	0.720	1	0	0	–1.38
9	5	7	11	0.413	0.218	1	0	0	–2.43
10	7	6	9	6.024	4.098	1	1	1	4.97
11	2	5	11	3.436	1.934	1	1	1	2.33
12	5	6	7	0.635	0.286	0	0	0	–2.29
13	5	6	11	0.739	3.030	1	1	1	3.49
14	3	5	10	0.482	0.151	1	0	0	–1.81
15	6	7	6	1.078	0.615	0	1	0	–1.98
16	6	3	7	2.404	0.695	0	1	0	–1.81

Примечание: NoGo – количество ошибок NoGo. ФСС – уровень функционирования сердечно-сосудистой системы, баллы. PCC – уровень резервов сердечно-сосудистой системы, баллы. “ LF/HF валентность—” (“ $LF/HF-$ ”) – показатель LF/HF в состоянии при воспоминании о наказаниях в семье в детстве; “ LF/HF валентность+” (“ $LF/HF+$ ”) – показатель LF/HF в состоянии при воспоминании о поощрении в семье в детстве; в трех предпоследних столбцах справа “1” при выполнении условия, которое указано в строке заголовков и “0” – при невыполнении условия. Жирным шрифтом выделена зависимая переменная. Сводное правило № 1: ($LF/HF+ > 1.41$) тогда и только тогда, когда встречается одновременно (ФСС > 8) и ($LF/HF- > 0.72$); в крайнем столбце (D) даны баллы дискриминантной функции для зависимой переменной (центр для подгруппы со значением 0 равен –1.555; центр для подгруппы со значением 1 равен +3.422).

этапами решения когнитивной задачи, где статистически значимые корреляции не найдены).

Анализ с помощью сводного правила № 1. Для поиска первого правила “если ..., то ...” на основе результатов изучения частных корреляций, описанных выше, были взяты три показателя: уровень функционирования сердечно-сосудистой системы и соотношения LF/HF в эмоциональных состояниях различной валентности.

WizWhy не просто нашла ряд правил для этих показателей, но и сформировала из них сводное правило (табл. 3, три столбца справа): у испытуемых условие ($LF/HF+ > 1.41$) будет выполняться тогда и только тогда, когда выполняется одновременно два условия ($LF/HF- > 0.72$) и (ФСС > 8). При этом надо учесть, что:

$LF/HF > 1.41$ – это диапазон Б + C0 + C1 (активность вне вагусного диапазона),

$LF/HF > 0.72$ – диапазон B0 + Б + C0 + C1 (отсутствие выраженного превалирования вагусной активности),

ФСС > 8 – это диапазон ФСС2 + ФСС3 (диапазон уровня функционирования сердечно-сосудистой системы ниже среднего).

Это правило сводное и притом построено по типу “логического и”, поэтому визуально его легко

контролировать: единица в столбце ($LF/HF+ > 1.41$) появляется только тогда, когда в столбцах ($LF/HF- > 0.72$) и (ФСС > 8) стоят единицы одновременно, при прочих вариантах в столбце ($LF/HF+ > 1.41$) должен стоять ноль. При этом условие ($LF/HF+ > 1.41$) либо соблюдается (тогда должна стоять единица), либо не соблюдается (должен стоять ноль) (рис. 1).

Вероятность того, что на выборке, состоящей из 16 испытуемых, именно все те (5 чел.), для которых выполняется условие ($LF/HF+ > 1.41$), случайно совпадут с теми, для кого выполняется одновременно условия ($LF/HF- > 0.72$) и (ФСС > 8), составляет величину $p = 0.0086 \ll 0.05$. Сама программа *WizWhy* оценивает статистическую значимость на уровне $p < 0.01$, что соответствует расчетам “вручную”.

Следует обратить внимание, что, хотя описанная с помощью правила “если ..., то ...” (на уровне статистической значимости $p < 0.05$) работа психофизиологических механизмов должна наблюдаться в популяции, но могут быть и другие психофизиологические механизмы, деятельность которых не проявила себя в конкретной выборке на уровне $p < 0.05$.

Проверка критерием Мантеля корреляции между матрицами расстояний между всеми пятью изучаемыми показателями для подгруппы испытуемых с $LF/HF+ > 1.41$ (5 чел.) и подгруппы с прочими испытуемыми (11 чел.) статистически значимой связи между матрицами не показала (значение ранговой корреляции составило 0.212; $p = 0.55 \gg 0.05$).

Результатом бикомпонентного анализа стала двумерная модель, описывающая 99.97% наблюдаемой общей дисперсии между пятью изучаемыми показателями в двух подгруппах (*NoGo*, ФСС, РСС, $LF/HF-$ и $LF/HF+$).

Из рис. 1 следует, что облако показателей подгруппы из 5 чел. относительно облака показателей подгруппы из 11 чел. имеет более короткие дистанции между показателями (критерий Манна-Уитни, $p \ll 0.05$). Подобная ситуация была показана ранее [26] при изучении других показателей вариабельности сердечного ритма у детей.

На основе рис. 1 по параметрам “максимальное “прижатие к оси” и “самое удаленное от центра своей группы положение вдоль оси” можно в качестве кандидатур для ковариат предложить группу показателей $LF/HF-$ и ФСС в подгруппе из 11 чел. для механизма (группы механизмов) № 1 (горизонтальная ось, описывает максимум общей дисперсии). По этим же параметрам для механизма (группы механизмов) № 2 (вертикальная ось) можно в качестве кандидатур для ковариат предложить группу показателей $LF/HF-$ и *NoGo* в подгруппе из 5 чел. Важно заметить, что направление изменений показателей $LF/HF-$, как возможных ковариат, противоположное друг другу в разных подгруппах. Данный факт нуждается в исследовании в специально спланированном эксперименте.

Таким образом, можно предполагать, что ковариатой механизмов, которые обуславливают взаимодействия по правилу № 1, можно считать показатель LF/HF в эмоциональном состоянии негативной валентности.

Дискриминантный анализ показал, что для безошибочной классификации испытуемых по правилу № 1 (100% правильно распознанных испытуемых, включая перекрестную проверку тоже на уровне 100%) достаточно одной дискриминантной функции, которая включает в себя два показателя. Результаты этой функции для каждого испытуемого и в центроидах подгрупп даны в табл. 3 (последний столбец).

Коэффициенты канонической функции:

- LF/HF в эмоциональном состоянии позитивной валентности: +2.107;
- количество ошибок *NoGo*: –0.384;
- константа: –0.972.

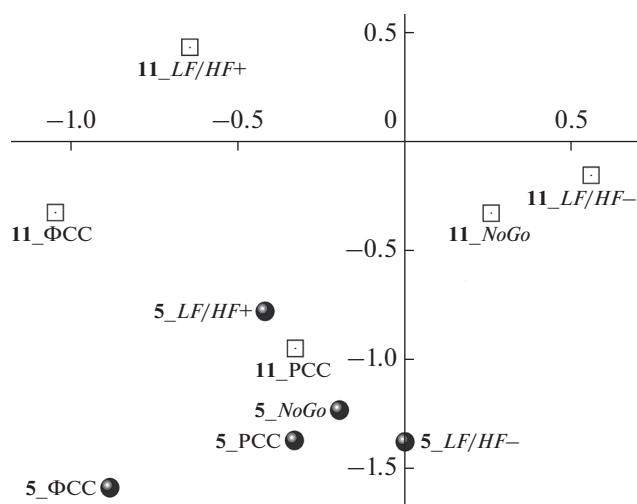


Рис. 1. Результаты бикомпонентного (2B-PLS) анализа подгрупп испытуемых из правила № 1.

NoGo — количество ошибок *NoGo*; ФСС — уровень функционирования сердечно-сосудистой системы; РСС — уровень резервов сердечно-сосудистой системы; $LF/HF-$ — показатель LF/HF в состоянии при воспоминании о наказании в семье в детстве; $LF/HF+$ — показатель LF/HF в состоянии при воспоминании о поощрении в семье в детстве; число перед названием показателя — подгруппа испытуемых из 5 или 11 чел., по которой он определялся. Горизонтальная ось — первая латентная структура, которая была определена 2B-PLS-анализом (описывает 79.17% наблюдаемой общей дисперсии), вертикальная ось — вторая латентная структура (описывает 20.80% наблюдаемой общей дисперсии). Шары — показатели основной подгруппы из правила (5 испытуемых); квадраты — показатели неосновной подгруппы из правила (11 испытуемых).

Анализ с помощью PLS-регрессии дал такой же результат.

Присутствие в дискриминантной функции отношения LF/HF в эмоциональном состоянии позитивной валентности ожидаемо из-за его наличия в условиях правила. А вклад в данную классификацию числа ошибок *NoGo* говорит о том, что этот показатель тормозного контроля обладает статистически значимой дискриминантной силой. Это подтверждает сложность связей между показателями когнитивных функций и показателями вариабельности сердечного ритма [2, 6].

Анализ с помощью сводного правила № 2. При добавлении уровня резервов сердечно-сосудистой системы в число анализируемых показателей программа *WizWhy* сформировала сводное правило № 2 (табл. 4, левая часть): у испытуемых условие ($PCC > 4$) будет выполняться тогда и только тогда, когда и/или ($ФСС = [8...10]$), и/или ($LF/HF+ > 1.39$), и/или ($LF/HF+ = [0.15...0.62]$). Учитывая, что:

$LF/HF > 1.39$ — это диапазон Б + C0 + C1 (активность вне вагусного диапазона),

Таблица 4. Сводное правило № 2 (левая часть таблицы) и сводное правило № 3 (правая часть)

№	ФСС = [8...10]	$LF/HF+ > 1.39$	$LF/HF+ = [0.15...0.62]$	PCC > 4	ФСС = 11	$LF/HF- = [0.40...0.64]$	NoGo < 6
1	1	1	0	1	0	1	0
2	1	1	0	1	1	1	1
3	0	0	0	0	0	1	0
4	0	0	0	0	0	1	0
5	0	0	0	0	1	0	0
6	0	1	0	1	1	1	1
7	1	0	1	1	1	0	0
8	1	0	0	1	0	1	0
9	0	0	1	1	0	1	0
10	1	1	0	1	1	1	1
11	0	1	0	1	1	1	1
12	0	0	1	1	0	0	0
13	0	1	0	1	1	1	1
14	1	0	1	1	0	1	0
15	0	0	1	1	1	0	0
16	0	0	0	0	1	0	0

Примечание: аналогично табл. 3; жирным шрифтом выделена зависимая переменная. Сводное правило № 2: (**PCC > 4**) тогда и только тогда, когда встречается или (ФСС = [8...10]), и/или ($LF/HF+ > 1.39$), и/или ($LF/HF+ = [0.15...0.62]$); сводное правило № 3: (**NoGo < 6**) тогда и только тогда, когда встречается и/или (ФСС = 11), и/или ($LF/HF- = [0.40...0.64]$).

$LF/HF = [0.15...0.62]$ — это диапазон В2 + В3 (диапазон среднее и сильно выраженной вагусной активности),

можно предположить, что в случае эмоционального состояния положительной валентности мы имеем дело с инвертированной U-образной зависимостью, среднее звено которой находится в диапазоне В0 + В1 (диапазон слабо выраженной вагусной активности).

Поскольку ФСС = [8...10] — это диапазон ФСС1 + ФСС2 (исключая “края” ФСС0 и ФСС3), то можно также предполагать наличие инвертированной U-образной зависимости. PCC > 4 — это диапазон PCC1 (уровень резервов сердечно-сосудистой системы ниже среднего).

Это правило сводное и построено по типу “логического или”, поэтому визуально его легко контролировать: единица в столбце (**PCC > 4**) появляется только тогда, когда хотя бы в одном из столбцов (ФСС = [8...10]), ($LF/HF+ > 1.39$) или ($LF/HF+ = [0.15...0.62]$) стоит единица. При прочих вариантах в столбце (**PCC > 4**) должен стоять ноль. При этом условие (**PCC > 4**) либо соблюдается (должна стоять единица), либо не соблюдается (должен стоять ноль).

Вероятность того, что на выборке, состоящей из 16 испытуемых, именно все те (12 чел.), для которых выполняется условие (**PCC > 4**), случайно совпадут с теми, когда и/или (ФСС = [8...10]), и/или ($LF/HF+ > 1.39$), и/или ($LF/HF+ =$

$= [0.15...0.62]$), составляет величину $p = 0.0235 < 0.05$.

Проверка критерием Мантеля корреляции между матрицами расстояний между всеми пятью изучаемыми показателями для подгруппы испытуемых с PCC > 4 (12 чел.) и подгруппы с прочими испытуемыми статистически значимой связи между матрицами не показала (значение ранговой корреляции составило 0.176; $p = 0.63 \geq 0.05$).

Результатом бикомпонентного анализа стала двумерная модель, описывающая 99.96% наблюдаемой общей дисперсии между пятью изучаемыми показателями в двух подгруппах (NoGo, ФСС, PCC, $LF/HF-$ и $LF/HF+$).

На основе рис. 2, по параметрам “максимальное “прижатие к оси” и “самое удаленное от центра своей группы положение вдоль оси”, можно в качестве кандидатур для ковариат предложить показатель NoGo в подгруппе из 12 чел. для механизма (группы механизмов) № 1 (горизонтальная ось, описывает максимум общей дисперсии). По этим же параметрам для механизма (группы механизмов) № 2 (вертикальная ось) можно в качестве кандидатур для ковариат предложить группу показателей $LF/HF-$ и NoGo в подгруппе из 4 чел.

Следует отметить, что в правиле № 1 показатель NoGo мог быть отнесен к числу возможных ковариат психофизиологических механизмов только для одной из подгрупп, а в правиле № 2 может

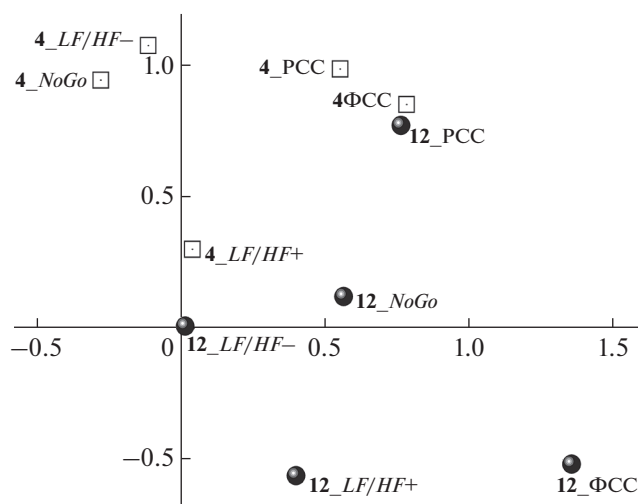


Рис. 2. Результаты бикомпонентного (2B-PLS) анализа подгрупп испытуемых из правила № 2.

Число перед названием показателя — подгруппа испытуемых из 12 или 4 чел., по которой он определялся. Горизонтальная ось — первая латентная структура, которая была определена 2B-PLS-анализом (описывает 74.88% наблюдаемой общей дисперсии), вертикальная ось — вторая латентная структура (описывает 25.08% наблюдаемой общей дисперсии). Шарики — показатели основной подгруппы из правила (12 испытуемых); квадраты — показатели неосновной подгруппы из правила (4 испытуемых). Остальные обозначения см. рис. 1.

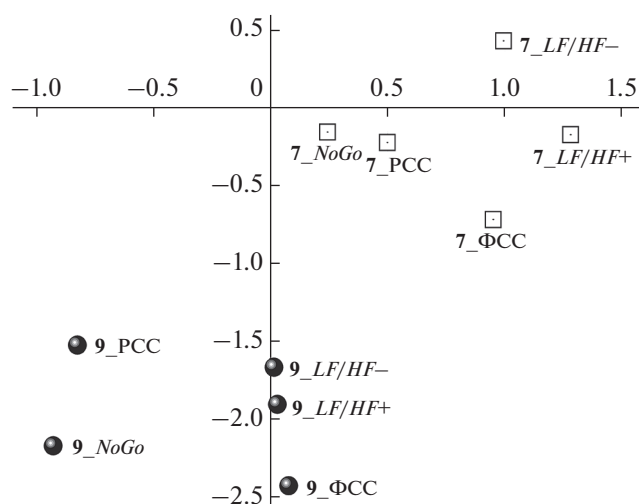


Рис. 3. Результаты бикомпонентного (2B-PLS) анализа подгрупп испытуемых из правила № 3.

Число перед названием показателя — подгруппа испытуемых из 9 или 7 чел., по которой он определялся. Горизонтальная ось — первая латентная структура, которая была определена 2B-PLS-анализом (описывает 74.65% наблюдаемой общей дисперсии), вертикальная ось — вторая латентная структура (описывает 20.33% наблюдаемой общей дисперсии). Шарики — показатели основной подгруппы из правила (9 испытуемых); квадраты — показатели неосновной подгруппы из правила (7 испытуемых). Остальные обозначения см. рис. 1.

быть отнесен к возможным ковариатам психофизиологических механизмов в обеих подгруппах.

Дискриминантный анализ показал (анализ с помощью PLS-регрессии дал такой же результат), что для безошибочной классификации испытуемых по правилу № 2 (100% правильно распознанных испытуемых, включая перекрестную проверку тоже на уровне 100%) достаточно одной дискриминантной функции. Эта функция включает в себя показатель PCC (это ожидаемо из-за условий правила), и константу, имеет в центроидах значения +0.702 (для “1”) и –2.106 (для “0”). Коэффициенты канонической функции: уровень резервов сердечно-сосудистой системы: +1.203; константа: –6.017.

Анализ с помощью сводного правила № 3. При добавлении количества ошибок NoGo в число анализируемых показателей *WizWhy* сформировала сводное правило № 3 (табл. 4, правая часть): у испытуемых условие ($NoGo < 6$) будет выполняться тогда и только тогда, когда и/или ($ФСС = 11$), и/или ($LF/HF- = [0.40...0.64]$). При этом надо учесть, что $LF/HF- = [0.40...0.64]$ — это диапазон B2 (диапазон средне выраженной вагусной активности); $ФСС = 11$ — это $ФСС3$; $NoGo < 6$ — это деление выборки по медиане ($Med = 5.0$), что говорит о более эффективных тормозных процессах у

данных испытуемых по сравнению с теми, у кого количество ошибок NoGo больше медианы.

Вероятность того, что на выборке, состоящей из 16 испытуемых именно все те (9 чел.), для которых выполняется условие ($NoGo < 6$), случайно совпадут с теми, когда и/или ($ФСС = 11$), и/или ($LF/HF- = [0.40...0.64]$), составляет величину $p = 0.0116 < 0.05$. (рис. 3).

Проверка ранговым критерием Мантеля корреляции между матрицами расстояний между всеми пятью изучаемыми показателями для подгруппы испытуемых с $NoGo < 6$ (9 чел.) и подгруппы с прочими испытуемыми (7 чел.) статистически значимой связи между матрицами не показала (значение ранговой корреляции составило 0.394; $p = 0.26 \geq 0.05$).

Результатом бикомпонентного анализа стала двумерная модель, описывающая 94.98% наблюдаемой общей дисперсии между пятью изучаемыми показателями в двух подгруппах ($NoGo$, $ФСС$, PCC , $LF/HF-$ и $LF/HF+$). Для третьего правила ситуация иная, чем для предыдущих правил: облака показателей по подгруппам собрались каждый у “своей” оси (механизм или группы механизмов). Таким образом, латентная структура № 1 получила кандидатами в коварианты показатели $NoGo$, PCC и $LF/HF+$. А латентная структура № 2 получила кандидатами в коварианты показатели

ФСС, $LF/HF+$ и $LF/HF-$. Общим показателем из числа возможных ковариат для обеих подгрупп является $LF/HF+$.

Дискриминантный анализ показал (анализ с помощью *PLS*-регрессии дал такой же результат), что для безошибочной классификации испытуемых по правилу № 3 (100% правильно распознанных испытуемых, включая перекрестную проверку тоже на уровне 100%) достаточно одной дискриминантной функции. Эта функция включает в себя показатель *NoGo* (это ожидаемо из-за условий правила), и константу, имеет в центроидах значения -0.988 (для “1”) и $+1.271$ (для “0”). Коэффициенты канонической функции: количество ошибок *NoGo*: $+0.918$; — константа: -4.764 .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была показана важность изучения взаимосвязей между показателями тормозного контроля на этапе вхождения в новую когнитивную задачу (по сравнению с другими этапами решения когнитивной задачи) и уровнем функционирования сердечно-сосудистой системы (между этими показателями корреляция средней силы).

С помощью анализа частных корреляций было установлено, что между показателями LF/HF в эмоциональных состояниях различной валентности присутствует тесная корреляционная связь.

С помощью таких инструментов многомерно-го анализа, как поиск правил “если ..., то...”, дискриминантный анализ, критерий Мантеля (*Mantel test*) и бикомпонентный анализ (*2B-PLS*), было показано проявление деятельности трех психофизиологических механизмов (групп механизмов) и предложены варианты их возможных ковариат. Данные механизмы обусловили наблюдаемые взаимодействия между показателями тормозного контроля, показателями резервов и функционирования сердечно-сосудистой системы и показателями активности отделов автономной нервной системы в эмоциональных состояниях.

Многомерный анализ первого из правил “если ..., то...” показал, что в качестве ковариаты психофизиологических механизмов в обеих подгруппах можно предложить показатель LF/HF в эмоциональном состоянии негативной валентности.

Было также установлено, что показатель LF/HF в эмоциональном состоянии позитивной валентности и количество ошибок *NoGo* обладают дискриминантной силой при выявлении подгрупп испытуемых.

Многомерный анализ второго из правил “если ..., то...” показал, что в качестве ковариаты психофизиологических механизмов в обеих подгруппах можно предложить показатель — чис-

ло ошибок *NoGo*. Было также установлено, что уровень резервов сердечно-сосудистой системы как показатель обладает дискриминантной силой при выявлении подгрупп испытуемых. Были установлены возможные варианты инвертированной *U*-образной взаимосвязи для показателя уровень функционирования сердечно-сосудистой системы и для показателя LF/HF в эмоциональном состоянии положительной валентности.

Многомерный анализ третьего из правил “если ..., то...” показал, что в качестве одной из ковариат психофизиологических механизмов в обеих подгруппах можно предложить показатель LF/HF в эмоциональном состоянии позитивной валентности. Было также установлено, что количество ошибок *NoGo* как показатель обладает дискриминантной силой при выявлении подгрупп испытуемых.

Показанное при анализе всех трех правил участие такого показателя как число ошибок *NoGo* в различных взаимодействиях показателей, полученных на основе математического и спектрального анализа сердечного ритма, говорит о сложных связях активности отделов автономной нервной системы в эмоциональных состояниях, уровня резервов и функционирования сердечно-сосудистой системы, тормозного контроля.

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

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

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № АААА-А21-121011990040-8).

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании *Intellegwave Inc. (Valley Stream, NY, США)*, разработчика аппаратно-программного комплекса *Nerve-Express*, за предоставление аппаратно-программного комплекса *Nerve-Express* для научных целей; разработчикам программного комплекса *JACOBI 4* для многомерного анализа микроциповых данных д. б. н. В.М. Ефимову, Д.А. Полунину, И.А. Штайгеру за предоставление программного обеспечения для научных целей; компании *WizSoft Ltd. (Тель-Авив, Израиль)*, разработчика программного обеспечения *WizWhy*, за предоставление данного программного обеспечения для научных целей.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yerkes R.M., Dodson J.D. The relation of strength of muscles to rapidity of habit-formation // J. Comp. Neurol. Psychol. 1908. V. 18. № 5. P. 459.
2. Вергунов Е.Г., Николаева Е.И., Балиоз Н.В., Кривошщёков С.Г. Латеральные предпочтения как возможные фенотипические предикторы резервов сердечно-сосудистой системы и особенности сенсомоторной интеграции у альпинистов // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 3. С. 97.
Vergunov E.G., Nikolaeva E.I., Balioz N.V., Krivoschekov S.G. Lateral preferences as the possible phenotypic predictors of the reserves of the cardiovascular system and the features of sensorimotor integration in climbers // Human Physiology. 2018. V. 44. № 3. P. 320.
3. Berna G., Ott L., Nandrino J.-L. Effects of emotion regulation difficulties on the tonic and phasic cardiac autonomic response // PLoS ONE. 2014. V. 9. № 7. P. e102971.
4. Bertsch K., Hagemann D., Naumann E. et al. Stability of heart rate variability indices reflecting parasympathetic activity // Psychophysiology. 2012. V. 49. № 5. P. 672.
5. Reyes del Paso G.A., Langewitz W., Mulder L.J. et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies // Psychophysiology. 2013. V. 50. № 5. P. 477.
6. Thayer J.F., Hansen A.L., Saus-Rose E., Johnsen B.H. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health // Ann. Behav. Med. 2009. V. 37. № 2. P. 141.
7. Николаева Е.И., Вергунов Е.Г. Что такое “Executive functions” и их развитие в онтогенезе // Теоретическая и экспериментальная психология. 2017. Т. 10. № 3. С. 62.
8. Alahyane N., Brien D.C., Coe B.C. et al. Developmental improvements in voluntary control of behavior: effect of preparation in the fronto-parietal network? // Neuroimage. 2014. V. 98. P. 103.
9. Botvinick M., Braver T. Motivation and Cognitive Control: From Behavior to Neural Mechanism. // Annu. Rev. Psychol. 2015. V. 66. P. 83.
10. Luna B., Marek S., Larsen B. et al. An integrative model of the maturation of cognitive control. // Annu. Rev. Neurosci. 2015. V. 38. P. 151.
11. Forte G., Favieri F., Casagrande M. Heart Rate Variability and Cognitive Function: A Systematic Review // Front. Neurosci. 2019. V. 13. P. 710.
12. Николаева Е.И. Сравнительный анализ представлений детей и их родителей об особенностяхощерения и наказания в семье // Психология. Журн. высшей школы экономики. 2006. Т. 3. № 2. С. 118.
13. Riffine A. Theoretical review and clinical use. Quantitative Assessment of the Autonomic Nervous System based on Heart Rate Variability Analysis. Valley Stream, NY: Intelwave. Inc., 2016. 65 p.
14. Kubanek J.S., Lawrence H.A., Richard A. Reward and punishment act as distinct factors in guiding behavior // Cognition. 2015. V. 139. P. 154.
15. Verriden A.L., Roscoe E.M. An evaluation of a punisher assessment for decreasing automatically reinforced problem behavior // J. Appl. Behav. Anal. 2019. V. 52. № 1. P. 205.
16. Gomez P., Ratcliff R., Perea M. A model of the go/no-go task // J. Exp. Psychol. Gen. 2007. V. 136. № 3. P. 389.
17. Славуцкая М.В., Лебедева И.С., Карелин С.А., Омельченко М.А. Позитивные компоненты зрительных вызванных потенциалов в саккадической парадигме “go/no go” в норме и при ультравысоком риске шизофрении // Журн. высш. нерв. деят. 2020. Т. 70. № 1. С. 12.
18. Рифтин А.Д. Анализ сердечного ритма, его “краеугольная” проблема и применение инструментов искусственного интеллекта для её решения // Вестник психофизиологии. 2015. № 2. С. 69.
19. Laborde S., Mosley E., Thayer J.F. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting // Front. Psychol. 2017. V. 8. P. 213.
20. Lane R., McRae K., Reiman E. et al. Neural correlates of heart rate variability during emotion // NeuroImage. 2009. V. 44. № 1. P. 213.
21. Белда И. Разум, машины и математика: Искусственный интеллект и его задачи / Пер. с исп. М.: Де Агостини, 2014. 160 с.
Belda I. Mentes, máquinas y matemáticas: La inteligencia artificial y sus retos. RBA Coleccionable, S.A., 2011. 151 p.
22. Александрова У.Е., Алмаев Н.А. Корреляция, согласованность и правила “если ... то” // Вестник психофизиологии. 2016. № 3. С. 70.
23. Холодная М.А., Кострикина И.С., Берестенева О.Г. Проблемы продуктивной реализации интеллектуального потенциала личности // Вестник Томского государственного педагогического университета. 2002. Т. 31. № 3. С. 45.
24. Холодная М.А. Перспективы исследований в области психологии способностей // Психологический журн. 2007. Т. 28. № 1. С. 28.
25. Алмаев Н.А. Применение контент-анализа в исследованиях личности: Методические вопросы. М.: ИП РАН, 2012. 167 с.
26. Ананенков А.Г., Ставкин Г.П., Андреев О.П. и др. Новые подходы к комплексному анализу данных о состоянии здоровья вахтовиков, рабочих мест и экологии для выявления скрытых закономерностей / Социальные аспекты технического регулирования вахтового метода работы в условиях Крайнего Севера. М.: Недра-БизнесЦентр, 2005. С. 206.
27. Николаева Е.И., Вергунов Е.Г., Добрин А.В. Описание характера регуляции сердечного ритма детей с разными латеральными предпочтениями в переходных состояниях методами нелинейного анализа // Асимметрия. 2015. Т. 9. № 1. С. 13.

28. Mantel N., Valand R.S. A technique of nonparametric multivariate analysis // *Biometrics*. 1970. V. 26. № 3. P. 547.
29. Ковалева В.Ю., Поздняков А.А., Литвинов Ю.Н., Ефимов В.М. Оценка сопряженности морфогенетических и молекулярно-генетических модулей изменчивости серых полевок *Microtus s.l.* в градиентных условиях среды // *Экологическая генетика*. 2019. Т. 17. № 2. С. 21.
Kovaleva V.Yu., Pozdnyakov A.A., Litvinov Yu.N., Efimov V.M. Estimation of the congruence between morphogenetic and molecular-genetic modules of gray voles *Microtus s.l.* variability along a climatic gradient // *Ecological Genetics*. 2019. V. 17. № 2. P. 21.
30. Полунин Д.А., Штайгер И.А., Ефимов В.М. Разработка программного комплекса JACOBI 4 для многомерного анализа микрочиповых данных // *Вестник НГУ. Серия: Информационные технологии*. 2014. Т. 12. № 2. С. 90.
31. Polunin D., Shtaiiger I., Efimov V. JACOBI4 software for multivariate analysis of biological data // *bioRxiv*. 2019. <https://doi.org/10.1101/803684>
32. Ширяев А.Г., Равкин Ю.С., Ефимов В.М. и др. Пространственно-типологическая дифференциация биоты клавариодных грибов Северной Евразии // *Сибирский экологический журн.* 2016. Т. 23. № 5. С. 648.
Shiryayev A.G., Ravkin Y.S., Yefimov V.M. et al. Spatial-typological differentiation of clavarioid mycobiota in Northern Eurasia // *Contemp. Probl. Ecol.* 2016. V. 9. № 5. P. 535.
33. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Circulation*. 1996. V. 93. № 5. P. 1043.

Multivariate Analysis of Indicators of Inhibitory and Autonomic Control in Orthostasis and Emotional Situations

S. G. Krivoschekov^{a, *}, E. I. Nikolaeva^b, E. G. Vergunov^a, A. Yu. Prihodko^a

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

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

*E-mail: krivosch@physiol.ru

The aim of the study was a multivariate comparative analysis of indicators of inhibitory control in the Go/No-Go paradigm and indicators of regulation of the autonomic nervous system in orthostasis and in emotional situations of different valence. The study involved volunteers aged 20 to 21 years (16 young men were examined). The criteria for inclusion in the study were the absence of established medical diagnoses, the absence of systematic sports, and the absence of violations of the sinus rhythm of the heart. During orthostasis, the subjects were evaluated for the levels of functioning and reserves of the cardiovascular system (the A. Rifting method); inhibitory control (the Go/NoGo paradigm); and the LF/HF ratio in emotional states (recalling situations of punishment and encouragement in childhood in the family). The role of inhibitory control in the process of entering a new cognitive task was shown. A close correlation was found between LF/HF indicators in emotional states of different valence. Analysis of rule № 1 showed that the ratio of LF/HF in the emotional state of negative valence in subgroups can be considered as a covariate to explain the physiological mechanisms of emotional state development (mechanism covariates). It was found that LF/HF in the emotional state of positive valence and the number of NoGo errors have discriminant power when identifying subgroups. Analysis of rule № 2 showed that the number of NoGo errors can be suggested for covariates of mechanisms in subgroups. It was found that the level of reserves of the cardiovascular system as an indicator has a discriminant force when identifying subgroups. Possible variants of the inverted U-shaped Relationship for the level of functioning of the cardiovascular system and LF/HF in the emotional state of positive valence were established. Analysis of rule № 3 showed that for covariates of mechanisms in subgroups, one can suggest LF/HF in the emotional state of positive valence. It was found that the number of NoGo errors has a discriminant power when identifying subgroups. The number of NoGo errors shown in the analysis of all three rules in the interaction of indicators obtained on the basis of mathematical and spectral analysis of heart rate indicates complex relationships between the activity of the Autonomous nervous system in emotional States, the level of functioning and reserves of the cardiovascular system, and inhibitory control.

Keywords: orthostasis, heart rate in emotional States, reward, punishment, paradigm Go/NoGo, WizWhy, Mantel test, Two-Block Partial Least-Squares.

УДК 612.821

СВЯЗЬ ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И БАЛАНСА ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ СЕТЕЙ ПОКОЯ

© 2022 г. А. В. Бочаров^{1, 2, *}, А. Н. Савостьянов^{1, 2}, С. С. Таможников¹,
Е. А. Прошина¹, Г. Г. Князев¹

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

²Национальный исследовательский Новосибирский государственный университет,
Новосибирск, Россия

*E-mail: bocharov@physiol.ru

Поступила в редакцию 12.02.2021 г.

После доработки 04.06.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

Целью исследования было изучение взаимосвязей выраженности адаптивного (когнитивная переоценка эмоций) и неадаптивных (подавление эмоциональной экспрессии, подавление мыслей и руминация) стилей регуляции эмоций с соотношением баланса коннективности сетей покоя. 51 здоровый доброволец (29 женщин) в возрасте от 18 до 51 г. приняли участие в записи ЭЭГ-покоя и заполнили опросник эмоциональной регуляции Дж. Гросса (*J. Gross*), опросник подавления мыслей и опросник на выраженность руминаций. Показатели коннективности сетей покоя оценивались по ЭЭГ данным, сети покоя выявляли, используя метод “семени”. Для выявления взаимосвязей выраженности разных стилей эмоциональной регуляции и соотношения коннективности сетей покоя проводилась их регрессия. Выраженность неадаптивных стилей регуляции (подавление мыслей и руминация) коррелировала с доминированием дефолт системы мозга над сетями внимания в правой височной коре, что, возможно, связано с процессами эмоциональной интроспекции. Тогда как выраженность предпочтения более эффективной адаптивной стратегии когнитивной переоценки коррелировала с доминированием сетей внимания над дефолт системой мозга в левой дорсолатеральной префронтальной коре, что вероятно, связано с более эффективным контролем негативных мыслей и эмоций и более высоким уровнем положительных эмоций.

Ключевые слова: ЭЭГ, дефолт система мозга, сети внимания, когнитивная переоценка, подавление эмоциональной экспрессии, подавление мыслей, руминации.

DOI: 10.31857/S0131164622010039

На протяжении многих лет разные теоретические модели разделяют стили эмоциональной регуляции на адаптивные и неадаптивные [1]. *James Gross* выделяет две стратегии регуляции эмоций, которые наиболее часто используются людьми в повседневной жизни — Когнитивная переоценка эмоций и Подавление экспрессии [2].

Когнитивная переоценка эмоций считается адаптивной стратегией и направлена на создание интерпретации стрессовой ситуации, которая уменьшает ее значение и эмоциональное влияние [3]. В исследованиях было выявлено, что использование стратегии Когнитивной переоценки эмоций снижало интенсивность переживания негативных эмоций и снижало активацию симпатической нервной системы [4, 5], и в целом, такая стратегия была более эффективной по сравнению со стратегией Подавление экспрессии [3, 6].

Напротив, Подавление эмоциональной экспрессии рассматривается как неадекватная реак-

ция на различные стрессоры и является фактором риска возникновения дистресса (например, депрессии и тревожности) и дезадаптивного поведения (злоупотребление психоактивными веществами) [1]. Такая неадаптивная стратегия направлена на снижение поведенческих проявлений уже возникшей эмоциональной реакции [7, 8]. Согласно *J.J. Gross* и *J.P. John*, подавление экспрессии представляет собой способ регулирования эмоций, требующий повышенного самоконтроля и самокорректирующих действий на протяжении эмоционального восприятия [7].

Некоторые люди могут иметь склонность к постоянному переживанию негативных мыслей, последствий и причин их возникновения [9]. При этом также было выявлено, что усиление негативных мыслей (руминаций), препятствует поиску решения проблемы, способствует повышению симптомов депрессии и развитию депрессивного расстройства [1, 10–12]. По последним представ-

лениям, под руминацией понимается повторяющееся сосредоточение внимания на симптомах своего дистресса, причинах его возникновения, а также его последствиях [9, 13]. Руминацию, как и Подавление экспрессии, относят к неадаптивным стилям регуляции эмоций [10, 13]. Было показано, что стремление подавить нежелательные мысли, парадоксальным образом приводило к еще большей частоте появления нежелательных мыслей [14]. D.M. Wegner и S. Zanakos разработали опросник Подавление мыслей (*White Bear Suppression Inventory*), который, как изначально предполагалось, позволит оценить склонность людей к подавлению нежелательных мыслей [15]. Согласно E. Rassin опросник Подавление мыслей измеряет не способность к подавлению нежелательных мыслей, а скорее отсутствие успешного подавления нежелательных мыслей и считается неадаптивной стратегией регуляции [14].

Сети покоя интенсивно изучаются в последние два десятилетия. Согласно современным исследованиям из множества стабильных сетей, выявляемых в человеческом мозге, дефолт система мозга (ДСМ) и сети регуляции внимания (СВ) оказались особенно важными для фундаментального понимания высших когнитивных функций, а также дисфункций [16]. Наиболее изученной сетью является ДСМ, в исследованиях было выявлено, что структуры ДСМ показывают высокую метаболическую активность в покое и устойчивый паттерн деактивации во время большого разнообразия специфического целенаправленного поведения [17]. Общий паттерн результатов, полученных в функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и ПЭТ-исследованиях, указывает на то, что ДСМ увеличивает свою активность при мыслительной деятельности, связанной с личными воспоминаниями, и предвидении и обдумывании важных событий в будущем, при обдумывании отношений с другими людьми, при самореференциальной обработке и при внутренних эмоциональных состояниях [17–21], ДСМ деактивируется при выполнении внешне ориентированных когнитивных заданий и степень деактивации зависит от сложности задания [17, 22]. ДСМ также называют сетью, снижающей активность при решении задач (*task-negative network*) в связи с вышеуказанным характерным для нее паттерном деактивации.

СВ в отличие от ДСМ активируются при решении задач, поэтому их называют сетями, увеличивающими активность при решении задач (*task-positive networks*). В исследованиях также было показано, что СВ играют важную роль в эмоциональной обработке и участвуют в когнитивном контроле, включая эмоциональную регуляцию [23–25].

На данный момент исследование личностных предпочтений в эмоциональной регуляции в контексте баланса сетей покоя у здоровых испытуемых остается малоизученным, однако есть данные об активности сетей покоя во время эмоциональной регуляции у пациентов с депрессией. В исследованиях было показано, что пациенты с депрессивным расстройством при выполнении задания на когнитивную переоценку негативных эмоций демонстрировали значительно меньшие ответы в дорсолатеральной префронтальной коре, которая является структурой СВ, и повышенную активацию в узлах ДСМ [26–28]. M.K. Johnson et al. выявили, что пациенты с большим депрессивным расстройством показали снижение деактивации ДСМ во время выполнения внешне ориентированного когнитивного задания и этот эффект положительно коррелировал с руминацией [29]. В исследовании J.P. Hamilton et al. была обнаружена положительная корреляция выраженности руминаций с преобладанием ДСМ над СВ у пациентов с депрессией [10].

Согласно данным литературы [14, 15], склонность к подавлению нежелательных мыслей усиливает выраженность руминаций. Также, можно предположить, что личностные предпочтения в применении стратегии Подавления эмоциональной экспрессии могут способствовать появлению связанных с эмоциональными переживаниями негативных мыслей. Возможно, что шкалы Подавление экспрессии, Руминации и Подавление мыслей будут положительно коррелировать между собой.

Следует допустить, что у людей, предпочитающих не адаптивные стили регуляции (высокие баллы по шкалам Подавление экспрессии, Руминации и Подавление мыслей), будет выражено доминирование ДСМ над СВ. Тогда как СВ, играющие важную роль в эмоциональной регуляции, будут преобладать над ДСМ у индивидов, предпочитающих адаптивную и более эффективную стратегию Когнитивной переоценки эмоций. Таким образом, задачами исследования стала проверка двух гипотез:

1) Выраженность Подавления эмоциональной экспрессии, Руминаций и Подавления мыслей будет связана с преобладанием ДСМ над СВ.

2) Выраженность Когнитивной переоценки эмоций будет связана с преобладанием СВ над ДСМ.

МЕТОДИКА

Перед исследованием участники заполняли анкету, в которой они отмечали, имеются ли у них психические и физические недостатки или нарушения здоровья, оценивали свое текущее самочувствие, а также отвечали на вопросы об упо-

треблении психоактивных веществ, женщины отвечали на вопросы о фазе менструального цикла и о применении гормональных контрацептивов. В исследовании принимал участие 51 доброволец (29 женщин) в возрасте от 18 до 51 г. (среднее значение возраста — 28.8, стандартное отклонение — 11.2). Участники исследования были правшами с нормальным, или скорректированным до нормы зрением, они были здоровые и не употребляли психоактивных веществ.

После ЭЭГ-регистрации участники исследования заполняли опросник эмоциональной регуляции Дж. Гросса (*J. Gross*), позволяющий оценить личностные предпочтения в применении стратегий Когнитивной переоценки эмоций и Подавления эмоциональной экспрессии [7, 8]. Также участники исследования заполняли опросник на выраженность руминаций [30] и Подавление мыслей (*White Bear Suppression Inventory*) [15].

Запись ЭЭГ. Запись ЭЭГ проводили с использованием многоканального усилителя биопотенциалов *actiCHamp* (*Brain Products*, Германия) с шапкой с 128 электродами, расположенными согласно международной системе 10–5; один электрод использовали для записи вертикальной окулограммы. Cz электрод был референтом. Индивидуальную позицию каждого электрода определяли с помощью дигитайзера *FASTRACK* (*Polhemus*, США). Регистрацию ЭЭГ-покоя проводили в течение 12 мин (6 мин с закрытыми и 6 мин с открытыми глазами).

Анализ ЭЭГ-данных. Компоненты, содержащие артефакты, были удалены из записи ЭЭГ, используя метод независимых компонент в пакете *EEGLAB*. Для выявления сетей покоя по ЭЭГ-данным использовали методы, отработанные нами ранее [31–33]. После фильтрации ЭЭГ-данных в пяти стандартных частотных диапазонах проводили локализацию источников методом пространственной фильтрации (*beamformer*). Следующим этапом являлась коррекция “утечки сигнала”, возникающая вследствие плохого пространственного разрешения метода локализации источников. Для этого применяли метод ортогонализации [34]. После ортогонализации применяли трансформацию Гилберта и рассчитывали огибающую сигнала (*envelope*), которая после снижения частоты оцифровки до 1 с использовалась для построения карт коннективности [35]. Для построения карт коннективности использовали метод “семени”.

В качестве областей интереса использовали точки, расположенные в центрах ДСМ и СВ. Для ДСМ в качестве “семени” были выбраны медиальная префронтальная кора (–1, 49, –2), задняя часть поясной извилины (–5, –53, 41) и левая (–45, –71, 35) и правая (45, –71, 35) парietальная кора [17]. Для СВ, а именно: для центральной ис-

полнительной сети (*central executive network*) в качестве “семени” были использованы левая (–36, 27, 29) и правая (36, 27, 29) дорсолатеральная кора, для сети мотивационной значимости (*salience network*) — левая (–32, 24, –6) и правая (37, 25, –4) островковая кора [36]. Координаты точек были взяты из опубликованных ранее фМРТ-исследований [17, 36]. Для каждой области интереса данные усредняли в пределах сферы диаметром 10 мм и центром в соответствующей точке, и рассчитывали корреляции Пирсона между временным ходом активности в области интереса и во всех остальных вокселях. Карты коннективности рассчитывали для каждого испытуемого и использовали в статистическом анализе второго уровня в пакете *SPM-12*. Согласно результатам предыдущих исследований [31–33] эффекты депрессии и руминации на коннективность сетей покоя были выявлены в δ -диапазоне, в данной работе мы использовали показатели коннективности только δ -диапазона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Когнитивная переоценка эмоций ($mean = 4.3$, $SD = 1$), Подавление экспрессии ($mean = 3.3$, $SD = 1.2$) и Руминации ($mean = 2.1$, $SD = 0.7$) не коррелировали между собой. Шкала Подавление мыслей ($mean = 3.4$, $SD = 0.8$) коррелировала только со шкалой Руминации (коэффициент корреляции по Спирмену (ρ) = 0.58, $p < 0.001$, $\rho^2 = 0.336$, $n = 51$). Когнитивная переоценка эмоций положительно коррелировала с уровнем положительных эмоций (коэффициент корреляции по Спирмену (ρ) = 0.28, $p = 0.047$, $\rho^2 = 0.078$, $n = 51$) и отрицательно коррелировала с уровнем возбуждения (коэффициент корреляции по Спирмену (ρ) = –0.33, $p = 0.018$, $\rho^2 = 0.109$, $n = 51$) во время регистрации ЭЭГ по данным самоотчетов. Остальные корреляции были недостоверны.

Для анализа влияния выраженности Когнитивной переоценки эмоций, Подавления эмоциональной экспрессии и Руминации на баланс коннективности ДСМ и СВ был использован многофакторный дизайн в пакете *SPM-12*. Чтобы выявить эффект психометрических переменных на соотношение коннективности ДСМ и СВ проводилась их регрессия на контраст ДСМ > СВ, или ДСМ < СВ. Использовалась общая линейная модель регрессии (*General Linear Model*), реализованная в пакете *SPM-12*. Контраст ДСМ > СВ выявляет эффекты доминирования ДСМ над СВ, а контраст ДСМ < СВ выявляет эффекты доминирования СВ над ДСМ. Контроль ложноположительных эффектов проводился путем двойного порога достоверности — на уровне вокселя ($p < 0.01$) и на уровне кластера (размер кластера > 100 вокселей).

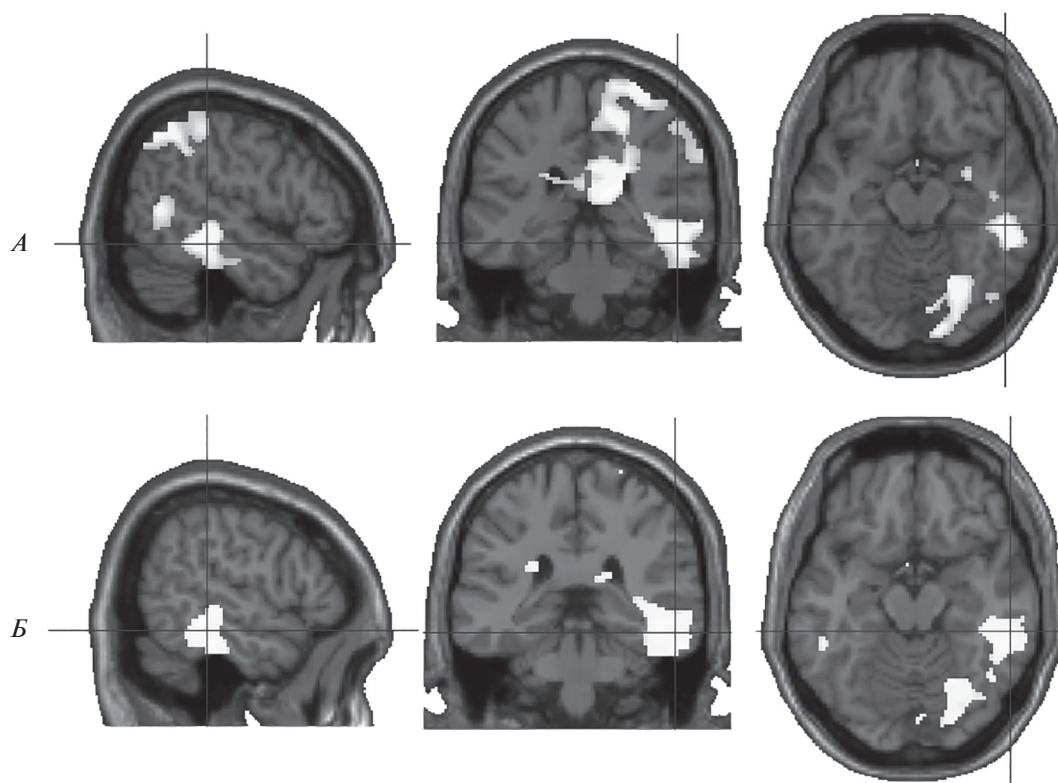


Рис. 1. Регрессия оценок подавления мыслей (А) и руминации (Б) на контраст ДСМ > СВ в δ -диапазоне. ДСМ – дефолт система мозга, СВ – сети регуляции внимания.

Регрессия оценок Подавление мыслей на контраст ДСМ > СВ выявила достоверный эффект в правой височной области [$x = 17, y = -28, z = 17, k = 389, T(1, 406) = 3.32, p < 0.001$] (рис. 1, А). Регрессия оценок шкалы Руминации на контраст ДСМ > СВ также выявила достоверный эффект в правой височной области [$x = 45, y = -28, z = -11, k = 109, T(1, 406) = 2.63, p = 0.004$] (рис. 1, Б). Регрессия значений по шкале Когнитивная переоценка эмоций на контраст ДСМ < СВ выявила достоверный кластер в левой дорсолатеральной префронтальной коре [$x = -37, y = 20, z = 37, k = 1061, T(1, 406) = 4.82, p < 0.001$] (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Уровень руминаций сильно коррелировал с выраженностью шкалы подавления мыслей, что подтверждает предположение, высказанное ранее, и согласуется с литературными данными об увеличении уровня руминаций у индивидов, предпочитающих использовать стратегию Подавления нежелательных мыслей [14, 15]. Сходный паттерн доминирования ДСМ над СВ был выявлен для выраженности предпочтения стратегии Подавления мыслей и для высокого уровня руми-

наций. Известно, что наличие руминаций является фактором риска развития депрессии [10]. В предыдущем исследовании нами было выявлено, что у здоровых испытуемых уровень депрессивной симптоматики и уровень руминаций были положительно связаны с доминированием ДСМ над СВ в правой височной доле, включая не только корковые области височной доли, но и более глубоко расположенные участки серого вещества, в том числе, миндалину [31]. В данном исследовании предпочтения в использовании Подавления мыслей и уровень руминаций также были связаны с доминированием ДСМ над СВ в правой височной доле. Доминирование ДСМ над СВ часто интерпретируют как увеличение внутреннего сфокусированного внимания с одновременным уменьшением внешне ориентированного внимания [10, 16]. Согласно *R.L. Buckner, J.R. Andrews-Hanna* и *D.L. Schacter* височная кора предоставляет информацию из предшествующего опыта в форме воспоминаний и ассоциаций, которые являются строительными блоками для ментального моделирования [18]. Можно предположить, что доминирование дефолтной сети в структурах мозга, связанных с эмоциональными и мыслительными процессами у людей, предпочитающих

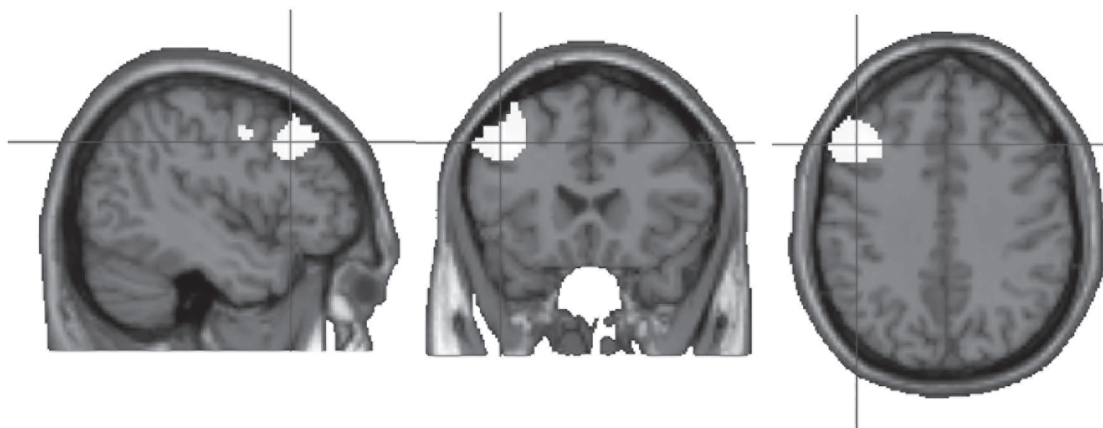


Рис. 2. Регрессия значений по шкале Когнитивная переоценка на контраст ДСМ < СВ в δ -диапазоне. Обозначения см. рис. 1.

стратегию Подавления мыслей, и у людей с высоким уровнем руминации могут быть связаны с процессами эмоциональной интроспекции [9]. Наше предположение о том, что предрасположенность в применении неадаптивной стратегии Подавления эмоциональной экспрессии будет сочетаться с высоким уровнем руминаций, не подтвердилась. Также можно предположить, что отсутствие эффекта доминирования ДСМ над СВ для шкалы Подавления эмоциональной экспрессии, может быть связано с отсутствием положительной связи выраженности предпочтения в использовании Подавления эмоциональной экспрессии и уровня руминаций.

В исследовании было показано, что только предпочтение в использовании стратегии Когнитивной переоценки было связано со сниженным уровнем возбуждения (*arousal*) и высоким уровнем положительных эмоций по данным самоотчетов во время записи ЭЭГ. Это согласуется с исследованием *J.B. Nezlek* и *P. Kuppens*, в котором было выявлено, что в повседневной жизни использование стратегии Когнитивной переоценки для регуляции положительных эмоций, усиливало их [37]. Также, в исследованиях было показано, что использование стратегии Когнитивной переоценки эмоций при подавлении негативной информации было более эффективным по сравнению со стратегией Подавления эмоциональной экспрессии [38]. Вторая гипотеза, предложенная нами ранее, касающаяся адаптивной стратегии Когнитивной переоценки, подтвердилась. Так, предпочтение в применении адаптивной стратегии Когнитивной переоценки, было связано с доминированием СВ внимания над ДСМ и этот эффект был выражен в левой латеральной префронтальной области. В исследованиях была показана связь нарушений регуляции эмоций при депрес-

сии с гипоактивацией дорсолатеральной префронтальной коры [39, 40]. Согласно обзору фМРТ-исследований *A. Zilverstand*, *M.A. Parvaz* и *R.Z. Goldstein*, у клинических пациентов с расстройствами, характеризующимися нарушениями эмоциональной регуляции, по сравнению со здоровыми испытуемыми, наблюдалось снижение активности вентролатеральной и дорсолатеральной префронтальной коры во время когнитивной переоценки негативных эмоций [41]. В исследованиях было показано, что транскраниальная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры приводила к снижению депрессивной симптоматики [42, 43] и увеличению коннективности дорсолатеральной префронтальной коры с миндалиной и передней цингулярной корой [43]. Есть данные, показывающие, что префронтальная кора оказывает тормозное влияние на миндалину и предполагается, что ключевую роль в эмоциональной регуляции играет дорсолатеральная префронтальная кора [44, 45]. Также согласно исследованию *D. Badre* и *A.D. Wagner* левая дорсолатеральная префронтальная кора участвует в когнитивном контроле процессов памяти [46]. Можно предположить, что у людей, предпочитающих более эффективную адаптивную стратегию Когнитивной переоценки, доминирование СВ в левой дорсолатеральной коре, вероятно, связано с более эффективным контролем мыслей и эмоций, что приводило к более высокому уровню положительных эмоций. Предположение об уровне положительных эмоций согласуется с выявленной положительной корреляцией выраженности использования стратегии Когнитивной переоценки с уровнем положительных эмоций во время записи ЭЭГ, а также с данными исследований асимметрии, выявивших связи фронтальных областей левого полушария и положительных эмоций [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность предпочтения неадаптивных стилей регуляции (подавление мыслей и руминация) коррелировала с доминированием ДСМ над СВ в правой височной коре, что, возможно, связано с процессами эмоциональной интроспекции. Тогда как выраженность предпочтения более эффективной адаптивной стратегии когнитивной переоценки коррелировала с доминированием СВ над ДСМ в левой дорсолатеральной префронтальной коре, что, вероятно, связано с более эффективным контролем негативных мыслей и эмоций и более высоким уровнем положительных эмоций.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформированными 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 согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-013-00404, проведение исследования; проект № 18-29-13027, подготовка статьи) и за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (№ темы АААА-А21-121011990039-2, разработка методов анализа данных).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Н.В. Дмитриенко за помощь в сборе данных для исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aldao A., Nolen-Hoeksema S., Schweitzer S. Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review // Clin. Psychol. Rev. 2010. V. 30. № 2. P. 217.
2. Gross J.J. Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences // Psychophysiology. 2002. V. 39. № 3. P. 281.
3. Gross J.J. The emerging field of emotion regulation: An integrative review // Rev. Gen. Psychol. 1998. V. 2. № 3. P. 271.
4. Ray R.D., McRae K., Ochsner K.N., Gross J.J. Cognitive reappraisal of negative affect: converging evidence from EMG and self-report // Emotion. 2010. V. 10. № 4. P. 587.
5. Shiota M.N., Levenson R.W. Turn down the volume or change the channel? Emotional effects of detached versus positive reappraisal // Personal. Soc. Psychol. 2012. V. 103. № 3. P. 416.
6. Boehme S., Biehl S.C., Muhlberger A. Effects of differential strategies of emotion regulation // Brain Sci. 2019. V. 9. № 9. P. 225.
7. Gross J.J., John O.P. Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being // J. Pers. Soc. Psychol. 2003. V. 85. № 2. P. 348.
8. Панкратова А.А., Корниенко Д.С. Русскоязычная адаптация опросника ERQ (Emotion Regulation Questionnaire) Дж. Гросса. Вопросы психологии. 2017. Т. 5. С. 139.
Pankratova A.A., Korniyenko D.S. A Russian adaptation of the Emotional Regulation Questionnaire (J. Gross). Voprosy Psikhologii. 2017. V. 5. P. 139.
9. Nolen-Hoeksema S., Wisco B.E., Lyubomirsky S. Rethinking rumination // Perspect. Psychol. Sci. 2008. V. 3. № 5. P. 400.
10. Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C. et al. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination // Biol. Psychiatry. 2011. V. 70. № 4. P. 327.
11. Olatunji B.O., Naragon-Gainey K., Wolitzky-Taylor K.B. Specificity of rumination in anxiety and depression: A multimodal meta-analysis // Clin. Psychol.: Sci. Pract. 2013. V. 20. № 3. P. 225.
12. Nolen-Hoeksema S. Ruminative coping with depression / Motivation and self-regulation across the life span // Eds. Heckhausen J., Dweck C.S. Cambridge University Press, 1998. 237 p.
13. Aldao A., Nolen-Hoeksema S. Specificity of cognitive emotion regulation strategies: A transdiagnostic examination // Behav. Res. Ther. 2010. V. 48. № 10. P. 974.
14. Rassin E. The White Bear Suppression Inventory (WBSI) focuses on failing suppression attempts // Eur. J. Pers. 2003. V. 17. № 4. P. 285.
15. Wegner D.M., Zanakos S. Chronic thought suppression // J. Pers. 1994. V. 62. № 4. P. 615.
16. Bressler S.L., Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles // Trends Cogn. Sci. 2010. V. 14. № 6. P. 277.
17. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al. A default mode of brain function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 2. P. 676.
18. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1124. P. 1.
19. Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D. et al. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought // Science. 2007. V. 315. № 5810. P. 393.
20. Raichle M.E. The brain's default mode network // Annu. Rev. Neurosci. 2015. V. 38. P. 433.

21. *Rilling J.K., King-Casas B., Sanfey A.G.* The neurobiology of social decision-making // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2008. V. 18. № 2. P. 159.
22. *Harrison B.J., Pujol J., Ortiz H. et al.* Modulation of brain resting-state networks by sad mood induction // *PLoS ONE*. 2008. V. 3. № 3. P. 1.
23. *Dailey N.S., Smith R., Raikes A. et al.* Reduced functional connectivity in the executive control network following mild traumatic brain injury: Implications for emotional regulation // *Biol. Psychiat.* 2018. V. 83. № 9. P. 162.
24. *Pan J., Zhan L., Hu C. et al.* Emotion regulation and complex brain networks: association between expressive suppression and efficiency in the fronto-parietal network and default-mode network // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 70.
25. *Smitha K.A., Akhil Raja K., Arun K.M. et al.* Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks // *Neuroradiol. J.* 2017. V. 30. № 4. P. 305.
26. *Erk S., Mikschl A., Stier S. et al.* Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 47. P. 15726.
27. *Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L. et al.* Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 33. P. 8877.
28. *Sheline Y.I., Barch D.M., Price J.L. et al.* The default mode network and self-referential processes in depression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. № 6. P. 1942.
29. *Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J., Levin Y.* Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2009. V. 4. № 4. P. 313.
30. *Treynor W., Gonzalez R., Nolen-Hoeksema S.* Rumination reconsidered: A psychometric analysis // *Cognit. Ther. Res.* 2003. V. 27. № 3. P. 247.
31. *Бочаров А.В., Князев Г.Г., Савостьянов А.Н. и др.* Связь депрессии, тревожности и руминации с показателями коннективности осцилляторных сетей покоя // *Физиология человека*. 2021. Т. 47. № 2. С. 16.
32. *Bocharov A.V., Knyazev G.G., Savostyanov A.N. et al.* Relationship of depression, anxiety and rumination scores with EEG connectivity of resting state networks // *Human Physiology*. 2021. V. 47. № 2. P. 123.
33. *Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V. et al.* Task-positive and task-negative networks and their relation to depression: EEG beamformer analysis // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 306. P. 160.
34. *Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V. et al.* Task-positive and task-negative networks in major depressive disorder: A combined fMRI and EEG study // *J. Affect. Dis.* 2018. V. 235. P. 211.
35. *Brookes M.J., Woolric M., Luckhoo H. et al.* Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography // *PNAS*. 2011. V. 108. № 40. P. 16783.
36. *Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F. et al.* Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 9. P. 2349.
37. *Nezlek J.B., Kuppens P.* Regulating positive and negative emotions in daily life // *J. Pers.* 2008. V. 76. № 3. P. 561.
38. *Hofmann S.G., Heering S., Sawyer A.T., Asnaani A.* How to handle anxiety: The effects of reappraisal, acceptance, and suppression strategies on anxious arousal // *Behav. Res. Ther.* 2009. V. 47. № 5. P. 389.
39. *Kaiser R.H., Andrews-Hanna J.R., Wager T.D., Pizzagalli D.A.* Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity // *JAMA Psychiatry*. 2015. V. 72. № 6. P. 603.
40. *Rive M.M., van Rooijen G., Veltman D.J. et al.* Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013. V. 37. № 10. Pt 2. P. 2529.
41. *Zilverstand A., Parvaz M.A., Goldstein R.Z.* Neuroimaging cognitive reappraisal in clinical populations to define neural targets for enhancing emotion regulation. A systematic review // *Neuroimage*. 2017. V. 151. P. 105.
42. *Изнак Е.В., Изнак А.Ф., Олейчик И.В.* Количественная ЭЭГ в прогнозе эффективности комбинированной антидепрессивной терапии, включающей транскраниальную магнитную стимуляцию // *Физиология человека*. 2020. Т. 46. № 6. С. 43.
43. *Iznak E.V., Iznak A.F., Oleichik I.V.* Quantitative EEG in Prediction of Efficiency of Combined Antidepressive Treatment Using Transcranial Magnetic Stimulation // *Human Physiology*. 2020. V. 46. № 6. P. 621.
44. *Pathak Y., Salami O., Baillet S. et al.* Longitudinal changes in depressive circuitry in response to neuro-modulation therapy // *Front. Neural Circuits*. 2016. V. 10. P. 1.
45. *Silvers J.A., Shu J., Hubbard A.D. et al.* Concurrent and lasting effects of emotion regulation on amygdala response in adolescence and young adulthood // *Dev. Sci.* 2016. V. 18. № 5. P. 771.
46. *Wincoff A., LaBar K.S., Madden D.J. et al.* Cognitive and neural contributors to emotion regulation in aging // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2011. V. 6. № 2. P. 165.
47. *Badre D., Wagner A.D.* Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory // *Neuropsychologia*. 2007. V. 45. № 13. P. 2883.
48. *Demaree H.A., Everhart D.E., Youngstrom E.A., Harrison D.W.* Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating "dominance" // *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2005. V. 4. № 1. P. 3.

The Association of Personal Style of Emotional Regulation and Balance of Oscillatory Resting State Networks

A. V. Bocharov^{a, b, *}, A. N. Savostyanov^{a, b}, S. S. Tamozhnikov^a, E. A. Proshina^a, G. G. Knyazev^a

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

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

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

The aim was to study the effect of adaptive (cognitive reappraisal) and non-adaptive (expressive suppression, suppression, and rumination) styles of emotion regulation on the balance of connectivity of resting state networks. 51 healthy volunteers (29 women) at the age from 18 to 51 years took part in EEG recordings at rest and filled in the Emotional Regulation Questionnaire (J. Gross), White Bear Suppression Inventory and Ruminative Responses Scale. The connectivity measures of resting state networks were calculated in EEG data. Networks were identified using the “seed” method. The effects of different styles of emotional regulation on the balance of connectivity of networks were analyzed by regression method. Non-adaptive styles of emotional regulation (suppression and rumination) correlated with the dominance of the default mode network in the right temporal cortex, that could reflect the processes of emotional introspection. The adaptive strategy cognitive reappraisal of emotions correlated with the dominance of attention networks in the left dorsolateral prefrontal cortex, such result may be associated with more effective control of negative thoughts and a higher level of positive emotions.

Keywords: EEG, default mode network, attention networks, cognitive reappraisal, expressive suppression, suppression, rumination.

УДК 612.821

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2022 г. К. А. Бельская¹, *, С. А. Лытаев^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: belskaya.k.a@gmail.com

Поступила в редакцию 04.01.2021 г.

После доработки 01.03.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

Исследовали нейропсихологические факторы, лежащие в основе нарушения системной деятельности мозга и формирования слухокогнитивного дефицита у больных шизофренией. Проведен сравнительный анализ результатов комплексного психофизиологического исследования слухокогнитивных функций у лиц, страдающих шизофренией и здоровых лиц. В качестве когнитивной нагрузки использовали оригинальную методику предъявления чистых и зашумленных слуховых образов. Определялись количественные (скоростные) и качественные (семантические) параметры слухового невербального восприятия, а также показатели состояния слухоречевой памяти. Теоретической основой нейропсихологического факторного анализа нейрокогнитивного дефицита явились концепции А.Р. Лурия о трех функциональных блоках мозга (ФБМ) и факторном анализе, как системных принципах организации когнитивной деятельности мозга. Определены системные нарушения когнитивного функционирования, затрагивающие все три ФБМ. Впервые выявлены существенные количественные и качественные компоненты слухокогнитивного дефицита в виде уменьшения в 2.6–2.9 раза скорости восприятия слуховой невербальной информации, снижения в 2.5 раза содержательной эффективности слуховой перцептивной деятельности и вариативное ухудшение слухоречевой памяти, что с позиций факторного анализа правомерно трактовать как совокупность нейропсихологических факторов, лежащих в основе “негативной” симптоматики.

Ключевые слова: психопатологические расстройства, когнитивный дефицит, скорость психических процессов, слуховые образы, факторный анализ.

DOI: 10.31857/S0131164622010027

Когнитивный дефицит, как отдельный психопатологический синдром, является облигатным компонентом большинства известных нозологических форм психопатологии и основной причиной социальной и профессиональной дезадаптации значительной части общей популяции [1].

Когнитивная недостаточность проявляется преимущественно нарушением перцептивных процессов, избирательного внимания, всех видов памяти, расстройством регуляторных функций, праксиса, гнозиса и мышления. Эти когнитивные дисфункции проявляются в различных комбинациях и часто “перекрывают” друг друга [2]. По степени выраженности когнитивные нарушения образуют широкий спектр — от малых мозговых дисфункций до тяжелых форм когнитивного снижения, ассоциируемых с деменцией и шизофренией.

С позиций современной психофизиологии, когнитивный дефицит охватывает все многообразие информационных и системных характеристик ментальных явлений, связанных с поведением, психикой и сознанием [3]. Когнитивные дисфункции, как правило, являются ядром психопатологического заболевания, определяют степень его тяжести, приводят к ухудшению способности к обучению и самообслуживанию, затрудняют профессиональную деятельность, становятся причиной интеллектуальной недостаточности. Под интеллектом понимают совокупность всех познавательных способностей человека, позволяющих активно анализировать и оперировать полученной информацией и на этой основе строить рациональное поведение [4].

Наиболее выраженными и частыми компонентами когнитивного дефицита признают ухудшение перцепции, нарушение слухового и зри-

тельного гнозиса, скорости обработки информации и организации мыслительной деятельности [5, 6].

Когнитивная недостаточность при шизофрении и других формах психопатологии может варьировать по своей нейропсихологической структуре, степени тяжести и динамике и в настоящее время остается недостаточно изученной.

Остается неизвестным, является ли когнитивный дефицит при шизофрении тотальным или затрагивает лишь отдельные домены (факторы) познавательной деятельности [7]. Решение этой проблемы могло бы пролить свет на патогенез когнитивных нарушений при шизофрении, однако в настоящее время не достигли консенсуса относительно механизмов развития когнитивных нарушений. Связаны ли они с одним механизмом (фактором), множеством систем или только с дефицитом перцепции [8]. Взаимосвязи между перцепцией и высшими когнитивными функциями остаются недостаточно изученными [9].

Современная диагностика наиболее тяжелых форм психопатологии — деменций и эндогенных психозов основана на трехсиндромной модели, в которой когнитивные расстройства рассматриваются в качестве ядерного элемента, определяющего уровень социального и профессионального функционирования [1, 10]. Представление об особом месте когнитивных нарушений в клинической картине шизофрении основывается на убедительных фактах: когнитивные нарушения регистрируются у 75–98% пациентов, возникают в дебюте заболевания и персистируют в течение всего периода болезни [10].

Несмотря на большое количество публикаций, нейрофизиологические механизмы нейрокогнитивного дефицита и его структура остаются недостаточно изученными. В литературе подчеркивается важность изучения в рамках нейрокогнитивного дефицита ограничений слухового и зрительного восприятия, снижения скорости реакции, активности информационных процессов, а также нарушений исполнительных функций [11].

Таким образом, проблема когнитивных дисфункций при психопатологических состояниях является одной из наиболее актуальных и значимых с медико-социальной точки зрения и привлекает в последнее десятилетие возрастающий интерес. Однако широко используемые в клинической психологии психометрические тесты предполагают возможность получения количественной оценки состояния определенных психических (когнитивных) функций, но плохо ориентированы на описание структуры дефекта. Высказывается точка зрения, согласно которой определению локализации дисфункций ЦНС при помощи нейрокогнитивных тестов должна пред-

шествовать попытка изучения природы повреждения самих информационных процессов [12].

Таким образом, нейропсихиатрическая практика нуждается в разработке доступных и более информативных объективных методов оценки нейропсихологического статуса пациентов, изучения механизмов развития когнитивного дефицита [13].

Целью настоящей работы явилось изучение скоростных и содержательных характеристик невербального слухового гнозиса у больных параноидной шизофренией, а также их системной роли в формировании когнитивной дефицитарности.

МЕТОДИКА

Были обследованы две группы испытуемых. Основная группа включала 40 пациентов, страдающих хронической параноидной шизофренией, контрольная группа состояла из 40 здоровых испытуемых. Средний возраст лиц основной группы составил 37.7 ± 3.3 лет, контрольной — 38.6 ± 3.7 лет. Средняя длительность заболевания составила 13.4 ± 4.1 г. В основной группе женщины составили 62.5%, мужчины — 37.5%.

Критерии включения в группу больных шизофренией и здоровых испытуемых представлены на рис. 1.

Методы исследования. Для изучения слухокогнитивных функций использовали: оригинальную нейропсихологическую методику предъявления чистых и зашумленных слуховых образов, психометрический метод исследования слухоречевой кратковременной и долговременной памяти.

Для психофизиологического изучения механизмов слухового восприятия невербальной информации разработана батарея слуховых тестов, состоящая из 10 чистых и 10 зашумленных слуховых образов (СО) (табл. 1). Ограниченная по времени (10 слуховых образов по 30 с) слухокогнитивная деятельность требовала от испытуемого напряжения активного внимания и оперативного мышления.

Исследование проводили под предлогом проверки слуха в экранированной комнате размером 4×4 м с хорошей вентиляцией и комфортным освещением. Инструкция и задача была понятна всем испытуемым, не требовала усвоения и выполнения сложных действий. Предлагали прослушать и опознать слуховые образы. Для усиления напряженности процесса прослушивания звуки предъявляли не изолированно, а представляли собой единую непрерывную серию общей длительностью 10 мин (20 слуховых образов по 30 с). Интервал между звуками составил 3 с. Для проведения исследования слуховые образы записывали на цифровом носителе и подавали на наушники

Возраст от 18 до 55 лет
Уровень образования среднее и высшее
Наличие диагноза в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10
Ремиссия
Не получавшие психотропной терапии не менее 2-х нед.
Отсутствие на момент обследования острой психотической симптоматики
Отсутствие выраженного интеллектуально-мнестического снижения
Отсутствие признаков нейролептического синдрома
Отсутствие полиморфной симптоматики
Отсутствие коморбидных расстройств
Правшество пациентов
Информационное добровольное согласие на участие в исследовании

Рис. 1. Критерии отбора испытуемых основной и контрольной группы.

при помощи персонального компьютера. Уровень звукового давления был комфортным — 80 дБ. При определении эффективности распознавания чистых и зашумленных СО учитывали количество правильно опознанных образов (P , %) и время принятия решения (T , с). Анализировали особенности поведения и содержательные характеристики отчетов испытуемых.

Полученные данные были обработаны с применением программы *Microsoft Office Excel 2007*, пакета статистических программ *SPSS Statistics 17.0*.

Достоверность полученных данных рассчитывали по критерию Стьюдента. Значимыми считали статистические различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты опознания чистых и зашумленных СО у больных шизофренией и здоровых испытуемых представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что почти все здоровые испытуемые успешно справлялись с постав-

Таблица 1. Слуховые образы для исследования слухового восприятия

№	Слуховой образ	№	Слуховой образ
1	Стрельба	11	Крик петуха
2	Шум работающего пропеллера вертолета	12	Бой курантов
3	Звонок телефона	13	Шум проезжающего поезда
4	Лай собаки и вой волка	14	Звук горного ручья
5	Плач ребенка	15	Звук двигателя самолета
6	Пение птиц	16	Звук сигнализации автомобиля
7	Шум города	17	Скрип двери
8	Шум дрели	18	Шум моря
9	Гроза	19	Звонок будильника
10	Звук двигателя автомобиля	20	Шум горного ручья

Таблица 2. Результаты опознания слуховых образов у больных шизофренией и здоровых испытуемых

Тип эксперимента	Здоровые		Больные шизофренией	
	<i>P</i>	<i>T</i>	<i>P</i>	<i>T</i>
Чистые СО	38 (95%)	4.2	54 (75%)	11.2
Зашумленные СО	32 (80%)	8.4	29 (40%)	24.3

Примечание: *P* – количество правильно опознанных образов, *T* – время принятия решения.

ленной когнитивной задачей в среднем за 4.2 с. Затруднения возникли в 5% случаев при опознании слухового образа “шум города”. При восприятии зашумленных СО здоровые не опознали 20% образов, а время опознания увеличилось ровно вдвое.

Результаты опознания у больных шизофренией были существенно ниже. Чистые СО опознали 75% испытуемых, однако время опознания было в 2.6 раза больше по сравнению со здоровыми испытуемыми.

При опознании зашумленных СО здоровые успешно справились с когнитивным заданием в 80% случаев. Однако время правильного опознания увеличено в 2 раза по сравнению с опознанием чистых слуховых образов.

Пациенты основной группы с заданием справились только в 40% случаев, а время опознания увеличено до 24.3 с, что превышает в 2.9 раза время опознания здоровыми испытуемыми.

Во 2-ой части исследования слуховые образы предъявляли с акустическими помехами – на фоне “белого” шума. Статистически значимые различия в основной и контрольной группах испытуемых составили: при малой степени разборчивости – ($p < 0.001$), при средней – ($p > 0.05$), при высокой – ($p < 0.05$).

При низкой степени разборчивости слуховых образов существенных отличий в результатах сравниваемых групп практически не было. Здоровые испытуемые правильно идентифицировали 80–89%, а больные с психопатологией – 50–59% всех маскированных слуховых образов ($p < 0.001$).

Для 3-й группы слуховых образов с высокой степенью разборчивости результаты больных были на 10% ниже по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0.05$).

Наибольший интерес представили результаты опознания 2-й группы слуховых образов, где степень разборчивости была средней. Если результат здоровых испытуемых в обоих случаях принимали за 95%, то результат больных при опознании слуховых образов – 100%. Различия в данном случае недостоверны ($p > 0.05$) (рис. 2).

Таким образом, в группе больных шизофренией уровень опознания СО по всем показателям оказался достоверно сниженным ($p < 0.05$) по сравнению с уровнем опознания в группе здоровых людей.

Изучение слухоречевой памяти. Исследование слухоречевой памяти проводилось по методике А.Р. Лурия на запоминание 10 слов [14]. В норме уже после третьего предъявления здоровые испытуемые обычно воспроизводят 8–10 слов.

Результаты исследования у здоровых испытуемых представлены в табл. 3.

Здоровые испытуемые после седьмого предъявления (через 1 ч) воспроизводили в среднем 8.6 ± 1.3 слова, что соответствует нормативным значениям. В 6% наблюдений испытуемые воспроизводили в среднем 5.8 ± 1.5 слов, что указывает на умеренное снижение у них мнестических функций.

В 5% случаев здоровые испытуемые называли не входившие в список “лишние” слова, однако их количество было гораздо меньше, чем у больных.

График снижения кривой отмечался лишь в 5% случаев. После третьего предъявления испытуемые повторяли в среднем 9 слов, затем постепенно называли все меньше и меньше количество слов, а к 6 предъявлению повторяли всего 5 слов. При этом долговременная память существенно не страдала. Зигзагообразный вид кривой встречался в 6% исследований.

Кривая формы “плато” зарегистрирована в 9% случаев. С каждым воспроизведением количество слов увеличивалось и к 3-ему предъявлению испытуемые называли уже 8–10 слов. Через час после исследования испытуемые повторяли в среднем 8 слов. Такой вид встречался в 69% случаев.

В целом уровень слухоречевой памяти у здоровых испытуемых был существенно выше, чем у больных шизофренией. Параметры кратковременной и долговременной видов памяти сохранялись в пределах нормативных значений.

Больные шизофренией в 24% случаев воспроизводили 3.3 ± 1.6 , т.е. существенно меньшее количество слов, чем здоровые испытуемые 5.7 ± 1.4 в 6% случаев.

В 10% случаев пациенты называли много “лишних”, не входящих в список слов. В целом у них отмечался средний уровень памяти — испытуемые запоминали от 3.4 ± 1.5 до 4.5 ± 1.7 слов после 5–6-го предъявления. Отмечалось снижение преимущественно долговременной памяти. В выборке здоровых испытуемых такой вид нарушения памяти встречался в 2 раза реже, что указывает на наличие у больных шизофренией явлений расторможенности и расстройства сознания.

У 22% пациентов и 5% здоровых людей на графике имеет место снижающийся вид кривой. У этой подгруппы испытуемых наблюдалось существенное снижение долговременной памяти, а также повышенная истощаемость, неуверенность и неустойчивость внимания.

Зигзагообразный вид кривой, характерный при неустойчивости, внимания, встречался в 23% наблюдений у больных шизофренией и в 6% исследований в контрольной группе. При этом ни кратковременная, ни долговременная виды па-

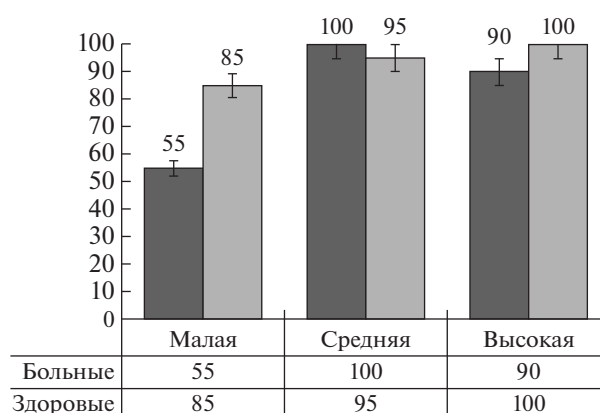


Рис. 2. Опознаваемость слуховых образов (СО) (в %) в условиях акустических помех.
По оси абсцисс — СО с малой, средней и высокой степенью помех.

мяти существенно не страдали. Уровень памяти в группе здоровых был выше, чем в выборке больных шизофренией.

Кривая формы “плато” при шизофрении была отмечена в 18% случаев и у 9% здоровых. Такая динамика запоминания наблюдается при эмоциональной вялости испытуемых, отсутствии заинтересованности в результате эксперимента. В этом случае страдает как кратковременная, так и долговременная память.

С каждым воспроизведением количество слов увеличивается и к третьему предъявлению пациенты называют уже 8–10 слов. Долговременная память не страдает. Через час после исследования испытуемые повторяли в среднем 8 слов. Такой вид встречался всего в 3% случаев у пациентов и у 69% здоровых испытуемых, что соответствует нормативным значениям слухоречевой памяти.

Таблица 3. Результаты исследования кратковременной и долговременной слухоречевой памяти у здоровых испытуемых

Количество предъявлений	Количество воспроизведенных слов
1	6.50 ± 0.75
2	7.50 ± 0.72
3	8.25 ± 1.06
4	9.63 ± 0.468
5	9.75 ± 0.375
6	9.75 ± 0.375
7	8.50 ± 0.875

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям когнитивные процессы: внимание, восприятие, память, мышление — относят к наиболее ранимой сфере высшей нервной деятельности. При этом, несмотря на значительное количество работ, нейрофизиологические механизмы дезинтеграции системной когнитивной деятельности мозга при шизофрении и других формах психопатологии остаются недостаточно изученными. Нейропсихологический анализ процессов восприятия невербальной информации, как высшей психической функции, в современной литературе изучается преимущественно относительно зрительной модальности. Проблема слухокогнитивной дефицитарности и психофизиологических механизмов ее обуславливающих, продолжает оставаться актуальной и малоизученной.

Слухокогнитивная недостаточность, как патогенетически сложное нарушение ВПФ, имеет гетерогенную природу, структура которой обусловлена совокупностью нарушений мозговой деятельности разного уровня. Учитывая данный аспект, нейропсихологический анализ, осуществляемый с позиций концепции А.Р. Лурия о трех ФБМ, представляется наиболее адекватным нейронаучным подходом в изучении нейрокогнитивного дефекта и соответствует целям и задачам данного исследования.

Системный нейропсихологический анализ, позволяет получить наиболее полную картину функционального статуса аудиокогнитивной невербальной подсистемы мозга, выделить в ее нейрофизиологической структуре наиболее слабые и чувствительные к когнитивной нагрузке дисфункциональные звенья (факторы). Понятие “фактор”, в контексте проводимого исследования, рассматривался как определенный вид аналитико-синтетической деятельности специфических зон мозга, который одновременно является составляющей частью психической деятельности человека.

В нейропсихологическом исследовании факторов когнитивного снижения учитывался принцип целостности высшей нервной деятельности, требующий корректной интерпретации полученных данных, поскольку предъявление когнитивной задачи, апеллирующей к перцептивной системе определенной модальности, практически всегда сопровождается актуализацией нескольких параллельно осуществляющихся видов психической деятельности — внимания, памяти, гнозиса, мотивационных установок, волевого регулирования.

С учетом луриевского принципа системной динамической организации функций, каждый вид психической деятельности имеет свою опору в морфо-функциональных системах мозга [14].

По результатам проведенного нами исследования дисфункциональное состояние I ФБМ проявлялось в снижении темповых характеристик перцептивных функций. Замедление скорости переработки звуковой невербальной информации, а также снижение качественных характеристик когнитивной деятельности в целом установлено у большинства испытуемых основной выборки, особенно на этапе ее инициации и при извлечении информации из систем хранения в памяти.

В соответствии с нейропсихологическими представлениями скорость восприятия информации правомерно рассматривать как параметр общей продуктивности, зависящей от функционального состояния подкорковых структур, имеющих отношение к общему энергетическому потенциалу мозга, который через деятельность лобной коры канализируется в нужный вид психической активности. Указанные нейродинамические факторы лежат в основе нарушений процессов слухового внимания, восприятия и идентификации слуховых образов, обусловлены функциональной дефицитарностью первого блока мозга, снижением уровня энергетического обеспечения психической деятельности [15].

Наряду с этим функциональная несостоятельность I ФБМ проявлялась в преобладании тормозных процессов, что отражалось в изменении фоновых составляющих психической активности человека, замедлении речемыслительной деятельности испытуемых.

Необходимо иметь в виду, что количественная оценка скоростных параметров восприятия слуховой невербальной информации вероятностно характеризует функциональное состояние различных мозговых систем. Известно, что скоростные параметры слухового восприятия реализуются совокупной деятельностью стволово-подкорковых и кортикальных отделов мозга. Они зависят от состояния нейромедиаторных систем, функционального состояния межцентральных связей и осцилляторных систем мозга.

Вторая составляющая когнитивной недостаточности проявлялась в нарушении идентификации семантического содержания слуховой невербальной информации, как программно-организованной функции, имеющей сложную нейропсихологическую интерпретацию. Адекватное восприятие СО предполагает способность оперативно реагировать на содержание воспринимаемых звуковых потоков, “считывать” семантику перцептивного образа. Реализация этих психофизиологических функций требует координации между задневисочными, теменно-затылочными и лобными зонами коры. Затруднения восприятия слуховой образной информации правомерно трактовать как компонент нарушения *акустиче-*

ского гнозиса, характеризующего сохранность височной коры.

Такие нарушения информационно-аналитической деятельности мозга расцениваются как дефицит симультанности и связываются со снижением функциональной роли правого полушария в когнитивных процессах. При этом наиболее отчетливо представлена дисфункция височно-теменно-затылочной ассоциативной области в этой гемисфере головного мозга [15]. Снижение слуховой памяти при идентификации СО также свидетельствует о функциональном снижении правого полушария.

Обобщение данных, касающихся второй составляющей нейрокогнитивного дефекта при шизофрении, указывает на особую выраженность нарушений, характерных для патологии теменных, теменно-затылочных, премоторных отделов, а также внеядерных отделов левой височной доли мозга. Речь идет о выраженном и распространенном поражении второго функционального блока мозга, в значительно большей степени затрагивающем включенные в него левополушарные структуры [15].

В этом контексте утрата способности симультанной холистической оценки смысла воспринимаемой информации является одним из ключевых составляющих формирования когнитивного дефицита.

Третья составляющая когнитивного снижения включает нарушение произвольной регуляции деятельности в таких ее звеньях, как построение адекватных задач и своим возможностям программ целенаправленного поведения, прогнозирование результата. У большинства больных шизофренией регистрировалось значительное число контаминаций, а в ряде случаев конфабуляций. У многих испытуемых наблюдались элементы негрубо выраженной акустико-мнестической афазии, проявлявшейся в затруднении вербализации воспринимаемой звуковой образной информации, что указывает на нарушение контроля деятельности, обусловленной нарушениями в работе префронтальных отделов мозга, относящихся к третьему функциональному блоку [15]. Снижение способности к вербализации воспринимаемых СО связано с дисфункцией речемышлительных левополушарных центров.

Таким образом, третий функциональный блок мозга, включающий лобные префронтальные отделы мозга, оказался у больных шизофренией функционально менее сохранным, чем первый и особенно второй, что соответствует данным литературы о гипофронтальности у больных шизофренией [15].

Наиболее выраженные нарушения слухо-когнитивной деятельности отмечались у больных шизофренией, когда одновременно регистриро-

вались проявления нарушений энергетического обеспечения активности и ее произвольной регуляции, т.е. функций второго и третьего функциональных блоков мозга. Структура когнитивного функционирования у таких испытуемых отличалась нарушением динамических параметров активности (замедленность, истощаемость). Сочетание таких признаков характерно для существенного снижения уровня активности глубинных структур, относящихся к первому функциональному блоку мозга [15].

Комплексная оценка качества восприятия слуховой невербальной информации и связанных с ней процессов снижения мнестических функций свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс широкой зоны левого полушария мозга в той части его структурно-функциональных составляющих, во второй функциональный блок мозга. На это указывают и нарушения акустического неречевого гнозиса, который характеризуется дефицитностью всех его составляющих [15].

При увеличении объема когнитивного задания, — переходе к восприятию более сложных СО, — возникали затруднения в переключении с одного звукового сюжета на другой. Следовательно, в нарушении акустического гнозиса доминируют нейродинамические причины, а не первичные расстройства перцепции. На этом основании сделан вывод об относительной сохранности функций ядерных структур височной области правого полушария мозга [15].

Таким образом, проведенный нами нейропсихологический системный анализ когнитивных нарушений, показывает, что структура нейрокогнитивного синдрома при шизофрении носит многофакторный характер [16], в его формирование включены все три ФБМ, что создает существенные потенциальные трудности его рациональной терапии (рис. 3).

Наибольшие нарушения многие авторы отмечают в сфере скоростных параметров обработки информации [17–19]. Снижение скорости обработки информации определяется у 94% больных шизофренией по сравнению с 7% у здоровых испытуемых [20].

Адекватное по скоростным и качественным характеристикам восприятие слуховой информации является важным условием, определяющим структуру целостного представления об окружающей среде и принятие решения. Формирование ответа на поставленную задачу — одна из высших психических функций человека, нарушение которой является важной составляющей нейрокогнитивного дефицита и во многом обуславливает снижение качества жизни, частичную или полную утрату трудоспособности и социальную дезадаптацию больных [21].



Рис. 3. Структура когнитивного дефекта.

В структуре нейрокогнитивного процесса восприятия и интеграции слуховых образов выделяют следующие компоненты: слуховое внимание, ранняя сенсомоторная обработка и первичная оценка слуховой информации, обработка слухового впечатления на уровне ассоциативной памяти, первичная дифференциация информационного потока, сравнение воспринимаемого СО с хранящимися в долговременной памяти известными слуховыми образами, их первичное распознавание, мыслительная обработка стимула в течение восприятия, перевод СО в кратковременную рабочую память, обновление содержания образа, принятие решения.

У испытуемых основной выборки практически на каждом этапе обработки слуховой информации наблюдается дефицитарность. Нарушения любого компонента слухового восприятия неизбежно приводит к нарушению когнитивного функционирования [21].

Согласно данным литературы в головном мозге больных, страдающих нарушением когнитивных функций, описывается около 50 зон, в которых выявлена редукция мозговой ткани. Наиболее часто [22] изменения обнаруживаются в левой средней височной извилине, левой нижней лобной извилине, правой верхней височной извилине, левой парагиппокампальной извилине и подкорковых структурах — т.е. именно в тех мозговых образованиях, которые имеют отношение к ко-

гнитивному функционированию [23]. Существенные нейроструктурные аномалии у больных с психопатологическими расстройствами установлены в колоне мозолистого тела и в крючковидном пучке левого полушария [24].

Одной из возможных причин межцентральной дезинтеграции является нарушение миелинизации аксонов. В результате этого происходит снижение числа и мощности потоков нервных импульсов, объема передаваемой информации и замедление скорости передачи воспринимаемой информации вследствие “потерь” через “незащищенную” мембрану. При этом разобщение различных отделов головного мозга является не просто недостатком связи, а искажением функционального взаимодействия между ними, снижением темповых и качественных характеристик работы мозга [22].

Таким образом, нарушение слухового невербального восприятия обусловлено вовлечением большого числа мозговых структур как корковых, так и подкорковых и носит генерализованный характер. У данной категории пациентов отмечается общий для всех радикал снижения регуляторных и активационных аспектов психической деятельности. Следовательно, больные с психопатологическими расстройствами остаются без “фундамента” когнитивных функций [25–27].

Исходя из положения, что существенным патогенетическим фактором развития когнитивно-

го дефекта являются функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга, а также замедление процессов восприятия и интеграции слуховой информации, эти патогенетические компоненты необходимо учитывать при проведении когнитивной реабилитационной работы с данной категорией больных. Подобные нейрокогнитивные расстройства широко представлены в общей популяции, однако в силу недостаточной информированности практических врачей, они ускользают из поля правильной диагностики и лечения.

В связи с этим реабилитационная тактика требует определенного “дозирования” слуховой образной информации, поскольку “сверхстимуляция” может привести к срыву и обострению психотических расстройств. Считается целесообразным восстановление когнитивного функционирования стимулировать за счет сохранных функций [22].

Такой подход требует тонкой когнитивной диагностики и разработки персонифицированных реабилитационных программ. Проведение нейропсихологической реабилитации и тренинга регулирующих когнитивных функций необходимо ориентировать на развитие или “шунтирования” дефектной функции в целях уменьшения ее негативных влияний на повседневную жизнь пациента.

Разработанная нами оригинальная “Методика слуховых образов” показала свою валидность при тестировании слухо-конструктивных, слухо-пространственных и психомоторных, исполнительских функций в слухо-когнитивном функционировании.

Определение скоростных параметров восприятия невербальной информации может применяться для изучения функционального состояния слуховой невербальной функциональной подсистемы мозга, а также в качестве дополнительного ЭЭГ-сценария при проведении скрининговых исследований в целях объективизации когнитивного дефицита при широком спектре психопатологических расстройствах.

ВЫВОДЫ

1. Снижение скорости восприятия и нарушение интеграции слуховой невербальной информации у больных шизофренией правомерно рассматривать в качестве патофизиологического механизма и основы нарушения когнитивного контроля.

2. Негативная динамика слухокогнитивного функционирования, — базового когнитивного домена познавательной системы, — может служить диагностическим критерием приближающегося рецидива шизофрении.

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 педиатрического медицинского 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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 448 с.
2. Лебедева Г.Г., Исаева Е.Р. Профили когнитивного дефицита при параноидной шизофрении и шизотипическом расстройстве // Клиническая и специальная психология. 2017. Т. 6. № 1. С. 79.
3. Пешкова В.Е. Мозг и психика. Теория системного подхода в психологии. М.: Берлин: Директ-Медиа, 2015. С. 498.
4. Строгова С.Е., Сергиенко А.А., Зверева Н.В. Когнитивный дефект при расстройствах шизофренического круга у детей и подростков: психометрический и нейропсихологический подходы к оценке когнитивных нарушений // Клиническая и специальная психология. 2016. Т. 5. № 1. С. 6.
5. Табеева Г.Р. Когнитивные расстройства при депрессии и новые мишени терапии // Неврология и психиатрия. Эффективная фармакотерапия. 2018. № 3. С. 28.
6. Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 2. С. 107.
7. Чередникова Т.В. Структура и механизмы нарушений мышления при шизофрении и экзогенно-органических заболеваниях головного мозга с позиций информационной теории психики / Дис. докт. психол. наук. Санкт-Петербург, 2015. С. 263.
8. Бельская К.А., Лытаев С.А., Кипятков Н.Ю. Психологические особенности слухокогнитивного дефекта при психопатологии // Педиатр. 2014. Т. 5. № 1. С. 37.
9. Dickinson D., Iannone V.N., Wilk C.M., Gold J.M. General and specific cognitive deficits in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2004. V. 55. № 8. P. 826.

10. Orellana G., Slachevsky A. Executive Functioning in Schizophrenia // *Front. Psychiatry*. 2013. V. 4. № 35. P. 35.
11. Дорофейкова М.В. Структура и факторы развития когнитивных расстройств у больных шизофренией / Автореферат ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2017. 22 с.
12. Keefe R.S.E., Davis V.G., Atkins A.S. et al. Validation of a computerized test of Functional Capacity // *Schizophr. Res.* 2016. V. 175. № 1–3. P. 90.
13. Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Лепилкина Т.А. и др. Когнитивная дисфункция как элемент фармакологически ориентированной модели шизофрении // *Психиатрия*. 2013. № 3(59). С. 5.
14. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2008. 624 с.
15. Корсакова Н.К., Рощина И.Ф. Нейропсихологический подход к исследованию нормального и патологического старения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009. № 3–4. С. 4.
16. Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A., Rabinowitz J. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. V. 62. № 12. P. 1297.
17. Lytaev S., Shostak V. Collective and Personal Resilience of the Military Experts in Extreme Conditions / *Psychometric Testing in Armed Forces* // Eds. Kaur G., Awasthy S., Mandal M. Delhi. Pentagon Press, 2012. P. 210.
18. Муравьева С.В., Моисеенко Г.А., Пронин С.В. и др. Исследование зрительных когнитивных нарушений при шизофрении на ранних стадиях заболевания и их коррекция при помощи интерактивных виртуальных сред // *Физиология человека*. 2017. Т. 43. № 6. С. 24.
Muraveva S.V., Moiseenko G.A., Pronin S.V. et al. Analysis of visual cognitive impairments in schizophrenia at the early stages of the disease and their correction by interactive virtual environment // *Human Physiology*. 2017. V. 43. № 6. P. 625.
19. Belskaya K.A., Lytaev S.A. Algorithm for assessing images perception and verbal information / *Advances in Intelligent Systems and Computing*. Springer, 2021. V. 1201. P. 30.
20. Копейкина Е.А., Хороших В.В., Александров А.Ю., Иванова В.Ю. Влияние неосознаваемого восприятия звуковых стимулов на параметры вызванных потенциалов // *Физиология человека*. 2015. Т. 41. № 3. С. 19.
Kopeikina E.A., Choroshich V.V., Aleksandrov A.Y., Ivanova V.Y. Effects of Unconscious Perception of Acoustic Stimuli on Event-Related Potential Parameters // *Human Physiology*. 2015. V. 41. № 3. P. 242.
21. Zaytseva Y., Garakh Z., Novototsky-Vlasov V. et al. EEG coherence in a mental arithmetic task performance in first episode schizophrenia and schizoaffective disorder // *Clin. Neurophysiol.* 2018. V. 129. № 11. P. 2315.
22. Шмуклер А.Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010. № 3. С. 86.
23. Карякина М.В., Шмуклер А.Б. Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2020. № 1. С. 45.
24. Лебедева И.С., Карелин С.А., Ахадов Т.А. и др. Микроструктурные аномалии мозолистого тела и крючковидного пучка и процессы обработки слуховой информации у больных юношеской приступообразной шизофренией // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 4. С. 27.
Lebedeva I.S., Karelin S.A., Ahadov T. An. et al. Microstructural abnormalities of the corpus callosum and fasciculus uncinatus and auditory information processing in patients with juvenile paroxysmal schizophrenia // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 4. P. 371.
25. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Медведева Т.И. и др. Особенности спектральных параметров ЭЭГ у больных депрессией с разной эффективностью принятия решения // *Физиология человека*. 2018. Т. 44. № 6. С. 27.
Iznak A.F., Iznak E.V., Medvedeva T.I. et al. Features of EEG spectral parameters in depressive patients with different efficiencies of decision-making // *Human Physiology*. 2018. V. 44. № 6. P. 627.
26. Lytaev S.A., Belskaya K.A. Integration and Disintegration of Auditory Images Perception // *Lecture Notes in Computer Science*. 2015. V. 9183. P. 470.
27. Александров М.В., Улитин А.Ю., Иванов Л.Б. и др. Общая электроэнцефалография. СПб.: Стратегия будущего, 2017. 118 с.

Neuropsychological Analysis of Cognitive Deficits in Schizophrenia

K. A. Belskaya^{a, *}, S. A. Lytaev^{a, b}

^aSt. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

^bSt. Petersburg Federal Research Center of the RAS, St. Petersburg, Russia

*E-mail: belskaya.k.a@gmail.com

Neuropsychological factors underlying the impairment of the systemic activity of the brain and the formation of hearing-cognitive deficit in patients with schizophrenia were investigated. A comparative analysis of the results of a comprehensive psychophysiological study of hearing-cognitive functions in persons suffering from schizophrenia and healthy persons has been carried out. The original method of presenting clean and noisy auditory images as a cognitive load was used. The quantitative (speed) and qualitative (semantic) parameters of auditory non-verbal perception, as well as indicators of the state of auditory-speech memory, are deter-

mined. The theoretical neuropsychological factor analysis of neurocognitive deficit was the concept of A.R. Luria on the three functional blocks of the brain (FBB) and factor analysis as systemic principles of the organization of the cognitive activity of the brain. Systemic disorders of cognitive functioning, affecting all three FBB, were determined. For the first time, significant quantitative and qualitative components of the auditory-cognitive deficit were revealed in the form of a 2.6–2.9-times decrease in the rate of perception of auditory non-verbal information, a 2.5-times decrease in the substantive efficiency of auditory perceptual activity, and a variable deterioration of auditory-speech memory. From the standpoint of factor analysis these data are discussed as a set of neuropsychological factors underlying the “negative” symptomatology.

Keywords: psychopathological disorders, cognitive deficit, speed of mental processes, auditory images, factor analysis.

УДК 612.821

ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУ НЕЙРОННЫМИ СЕТЯМИ НЕОБХОДИМО ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЫ МОЗГА

© 2022 г. Л. Б. Окнина¹, *, Е. Л. Машеров², О. С. Зайцев², Е. В. Александрова²

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

²ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
имени академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва, Россия

*E-mail: leliia@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.03.2021 г.

После доработки 29.05.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) может вести к одной из форм нарушения сознания, среди которых особый интерес вызывают синдром ареактивного бодрствования (*UWS*) и состояние минимального сознания (*MCS*). Целью данного исследования было проанализировать функциональные связи при прослушивании звуков у пациентов с ЧМТ. Были зарегистрированы потенциалы, связанные с событиями у 20 пациентов с ЧМТ и 20 здоровых испытуемых. При регистрации использовали *oddball*, состоящую из стандартных и девиантных тонов. Функциональные связи вычислялись по методу Грейнджера. Применение дискриминантного анализа к оценке значений функциональных связей позволило улучшить разделение пациентов с *UWS* и *MCS*. Наиболее значимыми являются функциональные связи между правой теменной и левой теменной областями, и функциональные связи между левой теменной и правой лобной областями. В меньшей степени на точность разделения оказывают влияние значения функциональных связей внутри правой лобной области, а также ее связи с левой лобной областью. Полученные данные позволяют предположить, что одним из ключевых условий для восстановления сознания является сохранность способности переключать активность между функциональными сетями, обеспечивающими произвольное и непроизвольное внимание.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, функциональные связи, восстановление сознания.

DOI: 10.31857/S013116462201012X

Сознание включает в себя два основных компонента — пробуждение (*arousal*), которое связывают с активностью кортико-таламо-субкортикальной мозговой сети и корково-стволовым взаимодействием, и осознание (*awareness*), обеспечиваемое взаимодействием отделов коры [1, 2]. Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) может вести к одной из форм нарушения сознания, среди которых особый интерес и трудности дифференцировки представляют синдром ареактивного бодрствования (*unresponsive wakefulness state (UWS)*) и состояние минимального сознания (*minimally conscious state (MCS)*). *UWS* характеризуется пробуждением пациента при отсутствии других признаков сознания. У пациентов в *MCS* появляются эмоциональные реакции и неустойчивые попытки выполнения отдельных инструкций [3–5].

В настоящее время активно развиваются методы выявления нейрофизиологических механиз-

мов, обеспечивающих формирование бессознательных состояний при травме мозга [6]. Прежде всего, это оценка функциональных сетей мозга, которые хотя и выявляются методами математического и статистического анализа, имеют под собой анатомический базис. В состав функциональных сетей входят функциональные центры и функциональные связи, обеспечивающие взаимодействие между центрами [7].

Среди когнитивных функций, характерных для ясного сознания, одно из основных мест занимает внимание. В его реализации участвуют нейроны верхних бугров четверохолмия в среднем мозге, ядер подушки в таламусе [8] и кора больших полушарий [9, 10].

Выделяют две глобальные нейронные сети внимания [11]. Одна сеть включает интрапариетальную борозду (*intraparietal sulcus, IPS*), верх-

нюю теменную долю (*superior parietal lobule, SPL*) и области (*frontal eye field, FEF*), включающие в себя часть средней лобной извилины (*middle frontal gyrus, MFG*) и прецентральной извилины (*precentral gyrus, PG*). То есть эта сеть имеет в своем составе лобную и теменную части. Также имеются указания на вовлечение в эту сеть зрительной коры. Отмеченные структуры образуют дорзальную, или фронто-париетальную систему когнитивного контроля (*DAT*), обеспечивающую произвольный, целенаправленный контроль к стимулам определенного типа и обеспечивающую адекватную реакцию на этот стимул, так называемый *top-down*, или нисходящий контроль.

Вторая сеть включает височно-теменное переключение (*temporoparietal junction, TPJ*), куда входит нижняя теменная доля (*intraparietal lobule, IPL*) и верхняя височная извилина (*superior temporalis gyrus, STG*), и нижняя лобная кора (*inferior frontal cortex, IFC*), включающая часть нижней лобной извилины (*inferior frontal gyrus, IFG*) и средней лобной извилины (*middle frontal gyrus, MFG*). Это вентральная система контроля (*VAT*), которая имеет правостороннюю латерализацию и обеспечивает непроизвольное внимание, так называемый *bottom-up reorienting*, или восходящий контроль [12, 13]. *VAT* доминирует, когда человек не концентрируется на окружающей обстановке. По мере вовлечения человека в выполнение задания усиливается активность *DAT* [14, 15].

Во взаимодействии структур *DAT* участвует верхний продольный пучок (*superior longitudinal fasciculus, SLF*), обеспечивающий связь между лобной, теменной и затылочной частями системы [16]. В связи между задней теменной и соседней передней теменной долями с латеральной лобной корой также участвует крючковидный пучок (*uncinate fasciculus, UF*) [17].

Традиционно для исследования внимания используют потенциалы, связанные с событиями (ПСС), регистрируемые с использованием *oddball* парадигмы [18], суть которой сводится к регистрации ответов на стимулы, которые выделяются по одному или нескольким параметрам от стандартных стимулов. В мета-анализе [19] показано, что активация *VAT* в большей степени связана с необычностью стимула, вне зависимости от его модальности. *VAT* важна для динамической оценки стимулов и выявления их изменений. При этом лобные отделы *DAT* ассоциированы с нисходящим контролем, тогда как другие области *DAT* вместе с *VAT* вовлечены в оценку окружающей обстановки и оценку стандартных стимулов. Кроме того, за пределами двух данных систем в сенсорную оценку стимулов вовлечены подкорковые структуры, включая скорлупу, таламус и другие области, связанные с активацией подкорковых структур и ствола мозга.

Обе системы внимания находятся в постоянной динамической зависимости друг от друга [20]. Способность систем активироваться как одновременно, так и реципрокно обеспечивается активностью нижней и средней лобной извилины [21]. При этом до сих пор нет достаточных данных, в какой структуре происходит переключение активности двух систем. В отношении зрительной модальности участие в переключении систем отводится передней островковой области (*anterior insula*) и нижней лобной извилине (*inferior frontal gyrus, IFG*) [22].

Также стоит отметить, что ни одна функциональная сеть мозга не является стабильной. В каждый момент времени отмечается разная активность одной или нескольких доминирующих при данной активности функциональных сетей [23].

В качестве базовой гипотезы в данном исследовании было взято предположение, что у пациентов с разной степенью сохранности когнитивных функций в ответ на стандартный и девиантный тон будет выявляться разная степень активности лобных и теменных отделов мозга, входящих в вентральную и дорзальную систему внимания. Кроме того, структуры, входящие в систему внимания, частично перекрываются с нейронной сетью пассивной работы мозга, или *default mode network (DMN)* [14], которая наиболее активна во время покоя (*resting state*). Активность данной сети в покое является одним из необходимых условий включения процессов последующей активации непроизвольного внимания [24]. При этом необходимо учитывать, что сеть *DMN* состоит из нескольких подсетей, среди которых выделяют лобную и теменно-затылочную-височную подсистемы [25]. Также необходимо учитывать, что использование слуховых стимулов должно вызывать активацию височной нейронной сети, участвующей в слуховом восприятии и разрушение которой является критичным для восстановления сознания у пациентов с *UWS* и *MCS* [26, 27].

Целью данного исследования было проанализировать особенности функциональных связей, предположительно входящих в состав нейронных систем, активирующихся при слуховом восприятии у пациентов с ТЧМТ и нарушенным сознанием. В последние несколько лет оценку функциональных сетей начали проводить на основе анализа биопотенциалов мозга [28]. Кроме того, стал возможен пересчет функциональных связей на предположительно сохраненные тракты мозга [29]. В настоящей работе для вычисления функциональных связей был использован метод Грейнджера [30]. Полученные значения функциональных связей на основе методов статистического анализа позволили выявить особенности восприятия слуховых стимулов у пациентов с *UWS* и *MCS*.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Пациент	Пол	Дней после ТЧМТ	Возраст	Уровень сознания	Тип нарушения сознания
1	М	55	31	<i>UWS</i>	3
2	М	232	17	<i>UWS</i>	X
3	М	72	18	<i>UWS</i>	3
4	М	839	34	<i>UWS</i>	X
5	М	32	49	<i>UWS</i>	3
6	М	85	36	<i>UWS</i>	3
7	М	63	62	<i>UWS</i>	3
8	М	2829	30	<i>UWS</i>	X
9	М	271	32	<i>UWS</i>	X
10	М	1634	31	<i>MCS</i>	X
11	Ж	665	35	<i>MCS</i>	X
12	М	27	19	<i>MCS</i>	3
13	М	316	24	<i>MCS</i>	X
14	М	25	27	<i>MCS</i>	3
15	Ж	45	34	<i>MCS</i>	3
16	М	80	26	<i>MCS</i>	3
17	М	504	36	<i>MCS</i>	X
18	М	361	23	<i>MCS</i>	X
19	М	627	42	<i>MCS</i>	X
20	М	620	56	<i>MCS</i>	X

Примечание: 3 – затяжное нарушение сознания, X – хроническое нарушение сознания.

МЕТОДИКА

В исследование включили 20 пациентов (18 мужчин, 2 женщины) с ТЧМТ и нарушением сознания. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты имели затяжное (менее 6 мес.) или хроническое (более 6 мес.) нарушение сознания [31]. В работу включены данные исследования при поступлении в стационар, до проведения медикаментозного лечения и реабилитационных мероприятий.

В состоянии *UWS* было 9 пациентов (5 – с затяжным и 4 – с хроническим). С *MCS* было 11 пациентов (4 – с затяжным и 7 – с хроническим).

В дальнейшем у всех пациентов с *UWS*, 2 пациентов с затяжным *MCS* и у 2 с хроническим *MCS* отмечены позитивные клинические изменения, но без выхода в ясное сознание. Положительные клинические изменения включали расширение двигательных возможностей, более устойчивую фиксацию взора и слежения за объектами, появление отдельных эмоциональных реакций, а также наличие клинических признаков понимания речи в виде попыток выполнения простых ин-

струкций (открытие/закрывание глаз, простые движения конечностями), и попыток произнесения звуков (речи).

Контрольная группа состояла из 20 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст 41 год). Все они были правшами, не имели в анамнезе неврологических, психиатрических заболеваний и ЧМТ.

Регистрацию биопотенциалов проводили на оборудовании фирмы Нейроботикс (Россия) от 32 электродов, расположенных по схеме 10–20% с дополнительными электродами. Регистрацию проводили относительно ушных электродов, используя цифровое объединение. Импеданс был менее 5 кОм, частота пропускания от 0.1 до 70 Гц, использовали аналого-цифровое преобразование с точностью 16 бит, частота опроса составляла 1024 Гц, применяли режекторный фильтр 50 Гц.

Регистрация потенциалов, связанных с событием (ПСС) осуществляли с использованием методики *oddball paradigm*. Учитывая состояние пациентов и их быструю утомляемость, всего предъявляли 100 звуков. Стандартный тон был интенсивностью 76 дБ частотой 800 Гц и длительностью 80 мс. Девиантный тон – интенсивностью

76 дБ, частотой 400 Гц, длительностью 80 мс. Стандартных тонов было 80%, целевых — 20%. Звуки подавались через наушники бинаурально в псевдослучайном порядке. Последовательность предъявлялась пассивно, без какой-либо инструкции.

Анализ данных. Биопотенциалы обрабатывали в программе “*Brainstorm*” [32]. К анализу принимали безартефактные участки записи. Перед анализом проводили фильтрацию 2–40 Гц.

Эпоха усреднения ПСС включала 100 мс предстимульного интервала и 1000 мс после стимула. Анализировали ответы на оба тона. Вычисляли усредненные ПСС (*GrandMean*) для пациентов с затяжным и хроническим *UWS* и с затяжным и хроническим *MCS*.

Функциональные связи вычисляли по методу Грейнджера [30]. Метод представляет собой меру линейной зависимости, которая проверяет, можно ли уменьшить дисперсию ошибки для линейной авторегрессионной модели оценки сигнала *A* при добавлении в модель данных другого сигнала *B*. Если данное утверждение верно, то сигнал *B*, согласно Грейнджеру, оказывает причинное влияние на сигнал *A*, т.е. независимая информация о прошлом *B* улучшает предсказание *A* по сравнению с ситуацией, когда известно только прошлое *A*. Мера причинности по Грейнджеру имеет положительные значения, когда есть причинно-следственная связь и равна нулю, если такой связи нет.

В работе использовали линейную авторегрессионную модель 10 порядка, т.е. сравнивали оценки вида $y_t = a_1 y_{t-1} + \dots + a_{10} y_{t-10}$ и $y_t = a_1 y_{t-1} + \dots + a_{10} y_{t-10} + b_1 z_{t-1} + \dots + b_{10} z_{t-10}$, где y — значения сигнала для величины, влияние на которую другой переменной исследуется, z — значения сигнала для предполагаемой причины, t — отсчет времени, a_i, b_i — параметры модели. Оценку показателя причинности, нормированную от 0 до 1, вычисляли, исходя из среднеквадратичных ошибок этих моделей.

Использовали модель с порядком 10. Порядок, равный 10, выбран исходя из литературных данных, и позволяет учесть наличие до 5 периодических процессов в сигнале и при частоте опроса 1024 позволяет учитывать процессы передачи сигнала с задержкой порядка 10 мс. Функциональные связи вычисляли между всеми возможными парами регистрирующих электродов. Для расчета использовали отрезок времени от 0 до 1000 мс от подачи стимула.

Полученные значения функциональных связей пересчитывали на анатомические тракты мозга, которые соединяют области мозга, находящиеся под регистрирующими электродами. Для корректного решения задачи все тракты мозга разбиваются на определенные кластеры, учи-

тывающие проекцию трактов, активные во время выполнения задания зоны мозга, а также имеющие порог активации выше вычисленного на основе значений функциональных связей. При пересчете использовали модель, включающую в себя 130 трактов [29]. Пороговое значение визуализации было выбрано среди рекомендованных, при котором выявлялись наиболее выраженные отличия у пациентов разных групп наблюдений.

Статистический анализ. Для выявления временных интервалов, на которых ответы на стандартный и девиантный тон отличаются, проводили сравнение ПСС по каждому отсчету с использованием теста Стьюдента.

При анализе функциональных связей для выявления отличий между пациентами с разной степенью нарушения сознания использовали непараметрический тест Краскела–Уоллиса.

Для разделения пациентов с разными формами нарушения сознания использовали дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ПСС у здоровых испытуемых. Были выделены 4 группы электродов, на которых отличия ответов на стандартный и девиантный тоны были максимальны. Это левая лобная группа *Fs*: $F_3, F_7, T_7, FC_3, FT_7, Fp_1$; правая лобная группа *Fd*: $F_4, F_8, T_8, FC_4, FT_7, Fp_2$; левая теменная группа *Ps*: $P_3, O_1, P_7, CP_3, TP_7$; и правая теменная группа *Pd*: $P_4, O_2, P_8, CP_4, TP_8$.

На рис. 1 показаны ПСС в лобных и теменных (F_3, F_4, P_3, P_4) отведениях. Серым цветом выделены временные интервалы, на которых отличия ПСС в ответ на стандартный и девиантный тон достигают статистической значимости ($p < 0.05$). Для левой лобной области *Fs*: 55–215, 575–580, 688–697 мс, правой лобной области *Fd*: 155–206, 674–678, 689–694 мс, левой теменной области *Ps*: 183–194, 647–661, 743–761 мс, правой теменной области *Pd*: 187–196, 408–411, 512–518, 652–673, 753–757 мс.

Максимальная амплитуда ответа на пиковых латентностях N200 и P300 отмечается в правой лобной области.

Связанные со ПСС функциональные связи были визуализированы после пересчета на предположительно активные тракты. Полученная трехмерная модель предполагает активность кортико-спинальных трактов; трактов, связывающих височную и теменную область и переднего продольного пучка. При этом в ответ на стандартный тон более отчетливо выделяются тракты в левом полушарии, тогда как в ответ на девиантный тон — справа.

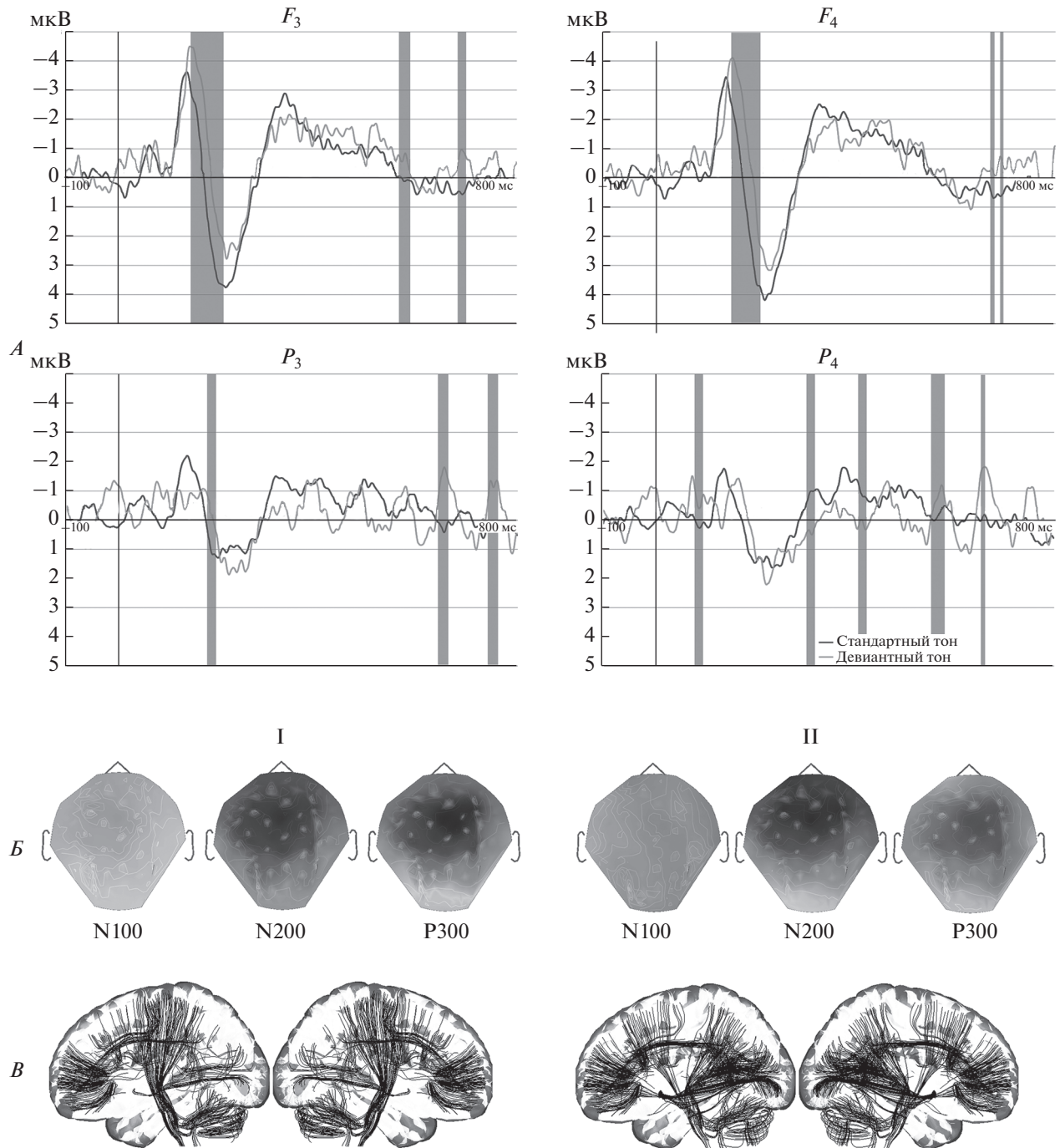


Рис. 1. ПСС у здоровых испытуемых (*GrandMean* $n = 20$).

A – ПСС в ответ на стандартный и девиантный тон в лобных и теменных отведениях, серым цветом выделены области, где отличия значимые ($p < 0.05$). *Б* – амплитудные топограммы на пиковых латентностях компонентов N100, N200 и P300. *В* – визуализация функциональных связей через реконструированные предположительно активные тракты мозга в ответ на I – стандартный и II – девиантный тон.

Анализ ПСС у пациентов с ЧМТ. У пациентов с ЧМТ отчетливо выделялся только компонент, эквивалентный N200, который лучше всего визуализировался в левой лобной области в ответ на стандартный тон у пациентов с хроническим MCS, и, в меньшей степени, у пациентов с UWS.

На рис. 2 показаны ПСС у пациентов с нарушением сознания. Выделены временные интервалы, где отличия на стандартный и девиантный тон достигали статистической значимости ($p < 0.05$). У пациентов с длительным UWS значимые отличия выявляются на интервалах в левой

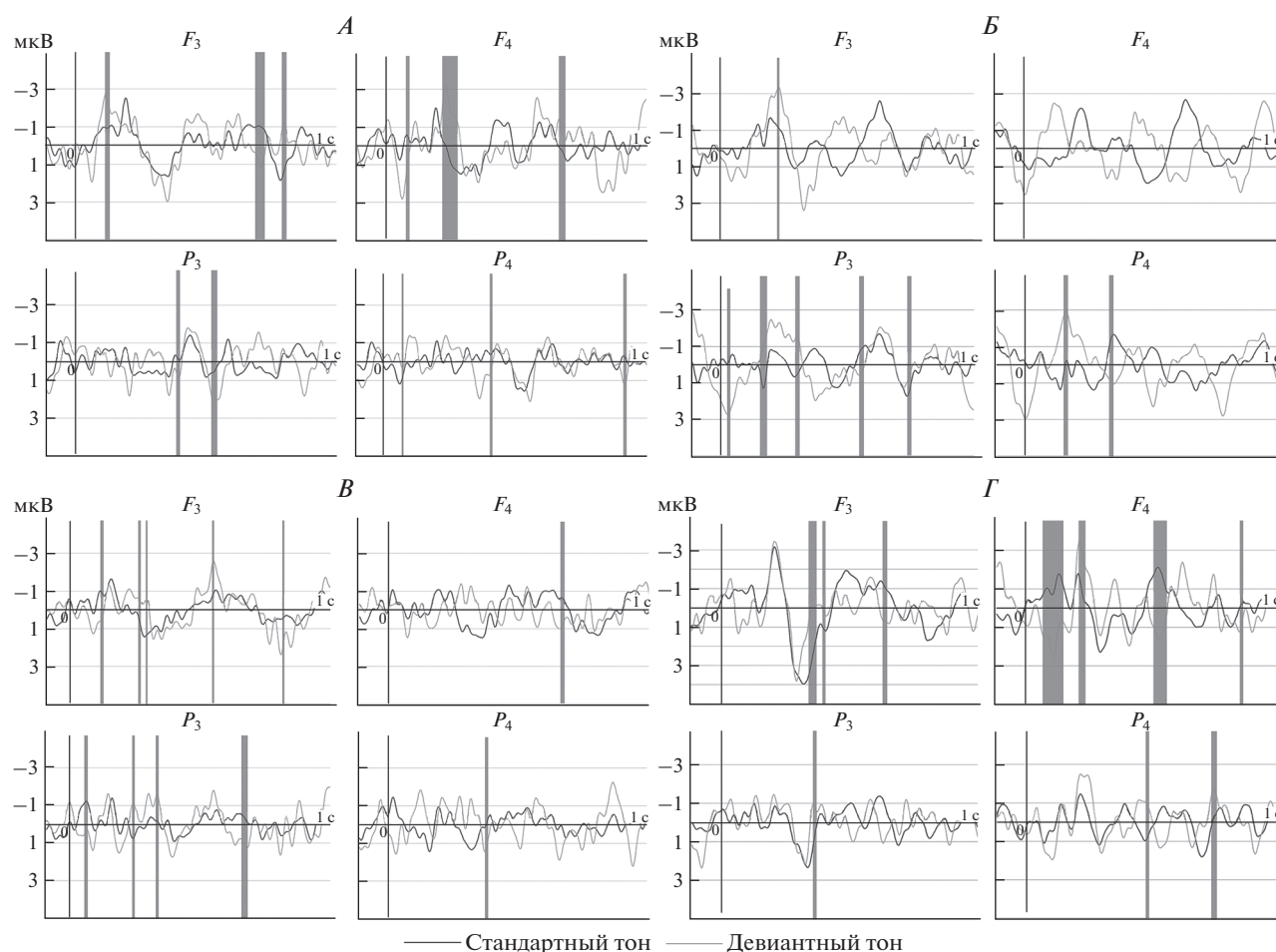


Рис. 2. Усредненные по группам наблюдений (*GrandMean*) ПСС в ответ на стандартный и девиантный тон. А — у пациентов в затяжном *UWS* ($n = 5$), Б — хроническим *UWS* ($n = 4$), В — затяжным *MCS* ($n = 4$), Г — хроническим *MCS* ($n = 7$). Показаны лобные (F_3 , F_4) и теменные (P_3 , P_4) отведения. Серым цветом выделены области, где отличия на стандартный и девиантный тон значимые ($p < 0.05$).

лобной области F_s : 120–136, 684–728, 792–816 мс, правой лобной области F_d : 84–96, 224–288, 668–684, 704–712 мс, левой теменной области P_s : 388–400, 528–540 мс, правой теменной области P_d : 60–72, 398–412, 904–916 мс. То есть, хотя отличия и есть, они в большей степени характерны для правой лобной области, для интервала компонента N200. У пациентов с хроническим *UWS* значимые отличия в ответ на стандартный и целевой тон для F_s : 246–250 мс, P_s : 32–44, 172–184, 304–312, 552–568, 748–756 мс, P_d : 174–172, 328–352 мс, т.е. выявленные отличия носят хаотический характер и в большей степени затрагивают левую теменную область. У пациентов с затяжным *MCS* отличия между ответами на стандартный и девиантный тон отмечаются для F_s : 100–110, 248–252, 266–270, 510–520, 792–800 мс, F_d : 660–672 мс, P_s : 46–64, 224–244, 308–328, 640–652 мс, P_d : 368–378 мс. То есть выявленные отличия в большей степени затрагивают левую лобно-теменную область. У пациентов с длительным *MCS*

значимые отличия выявляются для F_s : 332–364, 388–396, 608–620 мс, F_d : 76–140, 212–222, 484–532, 804–816 мс, P_s : 344–360 мс, P_d : 448–456, 696–708 мс, т.е. отличия выявляются в большей степени в правой лобной области.

Анализ функциональных связей. При количественном анализе были оценены функциональные связи между всеми возможными сочетаниями пар электродов — 992 пары. Все значения функциональных связей у пациентов с нарушением сознания выше таковых у здоровых испытуемых ($p < 0.001$). При этом не было выявлено значимых отличий значений функциональных связей у пациентов с разной формой и длительностью нарушения сознания (рис. 3). Это позволило предположить, что для уровня нарушения сознания будет важно не только абсолютное значение функциональных связей, но и разные сочетания функциональных связей. Для проверки данного предположения были проанализирова-

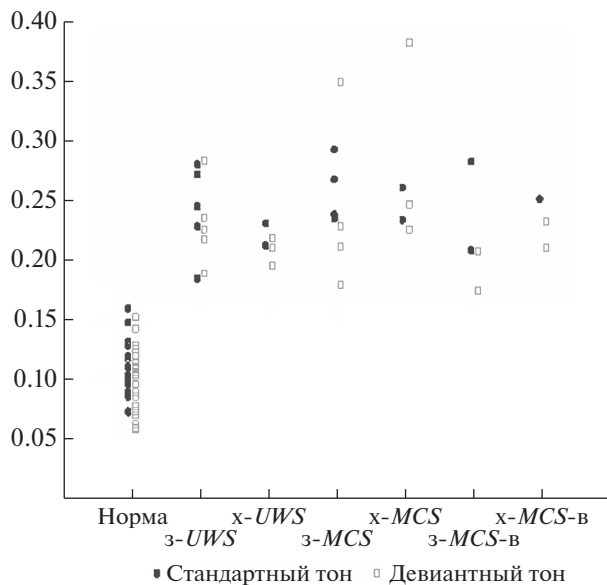


Рис. 3. Средние значения функциональных связей, усредненные по всем возможным парам отведений. Представлены значения для каждого испытуемого и пациента в ответ на стандартный и девиантный тон. 3-*UWS* — затяжное *UWS*, x-*UWS* — хроническое *UWS*, 3-*MCS* — затяжное *MCS*, x-*MCS* — хроническое *MCS*, 3-*MCS-B* — затяжное *MCS* с последующей положительной клинической динамикой, x-*MCS-B* — хроническое *MCS* с последующей положительной клинической динамикой.

ны функциональные связи внутри и между 4 ранее выделенными группами электродов: *Fs*, *Fd*, *Ps* и *Pd*.

У здоровых испытуемых статистически значимые отличия функциональных связей в ответ на стандартный и девиантный тон выявляются между правой лобной и левой теменной областями: *Fd* vs. *Ps* ($p < 0.05$). У пациентов с *UWS* значимых отличий выявлено не было. У пациентов с *MCS* значимые отличия отмечены между правой лобной и правой теменной областями и между правой и левой теменными областями: *Fd* vs. *Ps* и *Pd* vs. *Ps* ($p < 0.05$).

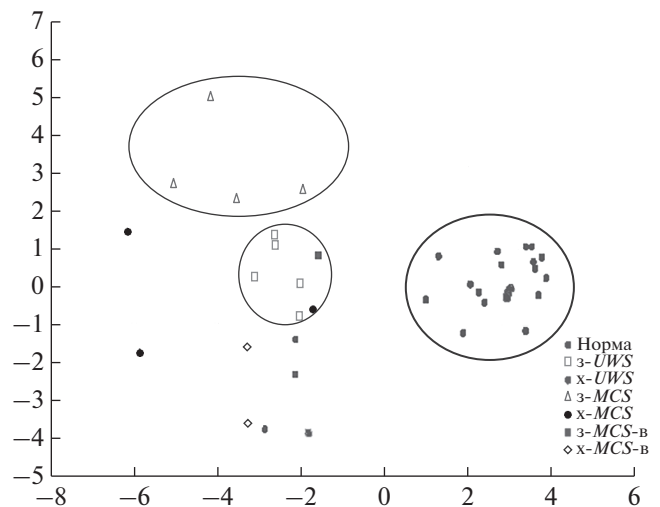


Рис. 4. Данные дискриминантного анализа. Проекция пациентов на наилучшую разделяющую плоскость. Обозначения см. рис. 3.

При сопоставлении функциональных связей у пациентов с разной формой нарушения сознания статистически значимых отличий не было выявлено. Однако были выявлены области, которые можно рассматривать как зону повышенного внимания для дальнейших исследований. Анализ ответов на стандартный тон показал, что у пациентов разных групп максимальные отличия достигают в значениях функциональных связей между отведениями правой лобной области *Fd*: $H(5, N = 19) = 10.29737, p = 0.067$. Анализ ответов на девиантный тон выявил, что максимальные отличия выделяются в связях между правой теменной и правой лобной областью *Pd–Fd*: $H(5, N = 19) = 9.737895, p = 0.083$; между правой лобной и правой теменной областью *Fd–Pd*: $H(5, N = 19) = 9.880526, p = 0.079$ и между теменными отведениями *Pd–Ps*: $H(5, N = 19) = 9.871053, p = 0.079$.

Использование дискриминантного анализа показало, что максимальную значимость для разделения пациентов с *UWS* и *MCS* имеют функциональные связи в ответ на стандартный тон в пра-

Таблица 2. Данные дискриминантного анализа

Тип тона	Область функциональных связей	Коэффициент Wilks'-Lambda	F-критерий Фишера (6.30)	p-значение
Девиантный тон	<i>Ps–Fd</i>	0.028	5.98	0.0003
	<i>Pd–Ps</i>	0.029	6.37	0.0002
Стандартный тон	<i>Ps–Fd</i>	0.038	9.75	0.0001
	<i>Fd–Fd</i>	0.037	9.53	0.0001

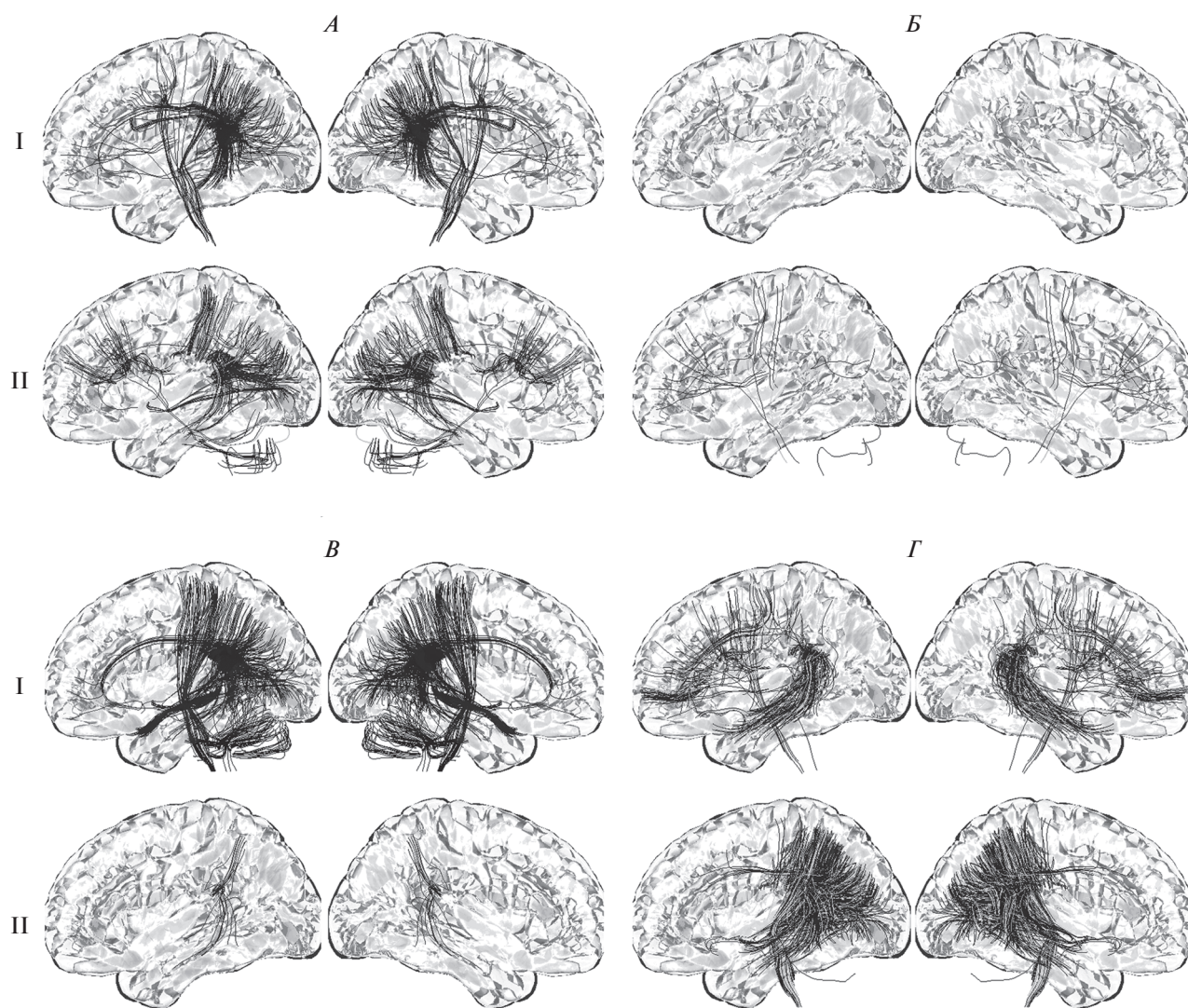


Рис. 5. Пересчет функциональных связей на тракты мозга у пациентов с нарушением сознания.

В ответ на I – стандартный и II – девиантный тоны у пациентов. А – с затяжным UWS, Б – хроническим UWS, В – затяжным MCS, Г – хроническим MCS.

вой лобной группе электродов и между левой теменной и правой лобной группой электродов; в ответ на девиантный тон – между левой теменной группой и правой лобной и правой теменной и левой теменной группами. Критерии включения и исключения $F_{\text{вкл}} = 6$, $F_{\text{искл}} = 5$. *Wilks' Lambda*: $F(24, 102) = 10.710$, $p < 0.0001$ (табл. 2, рис. 4).

Применение дискриминантного анализа с более мягкими критериями включения и исключения ($F_{\text{вкл}} = 4$, $F_{\text{искл}} = 3$), *Wilks' Lambda*: $F(54, 126) = 10.048$, $p < 0.0001$, показало, что значимыми также являются функциональные связи в ответ на стандартный тон внутри левой лобной области, между правой лобной и левой лобной областями и между правой теменной и левой теменной областями; в ответ на девиантный тон – внутри правой лобной области.

Пересчет функциональных связей на тракты мозга показал, что у пациентов с затяжным UWS в ответ на девиантный тон отмечается большее количество связей в лобных отделах и меньшее количество “вертикальных” трактов, по сравнению с ответом на стандартный тон (рис. 5). У пациентов с хроническим UWS резко снижено общее число всех связей.

У пациентов с затяжным MCS в ответ на стандартный тон выделяются преимущественно связи в теменной области и “вертикальные” связи. При этом в ответ на девиантный тон выделяется значительно меньшее число связей. У пациентов с хроническим MCS в ответ на стандартный тон выделяются связи в лобных отделах. На девиантный тон выделяются в большей степени связи в теменной области и “вертикальные” связи.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании использовалась двухстимульная *oddball* парадигма в пассивной модификации, т.е. звуки предъявлялись без предварительной инструкции. Для здоровых испытуемых эта задача является очень простой. Выявленные отличия в ответ на стандартный и девиантный тон в большей степени отражают активацию непроизвольного внимания. Можно полагать, что выявленные отличия предположительно отражают переключение между собой как минимум двух нейронных сетей. Наиболее вероятно, одна из этих сетей относится к вентральной системе внимания, доминирующей во время непроизвольного внимания, поскольку максимальные отличия в ПСС в ответ на стандартный и девиантный тон отмечаются в лобных отделах, а максимальные отличия функциональных связей между стандартным и девиантным тоном отмечаются для связей между правой лобной и левой теменной областями. То есть в ответ на девиантный тон предполагается усиление влияния правой лобной области на теменную. В данном исследовании мы не рассматривали временные интервалы внутри ПСС, однако ранее в работах с поиском дипольных источников было показано, что при переходе от непроизвольного к произвольному слуховому вниманию происходит последовательная активация правой и левой височной области, левой цингулярной коры, правой лобной области и левой и правой теменной области [33, 34].

Применение дискриминантного анализа позволило выявить функциональные связи, которые в большей степени отличаются у пациентов с *UWS* и *MCS*. Это функциональные связи между правой теменной и левой теменной областями и между левой теменной и правой лобной областями. И в меньшей степени это выражено в связях внутри правой лобной области, а также ее связях с левой лобной областью. Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с *UWS* и *MCS* разная степень сохранности произвольных функций, включая внимание, что, вероятно, является одним из ключевых условий для восстановления ясного сознания.

При этом необходимо учитывать, что у пациентов отмечается неустойчивое выделение компонентов ПСС. Отчасти, это может быть обусловлено достаточно небольшим числом подаваемых стимулов в последовательности. Но поскольку дисперсия среднего изменяется обратно пропорционально числу усреднений, даже при подаваемом количестве стимулов можно ожидать успешного выделения ответа, если его амплитуда уступает амплитуде спонтанной активности не более чем на порядок. Это подтверждается хорошим выделением ответа у здоровых испытуемых. Учитывая, что все пациенты имели ТЧМТ и находи-

лись в бессознательном состоянии в течение нескольких месяцев, можно полагать, что отсутствие ответов в большей степени обусловлено состоянием пациента, а не особенностями методики.

У пациентов с *MCS* максимальные отличия функциональных связей в ответ на стандартный и девиантный тон отмечаются между правой лобной и левой теменной областями и правой теменной и левой теменной областями. Можно предположить, что это ведет к одновременной активации вентральной и дорзальной систем внимания, что не позволяет им эффективно работать и ведет к нарушению обеих систем. У пациентов с затяжным *MCS* отмечена большая выделяемость связей в теменной области в ответ на стандартный тон. Можно полагать, что реагирование на более часто повторяющийся тон может обеспечиваться одновременно работающими системами внимания, тогда как выделение редкого тона является достаточно сложной задачей, для выполнения которой необходимо переключение между собой передней и задней систем внимания.

У пациентов с хроническим *MCS* в ответ на стандартный тон отмечается активация отдельных двунаправленных связей в лобных отделах при практически полном отсутствии активации в теменной области. Тогда как в ответ на девиантный тон отмечается активация в теменной области при практически полном отсутствии связей в лобных отделах. Нельзя исключать, что именно недостаточная фоновая активация трактов, относящихся в другой системе, не позволяет полноценно переключаться нейронным сетям с одной на другую. Две системы, хотя и имеют реципрокные отношения, частично перекрываются, чего нет у пациентов с нарушением сознания. Нельзя исключать, что у пациентов с длительным *MCS* формируются редуцированные системы, которые при сохранности переключения между собой, не могут обеспечить достаточной общей активации частей, входящих в разные подсистемы. То есть входящие части в переднюю систему внимания не могут входить и в заднюю систему, и наоборот. При том, что в норме эти системы частично перекрываются, за счет чего обеспечивается их быстрое переключение и постоянная работа.

У пациентов с длительным *UWS* в ответ на стандартный тон происходит в большей степени дорзальной системы внимания. Однако при недостаточной активации вентральной системы, эта активация не способна работать в полной мере. У пациентов с хроническим *UWS* доминирующим является не способность к переключению между системами, а значительные нарушения и недостаточность элементов, входящих в каждую из систем. Это подтверждается практически полным отсутствием визуализированных трактов.

Выявлено, что максимальные отличия отмечаются в реконструированных трактах, находящихся в глубине. Это согласуется с данными клинических работ, которые выявили, что в первую очередь при травме мозга повреждаются пути, тяготеющие к центру мозга. Прежде всего, это касается мозолистого тела (*corpus callosum*) и свода (*formix*). Также при травме часто повреждается внутренняя капсула (*internal capsule*), верхний и нижний продольный пучки (*superior* и *inferior longitudinal fasciculi*) и мозжечковые волокна. Кроме того, более длинные тракты больше подвержены повреждению. При этом посмертные исследования показывают, что изменения могут выявляться только на гистологическом уровне [35]. Последний факт, отчасти, может объяснять то, что эти изменения не могут быть выявлены трактографией.

Отдельно стоит отметить, что максимальные отличия в функциональных связях и реконструированных трактах выявляются у пациентов с хроническим нарушением сознания. Это согласуется с работами, показывающими, что нарушения связей в остром периоде легкой травмы могут быть обусловлены межклеточным отеком и носить обратимый характер, тогда как в отдаленном периоде данные изменения отражают потерю волокон и необратимы. Хотя данные были получены на спортсменах [36], можно полагать, что при более тяжелой травме хотя бы часть механизма носит тот же характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что дискриминантный анализ может быть использован для разделения пациентов с *UWS* и *MCS* на основе значений функциональных связей, связанных с восприятием звуков. При этом наиболее значимыми являются функциональные связи между правой теменной и левой теменной группами связей, между левой теменной и правой лобной областями. И в меньшей степени оказывают влияние на точность разделения связи внутри правой лобной области, а также ее связи с левой лобной областью.

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

Информированное согласие. Все испытуемые были осведомлены о цели и методах исследования и подписывали информированное согласие. Учитывая состояние пациентов, согласие на проведение исследования подписывали их законные представители (родственники), при полном понимании цели и методов исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено на средства государственного бюджета по госзаданию на 2019–2021 гг. (AAAA-A17-117092040004-0).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vithoulkas G., Muresanu D.F. Conscience and consciousness: a definition // J. Med. Life. 2014. V. 7. № 1. P. 104.
2. Billeri L., Filoni S., Russo E.F. et al. Toward Improving Diagnostic Strategies in Chronic Disorders of Consciousness: An Overview on the (Re-) Emergent Role of Neurophysiology // Brain Sci. 2020. V. 10. № 1. P. 42.
3. Laureys S., Celesia G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome // BMC Med. 2010. V. 8. № 1. P. 1.
4. Boly M., Faymonville M.E., Peigneux P. et al. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS // Neuropsychol. Rehabil. 2005. V. 15. № 3–4. P. 283.
5. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? // Brain. 2018. V. 141. № 4. P. 949.
6. Edlow B.L., Claassen J., Schiff N.D. et al. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies // Nat. Rev. Neurol. 2021. V. 17. № 3. P. 135.
7. Hayes J.P., Bigler E.D., Verfaellie M. Traumatic Brain Injury as a Disorder of Brain Connectivity // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2016. V. 22. № 2. P. 120.
8. Shipp S. The brain circuitry of attention // Trends Cogn. Sci. 2004. V. 8. № 5. P. 223.
9. Hopfinger J.B., Buonocore M.H., Mangun G.R. The neural mechanisms of top-down attentional control // Nat. Neurosci. 2000. V. 3. № 3. P. 284.
10. MacDonald D.D., Ingersoll C.G., Berger T.A. Development and evaluation of consensus-based sediment quality guidelines for freshwater ecosystems // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2000. V. 39. № 1. P. 20.
11. Petersen S.E., Posner M.I. The attention system of the human brain: 20 years after // Annu. Rev. Neurosci. 2012. V. 35. P. 73.
12. Corbetta M., Shulman G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain // Nat. Rev. Neurosci. 2002. V. 3. № 3. P. 201.
13. Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D. et al. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought // Science. 2007. V. 315. № 5810. P. 393.

14. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. V. 1124. P. 1.
15. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al. A default mode of brain function // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001. V. 98. № 2. P. 676.
16. Allan P.G., Briggs R.G., Conner A.K. et al. Parcellation-based tractographic modeling of the dorsal attention network // *Brain Behav.* 2019. V. 9. № 10. P. e01365.
17. Barbeau E.B., Descoteaux M., Petrides M. Dissociating the white matter tracts connecting the temporo-parietal cortical region with frontal cortex using diffusion tractography // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 8186.
18. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // *Clin. Neurophysiol.* 2007. V. 118. № 10. P. 2128.
19. Kim H. Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: a meta-analysis // *Hum. Brain Mapp.* 2014. V. 35. № 5. P. 2265.
20. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment // *Neuroscientist.* 2012. V. 18. № 5. P. 502.
21. Vossel S., Geng J.J., Fink G.R. Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles // *Neuroscientist.* 2014. V. 20. № 2. P. 150.
22. Cazzoli D., Kaufmann B.C., Paladini R.E. et al. Anterior insula and inferior frontal gyrus: where ventral and dorsal visual attention systems meet // *Brain Commun.* 2021. V. 3. № 1. P. fcaa220.
23. Allen E.A., Damaraju E., Plis S.M. et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state // *Cereb. Cortex.* 2014. V. 24. P. 663.
24. Wu M., Li F., Wu Y. et al. Impaired frontoparietal connectivity in traumatic individuals with disorders of consciousness: A dynamic brain network analysis // *Aging Dis.* 2020. V. 11. P. 301.
25. Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.I.A. Persistent operational synchrony within brain default-mode network and self-processing operations in healthy subjects // *Brain Cogn.* 2011. V. 75. № 2. P. 79.
26. Demertzi A., Gomez F., Crone J.S. et al. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations // *Cortex.* 2014. V. 52. P. 35.
27. Huang Z., Dai R., Wu X. et al. The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state // *Hum. Brain Mapp.* 2014. V. 35. № 5. P. 1997.
28. Coquelet N., De Tiège X., Destoky F. et al. Comparing MEG and high-density EEG for intrinsic functional connectivity mapping // *Neuroimage.* 2020. V. 210. P. 116556.
29. Yeh F.C., Panesar S., Fernandes D. et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology // *Neuroimage.* 2018. V. 178. P. 57.
30. Geweke J. Measurement of Linear Dependence and Feedback between Multiple Time Series // *J. Am. Stat. Assoc.* 1982. V. 77. № 378. P. 304.
31. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 336 с.
32. Zaitsev O. Psikhopatologiya Tiazheloi Cherepno-Mozgovoi Travmy [Psychopathology of Severe Traumatic Brain Injury]. M.: MEDpress-inform, 2011. 336 p.
33. Tadel F., Baillet S., Mosher J.C. et al. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis // *Comput. Intell. Neurosci.* 2011. V. 2011. Article ID 879716.
34. Oknina L.B., Wild-Wall N., Oades R.D. et al. Frontal and temporal sources of mismatch negativity in healthy controls, patients at onset of schizophrenia in adolescence and others at 15 years after onset // *Schizophr. Res.* 2005. V. 76. № 1. P. 25.
35. Jemel B., Oades R.D., Oknina L. et al. Frontal and temporal lobe sources for a marker of controlled auditory attention: the negative difference (Nd) event-related potential // *Brain Topogr.* 2003. V. 15. № 4. P. 249.
36. Hayes J.P., Bigler E.D., Verfaellie M. Traumatic Brain Injury as a Disorder of Brain Connectivity // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2016. V. 22. № 2. P. 120.
37. Henry L.C., Tremblay J., Tremblay S. et al. Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion // *J. Neurotrauma.* 2011. V. 28. № 10. P. 2049.

Switching Between Neural Networks is Necessary to Consciousness Recovery after Severe Traumatic Brain Injury

L. B. Oknina^{a,*}, E. L. Masherov^b, O. S. Zaitsev^b, E. V. Alexandrova^b

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

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

*E-mail: leliia@yandex.ru

Severe traumatic brain injury (TBI) can lead to one of the forms of disorders of consciousness, among which are of particular interest are unresponsive wakefulness syndrome (UWS) and the minimally conscious state (MCS). The aim of the study was to analyze functional connectivity when listening to sounds in patients with TBI. Auditory event-related potentials (ERPs) were recorded in 20 TBI patients and 20 healthy volunteers. Functional connectivity was calculated using the Granger method. The application of discriminant analysis to the assessment of the values of functional connectivity improves the identification of patients with UWS and MCS. The most significant are functional connectivity between the right parietal and left parietal areas,

and functional connectivity between the left parietal and right frontal areas. To a lesser extent, the identification accuracy is influenced by the values of functional connectivity within the right frontal area, as well as its connectivity with the left frontal area. The data obtained suggest that one of the key conditions for the consciousness recovery is the preservation of the ability to switch activity between functional networks that provide voluntary and involuntary attention.

Keywords: severe traumatic brain injury, unresponsive wakefulness syndrome, minimally consciousness state, functional connectivity, consciousness recovery.

УДК 612.822.3+612.825.54

НЕГАТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ОТВЕТОВ В САККАДИЧЕСКОЙ ПАРАДИГМЕ “GO/NOGO” У “БЫСТРЫХ” И “МЕДЛЕННЫХ” ИСПЫТУЕМЫХ

© 2022 г. М. В. Славущая^{1, 2, *}, С. А. Карелин¹, А. В. Котенев¹

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²ФГБНУ “Центр психического здоровья”, Москва, Россия

*E-mail: mvslav@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.01.2021 г.

После доработки 18.03.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

В саккадической парадигме “Go/NoGo” анализировали параметры и топографию негативных компонентов зрительного вызванного потенциала (ВП) на пусковые (Go) и тормозные (NoGo) стимулы в зависимости от индивидуальной величины латентного периода (ЛП) саккадического ответа. Целью работы являлось изучение функционального значения компонентов N1 (150) и N2 (250) в саккадической парадигме “Go/NoGo” в группах “быстрых” и “медленных” испытуемых. Показано, что амплитуда компонента N1 в “Go” условиях выше у медленных испытуемых (ЛП – 272 ± 8 мс), а в “NoGo” условиях – у быстрых (ЛП – 180 ± 7 мс). В “NoGo” условиях латентность компонента N1 больше у быстрых испытуемых, а латентность компонента N2 у медленных испытуемых. Выявленные различия в параметрах и топографии негативных компонентов ВП, позволяют рассматривать компонент Go-N1 как коррелят активации процессов направленного внимания на стадии анализа стимула у “медленных” испытуемых, и на стадии принятия решения и инициации саккады у “быстрых” испытуемых. Компонент NoGo-N2 может рассматриваться как коррелят принятия решения и “торможения” ответа у “медленных” испытуемых, а у “быстрых” испытуемых – как коррелят мониторинга тормозного ответа и “обновления памяти”. Высказывается предположение, что выявленные различия могут быть обусловлены более высоким уровнем моторной готовности у “быстрых” испытуемых и более высоким уровнем неспецифического торможения моторной системы у “медленных” испытуемых в предстимульном периоде.

Ключевые слова: саккада, негативные компоненты ВП, парадигма “Go/NoGo”, когнитивный контроль, внимание, торможение, принятие решения.

DOI: 10.31857/S0131164622010143

Саккадические движения глаз на зрительные стимулы служат информативной моделью для изучения механизмов произвольной регуляции адаптивных ответов. Согласно ряду психофизиологических концепций в программу зрительно вызванной саккады, которая формируется в латентном периоде (ЛП), включены когнитивные функции внимания, принятия решения, торможения (фиксация глаз) [1–3]. В клинических и нейрофизиологических исследованиях показано анатомическое и функциональное перекрытие структур, контролирующих программирование саккады и функции внимания, принятия решения и торможения [4–7]. Однако механизмы их интеграции в произвольном контроле саккадических ответов остаются мало изученными.

Одной из возможностей решения этой проблемы может служить анализ связанных с событием потенциалов ЭЭГ, ассоциированных как с про-

цессами переработки зрительной информации [8–10], так и с программированием саккады [11, 12]. Адекватным методом для исследования произвольного контроля саккадического поведения является экспериментальная парадигма “Go/NoGo” [5–13]. Ранее нами были установлены различия в выраженности и топографии позитивных компонентов ERP в саккадической парадигме “Go/NoGo” в зависимости от индивидуальной величины ЛП саккады, что позволило предположить различную функциональную значимость одних и тех же компонентов вызванного потенциала (ВП) в группе “быстрых” и “медленных” испытуемых [14]. Так, компонент Go-P100 у “быстрых” испытуемых отражает процессы принятия решения и инициации саккады, а у “медленных” – процессы оценки стимула.

Средняя величина ЛП саккадических движений глаз отражает скорость сенсомоторной реак-

ции, характерную для конкретного человека. В дифференциальной психофизиологии скорость реакции служит показателем индивидуального темпа протекания психофизиологических процессов как в ЦНС, так и в поведении, которую ассоциируют с уровнем когнитивных, физиологических и физико-химических процессов [15].

Однако нейрофизиологических исследований индивидуальной скорости подготовки произвольных ответов практически нет. Существуют отдельные работы, в которых были показаны отличия в параметрах ранних и поздних компонентов ВП при формировании быстрых и медленных ответов в ходе эксперимента у одного и того же испытуемого в парадигме “*oddball*” [16, 17]. Однако функциональная значимость компонентов ВП в зависимости от индивидуальной средней величины ЛП ответа конкретного испытуемого не изучалась. Подобные исследования в условиях саккадической парадигмы “*Go/NoGo*” до настоящего времени не проводились. В связи с этим представляет интерес дальнейший анализ усредненных потенциалов ЭЭГ в группе “*быстрых*” и “*медленных*” испытуемых. Актуальность исследования также связана с использованием в клинических исследованиях некоторых компонентов ВП как маркеров нарушения когнитивных функций при ряде психических заболеваний без учета индивидуальной величины латентности ответа.

Цель данной работы — изучить функциональное значение негативных компонентов N1 и N2 в парадигме “*Go/NoGo*” в зависимости от индивидуальной величины ЛП саккадического ответа в группе “*быстрых*” и “*медленных*” испытуемых.

Негативные компоненты ВП ассоциируют с процессами активации и внимания, необходимых на всех этапах сенсомоторной интеграции, а также при произвольном торможении [8, 12, 18]. Анализ негативных компонентов ВП в саккадической парадигме “*Go/NoGo*” позволит получить дополнительную информацию о функциональной взаимосвязи процессов внимания, принятия решения и торможения при программировании саккадических ответов или их отмены.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 24 право-руких испытуемых (20 мужчин) в возрасте 18–22 (20 ± 2) года с нормальным или скорректированным зрением, и отсутствием неврологических заболеваний в анамнезе.

Оборудование. Электроэнцефалограмму регистрировали монополярно от 25 отведений (FP_1 , FP_2 , F_7 , F_8 , F_3 , F_4 , F_z , FC_3 , FC_4 , FC_z , C_3 , C_4 , C_z , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , CP_3 , CP_4 , CP_z , P_3 , P_4 , P_z , O_1 , O_2) с помощью фиксирующей шапочки “*MCScap-E*” (Россия) по схеме 10-10, модифицированной для

32 электродов, и аппаратного комплекса *NIX-52* (Россия). В качестве референтного отведения использовали объединенный ушной электрод. Горизонтальные движения глаз регистрировали биполярно с помощью электроокулограммы (ЭОГ). Чашечковые электроды диаметром 10 мм располагали у наружного края правой и левой глазниц. Сопrotивление под электродами не превышало 5 кОм. Частота оцифровки сигналов равнялась 512 Гц; фильтр верхних частот 70 Гц, постоянная времени для регистрации ЭЭГ — 1 с, а для регистрации ЭОГ — 0.5 с.

Процедура. Во время эксперимента испытуемый находился в темной камере, сидя в кресле с подголовником. Зрительные стимулы в виде кружков или крестиков белого цвета (диаметр 0.2 угл. град) предъявляли на черном экране монитора, расположенного в 60 см от глаз испытуемого. Использовали три зрительных стимула — центральный фиксационный стимул (ЦФС) и два периферических зрительных стимула (ПЗС), которые располагали на расстоянии 7 угл. град слева или справа от ЦФС по горизонтальной линии и служили целевыми стимулами. ПЗС включали одновременно с выключением ЦФС (рис. 1).

В ходе эксперимента каждому участнику равновероятно предъявляли два типа целевых стимулов — пусковой (“*Go*”), на который следовало совершить саккаду, и тормозный (“*NoGo*”), на который взор переводить не следовало. Применяли метод контрбалансировки стимулов — у половины испытуемых пусковым стимулом был крестик, а тормозным — кружок, а у второй половины — наоборот, кружок был пусковым стимулом, а крестик — тормозным. Испытуемые должны были фиксировать взгляд на ЦФС, а при предъявлении ПЗС (кружок или крестик) должны были как можно быстрее перевести на него взгляд. После движения глаз испытуемые произвольно возвращали взгляд в центр экрана. При предъявлении тормозного ПЗС (крестика или кружка) испытуемые должны были продолжать удерживать взгляд в центре экрана. Интервал между последующими реализациями стимулов составлял 2–3 с.

Длительность ЦФС составляла 1000–1300 мс, длительность ПЗС — 150 мс. ПЗС различного сигнального значения предъявляли с равной вероятностью в левом или правом зрительном полуполе. Используемая модификация парадигмы “*Go/NoGo*” минимизирует возможность формирования у испытуемого установки на производство саккады или ее торможение в зависимости от вероятности предъявления пусковых или тормозных стимулов.

Каждому испытуемому предъявляли от 250 до 400 зрительных стимулов в течение эксперимента. Стимулы предъявляли блоками по 50 стимулов в каждом. После 2–3 блоков испытуемому предлагали сделать небольшой перерыв для отды-

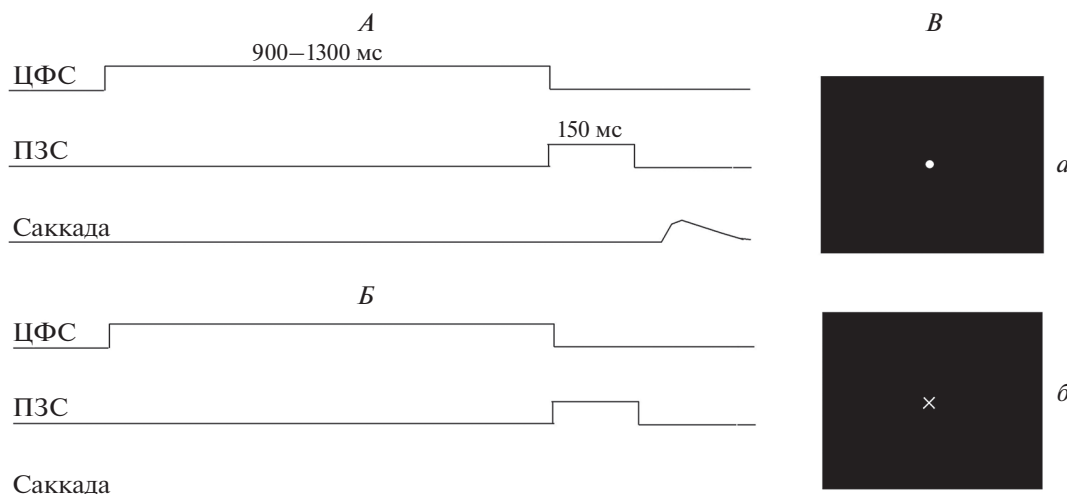


Рис. 1. Схема предъявления стимулов.

А – “Go” условия, Б – “NoGo” условия, В (а, б) – предъявляемые стимулы.

ха. Эксперименту предшествовало обучение испытуемого, в течение которого ему предъявляли от 1 до 3 стимульных блоков.

Анализ данных. Планирование и управление экспериментом, сбор и первичный анализ данных проводили средствами комплексной электрофизиологической лаборатории *CONAN-NVX*. Поиск саккад, вычисление величины их ЛП, усреднение ЭЭГ-записей и их анализ осуществляли автоматически с помощью системы *CONAN-m* и оригинальных компьютерных программ *SACCADE SEACH* и *CONAN GLEW*. Начало саккады определяли как момент первой из трех последовательных точек отклонения кривой ЭОГ от нулевой линии. Записи ЭЭГ с артефактами от движения глаз исключали из обработки.

Для более четкого выявления компонентов ВП использовали выборочный способ усреднения ЭЭГ. Для усреднения выбирали только те записи ЭЭГ, в которых величина ЛП саккады на пусковые (Go) стимулы варьировала в узком диапазоне (± 20 мс) от среднего значения или главной моды в распределении ЛП саккадических ответов. Подобный метод усреднения необходим из-за широкого диапазона колебаний величины ЛП саккады у всех испытуемых (от 85 до 500 мс), и позволяет с большей уверенностью сопоставлять компоненты ВП с определенной стадией программирования саккады в ЛП и зрительной переработки.

Использовали два типа усреднения, в которых триггерами служили моменты включения ПЗС (прямое усреднение) или начала саккадического ответа по ЭОГ (обратное усреднение). Число записей ЭЭГ для усреднения колебалось от 25 до 30 в зависимости от испытуемого. Интервал усреднения составлял 2000 мс: 1000 мс до триггера и

1000 мс после. Нулевая линия устанавливалась на отрезке в 500 мс до начала саккады для “Go” стимулов. При предъявлении тормозных “NoGo” стимулов использовали только прямое усреднение и нулевую линию устанавливали на отрезке, аналогичном соответствующему усреднению в “Go” условиях. При этом записи ЭЭГ для усреднения выбирали произвольно в каждом последовательном экспериментальном блоке, и их число равнялось числу записей в “Go” усреднении.

Компоненты ВП выделяли с помощью специализированного программного блока (ERP) системы *CONAN-m*. Использовали дополнительную фильтрацию усредненных записей ЭЭГ с верхней частотной границей 30 Гц. Оценивали амплитуду (А), латентность пика (ПЛ) и топографию компонентов ВП N1 и N2. Амплитуда пика потенциалов измерялась от нулевой линии в каждом отведении ЭЭГ в интервалах 90–170 мс для компонента N1 и 175–300 мс для компонента N2. При обратном усреднении компонент N – (минус)1 премоторного потенциала выделяли в интервале 75–20 мс до начала саккады.

По данным компьютерного анализа для каждого испытуемого вычисляли средние значения амплитуды и латентности максимального пика компонентов N1 и N2 для группы “быстрых” и “медленных” испытуемых. В связи с индивидуальными различиями в локализации пиков компонентов N1 и N2 в отведениях ЭЭГ проводили межгрупповое сравнение соотношения числа максимальных пиков компонента у всех испытуемых в передних фронто-центральных отведениях ($F_3, F_4, F_z, FC_3, FC_4, FC_z, C_3, C_4, C_z$) и в задних центрально-теменно-затылочных ($CP_3, CP_4, CP_z, P_3, P_4, P_z, O_1$ и O_2).

Таблица 1. Параметры негативных компонентов вызванного потенциала (ВП) N1 и N2 на “Go” и “NoGo” стимулы

Условие	N1				N2			
	“быстрые” испытуемые		“медленные” испытуемые		“быстрые” испытуемые		“медленные” испытуемые	
	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс
Go	*3.6 ± 0.4**	*127 ± 9	4.9 ± 0.5**	138 ± 7			4.9 ± 0.6	193 ± 6
NoGo	*4.8 ± 0.3*	*159 ± 6*	3.7 ± 0.5*	131 ± 5*	5.2 ± 0.4	182 ± 4*	4.1 ± 0.5	197 ± 6*

Примечание: А – амплитуда пика компонентов N1 и N2. ПЛ – латентность пика. Звездочки перед цифрами означают достоверность различий внутри группы, а после цифр – между группами. ** – достоверность различий средних значений $p < 0.01$; * – достоверность различий средних значений $p < 0.05$.

Для качественного анализа пространственно-временной динамики распределения фокусов компонента ВП по коре использовали метод ЭЭГ-картирования амплитуды компонента с шагом 8 мс. Критерием наличия фокуса потенциала определенного знака в конкретном усреднении ЭЭГ служила интенсивность его окраски, равная или превышающая уровень в 25% от минимального значения по цветовой шкале амплитуды ВП для конкретного усреднения. В последовательных “картах” ЭЭГ визуально оценивали представленность фокусов компонента ВП в отведениях ЭЭГ и направленность смены его фокусов по отведениям в период развития потенциала (*top-down*, *bottom up* или др.).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ *STADIA 8.0G* и *MS Excel*. Для оценки межгрупповых различий в параметрах компонентов ВП использовали двухфакторный дисперсионный анализ для модели фиксированных факторовных эффектов с повторными измерениями. Первый фактор – группа (2 уровня – “быстрые” и “медленные” испытуемые), второй вспомогательный фактор – отведение (19 уровней). Такой анализ проводили отдельно для четырех сочетаний: “условие” (2 уровня – “Go” или “NoGo”) и “латеральность” (2 уровня – стимул слева или справа). В случае значимого эффекта проводили апостериорное сравнение средних значений амплитуды и латентности пика, используя критерий Стьюдента (t) и критерий Вилкоксона (W). Для коррекции множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Различия в частотах событий оценивали по Z -критерию согласия частот [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистический анализ позволил разделить всех испытуемых по средней величине ЛП сакка-

ды на две группы: “быстрые” испытуемые (ЛП = 180 ± 7 мс) и “медленные” испытуемые (ЛП = 272 ± 8 мс) по 12 чел. в каждой группе ($t = 9.78$, $p = 0.00007$).

В пусковых условиях у “медленных” испытуемых в интервале ЛП саккады располагались компоненты N1 и N2, а у “быстрых” испытуемых только компонент N1 (рис. 2). Компонент Go-N2 анализировали только у “медленных” испытуемых, так как у “быстрых” испытуемых в большинстве случаев он искажался моторными потенциалами от саккадического ответа.

Латеральных различий в параметрах пиков негативных компонентов ВП обнаружено не было, и их значения для саккад влево и вправо были усреднены. Средние значения амплитуды и латентности пика компонентов N1 и N2 в зависимости от сигнального значения стимулов представлены в табл. 1.

Компонент N1. Дисперсионный анализ выявил влияние фактора “группа” на амплитуду компонента N1 как в “Go” условиях ($F[2, 19] = 29.2$, $p = 8.2 \times 10^{-14}$ для стимулов слева и $F[2, 19] = 9.1$, $p = 2.1 \times 10^{-8}$ для стимулов справа), так и в “NoGo” условиях ($F[2, 19] = 2.1$, $p = 0.033$ для стимулов слева и $F[2, 19] = 45.1$, $p = 0.004$ для стимулов справа). При этом у “быстрых” испытуемых амплитуда компонента Go-N1 была меньше, чем у “медленных” (на 1.3 мкВ ± 0.5 мкВ, $W = 235$, $p = 0.026$), а в тормозных, наоборот, амплитуда компонента NoGo-N1 была больше у “быстрых” испытуемых, чем у “медленных” (на 1.1 ± 0.5 мкВ, $W = 321.5$, $p = 0.003$).

Влияние фактора “группа” на ПЛ компонента N1 показано только в тормозных условиях ($F[2, 19] = 2.1$, $p = 0.003$ для стимулов слева и $F[2, 19] = 45$, $p = 1.6 \times 10^{-13}$ для стимулов справа) – у “быстрых” испытуемых ПЛ компонента NoGo – N1 была больше на 28 ± 6 мс ($W = 235$, $p = 0.026$).

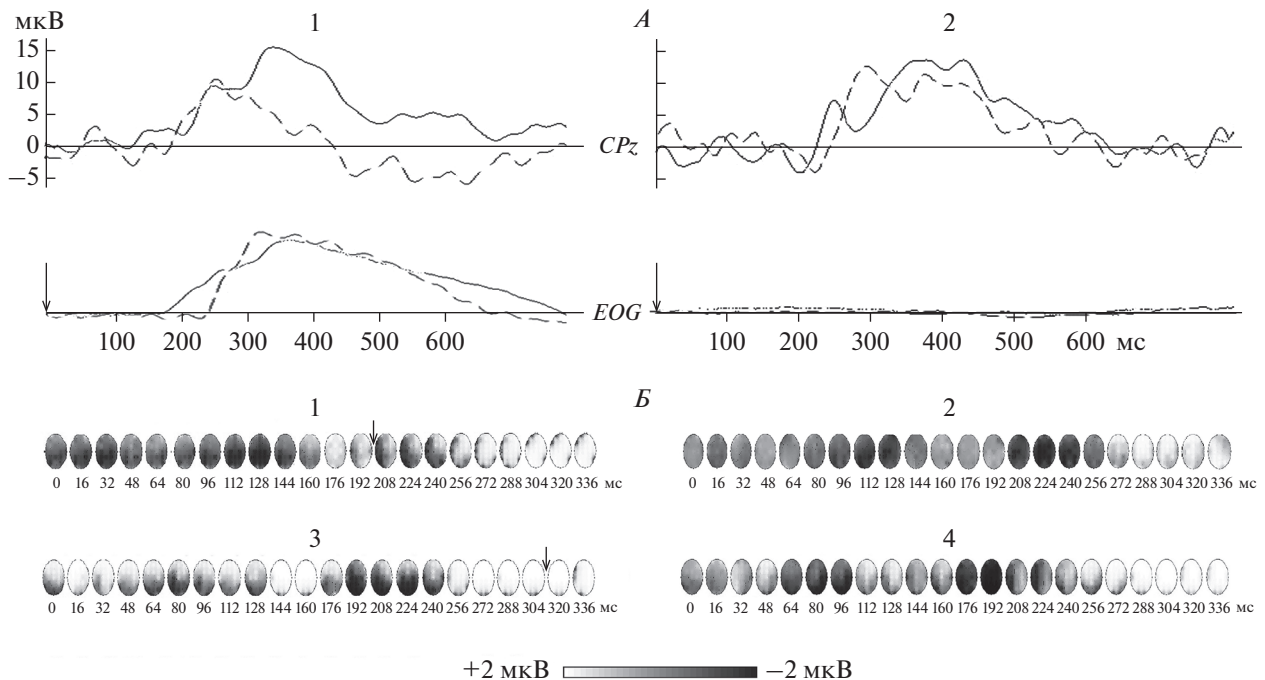


Рис. 2. Вызванные потенциалы (ВП) ЭЭГ и фрагменты ЭЭГ-картирования их амплитуды у “быстрых” и “медленных” испытуемых.

A – *Grand*–усреднения ЭЭГ–потенциалов от включения пусковых (1) и тормозных (2) стимулов по группе “быстрых” испытуемых, $n = 282$ (сплошная линия) и по группе “медленных” испытуемых, $n = 296$ (пунктирная линия); *Б* – фрагмент ЭЭГ–картирования амплитуды компонентов ВП в “*Go*” (1) и “*NoGo*” (2) условиях в группе “быстрых” (1 и 2) и “медленных” испытуемых (3 и 4, соответственно). 1 – *Go*-N1 – фокусы темного цвета в интервале 96–144 мс; 2 – *NoGo*-N1 (96–128 мс), *NoGo*-N2 (208–256 мс); 3 – *Go*-N1 (80–128 мс), *Go*-N2 (192–264 мс); 4 – *NoGo*-N1 (112–144 мс), *NoGo*-N2 (176–224 мс). Шаг картирования 16 мс. Стрелка обозначает условное начало саккады. Триггер усреднения – включение сигнального стимула справа (0 мс).

В зависимости от испытуемого пики компонента N1 располагались в лобной, центральной или теменно-затылочной зонах. В группе “медленных” испытуемых они были представлены преимущественно в контралатеральных отведениях (16 случаев против 6 в пусковых условиях и 15 против 7 в тормозных – $Z = -3.3$, $p = 0.0009$ и $Z = -2.7$, $p = 0.007$ соответственно), а у “быстрых” испытуемых они с равной вероятностью располагались как в котра-, так и в ипсилатеральных отведениях.

По данным динамического картирования амплитуды ВП компонент N1 независимо от группы имеет диффузную локализацию фокусов с одновременной представленностью в нескольких зонах коры, включая сагиттальные зоны. При развитии компонента может происходить смена его фокусов как внутри полушария, так и между полушариями (рис. 3, 4). При этом у большинства испытуемых независимо от группы и сигнальности стимула преобладала нисходящая (*top-down*) направленность перехода фокусов компонента N1 из фронтально-центральных зон в теменно-затылочные (в 37 случаев против 11 у “быстрых” испытуемых и в 38 случаях против 10 у “медленных”

($Z = -5.511$, $p = 3.65 \times 10^{-8}$ и $Z = -5.92$, $p = 3.3 \times 10^{-9}$ соответственно).

При обратном усреднении от начала саккады аналогом компонента *Go*-N1 у “быстрых” испытуемых является премоторный потенциал N – (минус)1, развивающийся в интервале 80–25 мс до начала саккады.

Компонент N2. При обратном усреднении аналогом компонента *Go*-N2 у “медленных” испытуемых является премоторный потенциал N –1, развивающийся в интервале 80–25 мс до начала саккады.

Различий в параметрах компонентов *Go*- и *NoGo*-N2 у “медленных” испытуемых обнаружено не было.

Дисперсионный анализ выявил влияние фактора “группы” только на величину латентности пика компонента *NoGo*-N2 ($F[2, 19] = 3.9$, $p = 0.0003$ для стимулов слева и $F[2, 19] = 19.9$, $p = 2.2 \times 10^{-9}$ для стимулов справа). У “быстрых” испытуемых ПЛ компонента *NoGo*-N2 была на 15.1 ± 4.3 мс меньше, чем у “медленных” испытуемых ($W = 277$, $p = 0.01$). Однако практически у всех “медленных” испытуемых латентность его

пики была меньше величины ЛП саккады в “Go” условиях, а у “быстрых” испытуемых —превышала или совпадала с величиной ЛП саккады.

Пики компонента *NoGo*-N2 в группе “медленных” испытуемых были с равной вероятностью представлены во фронто-центральных или теменно-затылочных отведениях (10 против 14, $p > 0.05$), а у “быстрых” испытуемых они преобладали в теменно-затылочных зонах (20 против 4, $Z = 4.1$, $p = 3.98 \times 10^{-5}$). В обеих группах пики компонента N2 были также локализованы в сагитальных отведениях F_z , FC_z , C_z , CP_z и P_z , при этом в большем числе случаев в группе “быстрых” испытуемых по сравнению с “медленными” (14 случаев из 24 и 7 случаев из 24, соответственно, $Z = -2.33$, $p = 0.02$).

Динамическое картирование амплитуды ЭЭГ показало, что независимо от “группы” у большинства испытуемых компонент *NoGo*-N2 имеет диффузную локализацию фокусов с одновременной представленностью в нескольких отведениях, при этом однозначной направленности распространения фокусов при развитии компонента не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, показаны различия в параметрах и топографии компонентов N1 и N2 между группами “быстрых” и “медленных” испытуемых, что позволяет предположить различную природу одних и тех же компонентов в зависимости от индивидуальной величины ЛП ответа.

Компонент N1 зрительного ВП относят к ранним сенсорным потенциалам, отражающим процессы детекции стимула. Согласно многочисленным данным литературы он рассматривается как маркер направленного внимания, вызывающего локальную активацию корково-таламических сетей мозга, усиливающих сенсорный вход для значимых стимулов [8, 18, 19].

Можно предположить, что увеличение амплитуды компонента *Go*-N1 у “медленных” испытуемых отражает усиление активационных процессов пространственного внимания, облегчающих анализ зрительного стимула как саккадической цели. Преобладание контралатеральной представленности пиков компонента *Go*-N1 у “медленных” испытуемых, соответствует этому предположению.

Компонент *Go*-N1 у “быстрых” испытуемых (также как и компонент *Go*-N2 у “медленных”) располагался во временном окне 70–20 мс до начала саккады. При обратном усреднении от саккады его премоторным аналогом является потенциал N –1. Этот компонент ассоциируется с процессами моторной подготовки и инициации движения [12, 20–22]. Увеличение амплитуды по-

тенциала N1 в условиях направленного внимания было показано нами ранее в парадигме М. Познера “*cost-benefit*” [23].

В ряде исследований с использованием парадигмы “*Go/NoGo*” было установлено, что компонент N1 отражает сдвиг внимания к позиции цели, необходимый как для ее детекции, так и принятия решения и подготовки саккады [4, 24]. Согласно нашим данным у “быстрых” испытуемых компонент *Go*-N1 может быть коррелятом как сенсорных, так и премоторных процессов, включающих принятие решения и инициацию саккады. В отличие от “медленных” испытуемых у “быстрых” испытуемых пики компонента *Go*-N1 располагались как в контралатеральном, так и в ипсилатеральном полушарии относительно стимула, что может отражать включение пространственного и моторного внимания. Известно, что эти виды внимания контролируются нейрональными сетями противоположных полушарий головного мозга — левого для моторного внимания [25, 26] и правого для пространственного [27–29].

Полученные в работе данные о диффузной локализации пиков компонента *Go*-N1 во фронто-центральных, теменно-затылочных или височных отведениях у различных испытуемых независимо от группы, могут отражать индивидуальные “паттерны” компонента, и свидетельствовать о включении фронто-теменных сетей внимания и саккадического контроля в подготовку ответа в парадигме “*Go/NoGo*”. Преобладание нисходящей направленности (*top-down*) перехода фокусов компонента *Go*-N1 при развитии потенциала независимо от группы соответствует предположению о включении механизмов направленного внимания на стадии анализа стимула у “медленных” испытуемых, и на стадии принятия решения и инициации саккады у “быстрых” испытуемых [30–32].

Увеличение амплитуды компонента *NoGo*-N1 в тормозных условиях у “быстрых” испытуемых может отражать усиление активационных процессов направленного внимания на стадии оценки тормозного стимула и принятия решения о торможении саккады. Близкие результаты были описаны ранее в мануальной парадигме “*Go/NoGo*” [33]. Приуроченность компонента *NoGo*-N1 к временному интервалу соответствующему началу движения по ЭМГ в “*Go*” условиях позволило авторам рассматривать компонент *NoGo*-N1 как коррелят принятия решения о торможении движения. Обнаруженное в нашей работе увеличение латентности пика компонента *NoGo*-N1 у “быстрых” испытуемых по сравнению с “медленными” может отражать “затруднение” процессов торможения саккадических ответов при высокой индивидуальной скорости подготовки ответа.

Различия в величине ЛП саккады в группах “быстрых” и “медленных” испытуемых могут определяться индивидуальной спецификой подготовительных процессов ожидания сигнальных стимулов во время действия фиксационного стимула, такими как моторная готовность, связанная с включением моторного внимания и активацией премоторных цепей [34], а также неспецифическим торможением моторной системы перед произвольным движением [35]. Возможно, что “быстрые” испытуемые обладают более высоким уровнем системы моторной готовности, а “медленные” испытуемые — более высоким уровнем неспецифического торможения. В соответствии с этим предположением увеличение амплитуды компонента N1 в тормозных условиях по сравнению с пусковыми у “быстрых” испытуемых может рассматриваться как механизм повышения эффективности торможения в условиях высокого уровня моторной готовности.

Компонент *Go*-N2 изучался нами только у “медленных” испытуемых. Как указано выше, он соответствует компоненту *Go*-N1 у “быстрых” испытуемых, и также может рассматриваться как коррелят включения направленного внимания на стадии принятия решения и инициации саккады.

Исследованию компонента N2 в парадигме “*Go/NoGo*” посвящено большое количество работ, однако в настоящее время не существует единого мнения относительно функционального значения этого компонента. В различных исследованиях выдвигаются предположения о функциональном значении компонента N2 как индикатора торможения ответа [36, 37], или мониторинга результата и обновления информации в памяти [38, 39]. Выделяют также два функциональных субкомпонента *NoGo*-N2, один из которых связан с торможением ответа и опосредуется дорсолатеральными и вентральными зонами префронтальной коры, а второй — с мониторингом конфликта и обусловлен активностью передней цингулярной зоны [40].

В нашей работе обнаружены различия в латентности пика компонента *NoGo*-N2 у “быстрых” и “медленных” испытуемых. Соотношение латентностей пика компонента *NoGo*-N2 и саккадического ответа позволяет предположить, что компонент *NoGo*-N2 может отражать процессы принятия решения и “торможение” ответа у “медленных” испытуемых и мониторинг торможения и “обновление” содержания памяти у “быстрых”.

Различия в локализации пиков компонента *NoGo*-N2 в зависимости от группы испытуемых соответствуют этому предположению. Более частая локализация пиков компонента *NoGo*-N2 во фронто-центральных отведениях у “медленных” испытуемых позволяет ассоциировать его с про-

цессами торможения. В настоящее время хорошо известна ведущая роль фронтальной и префронтальной коры (зоны *IFG*, *pre SMA*, *ACC*, *dPMC*) в процессах торможения независимо от характера тормозной задачи (стоп сигнал, *Go/NoGo* или антисаккады) и двигательного ответа (движения руки или глаз, речь) [41]. У “быстрых” испытуемых пики компонента *NoGo*-N2 были чаще, чем у “медленных”, представлены в сагиттальных отведениях *Fz*, *FCz*, *Cz*, *CPz* и *Pz*, в которые проецируются ведущие зоны саккадического контроля (*SEF*), мониторинга и оценки результата поведения (*ACF*, *PCF*) [5, 42, 43].

Преимущественная локализация пиков компонента *NoGo*-N2 в теменно-затылочных отведениях у “быстрых” испытуемых также подтверждает его возможную корреляцию с процессами обновления зрительно-пространственной памяти. Именно задняя теменная кора непосредственно участвует в обеспечении функций зрительно-пространственной памяти и внимания [44]. Взаимосвязь процессов памяти и внимания в процессах селекции цели и их включение в единую систему рабочей памяти показана во многих работах [45, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у “быстрых” и “медленных” испытуемых в парадигме “*Go/NoGo*” показаны различия в параметрах и топографии компонентов N1 и N2 ВП на “пусковые” и “тормозные” стимулы, что позволило предположить различную функциональную природу этих компонентов в зависимости от индивидуальной величины ЛП саккады. В пусковых условиях компонент *Go*-N1 может рассматриваться как коррелят включения механизмов направленного внимания на стадии анализа и оценки стимула у “медленных” испытуемых, и на стадии принятия решения и инициации саккады у “быстрых” испытуемых.

В тормозных условиях компонент *NoGo*-N2 может рассматриваться как коррелят принятия решения и “торможения” ответа у “медленных” испытуемых и как коррелят мониторинга тормозного ответа и “обновления памяти” у “быстрых” испытуемых.

Полученные данные позволяют предположить различные механизмы произвольной регуляции при подготовке и торможении саккадических ответов в зависимости от индивидуальной величины их ЛП, которые ассоциируются с уровнями активации и топографии корковых сетей внимания и саккадического контроля. Кроме того, различия в величине ЛП саккады в группах “быстрых” и “медленных” испытуемых могут определяться индивидуальной спецификой подготовительных процессов в период ожидания сигнальных стиму-

лов при действии фиксационного стимула: более высоким уровнем моторной готовности у “быстрых” испытуемых и более высоким уровнем неспецифического торможения у “медленных” испытуемых. Для проверки этого предположения возможен дальнейший анализ медленных потенциалов ЭЭГ в период ожидания значимых стимулов в парадигме “Go/NoGo”.

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 биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 121032500081-5).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Becker W.* Saccadic eye movements as a control system. The Neurobiology of Saccadic Eye Movements. Amsterdam: Elsevier, 1989. P. 43.
2. *Fischer B., Breitmeyer B.* Mechanism of visual attention revealed by saccadic eye movement // *Neuropsychology*. 1987. V. 25. № 1A. P. 73.
3. *Findley J.M., Walker R.* A model of saccadic generation based on parallel processing and competitive inhibition // *Behav. Brain Sci.* 1999. V. 22. № 4. P. 661.
4. *Eimer M., van Velzen J., Cherry E., Press C.* ERP correlates of shared control mechanisms involved in saccade preparation and in covert attention // *Brain Res.* 2007. V. 1135. № 1. P. 154.
5. *Gaymard B., Ploner C.J., Rivaud S. et al.* Cortical control of saccades // *Exp. Brain Res.* 1998. V. 123. № 1–2. P. 159.
6. *De Haan B., Morgan P.S., Rorden Ch.* Covert orienting of attention and overt eye movements activate identical brain regions // *Brain Res.* 2008. V. 1204. P. 102.
7. *Kable J., Glimcher P.* The neurobiology of decision: consensus and controversy // *Neuron*. 2009. V. 63. № 6. P. 733.
8. *Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А.* Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: “Наука”, 1984. 189 с.
9. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: “МЕДпресс-информ”, 2003. 246 с.
10. *Portella C., Machado C., Arias-Carrion O. et al.* Relationship between early and late stages of information processing: even-related potential study // *Neurol. Int.* 2012. V. 4. P. 71.
11. *Jagla F., Zikmund V.* Changes in bioelectrical brain activity related to programming of saccadic eye movement // *Activ. Nerv. Super.* 1989. V. 31. P. 142.
12. *Славуцкая М.В., Мoiseeva В.В., Шульговский В.В.* Внимание и движения глаз. II. Психофизиологические представления, нейрофизиологические модели и ЭЭГ-корреляты // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2008. Т. 58. № 2. С. 131.
13. *Slavutskaya M.V., Moiseeva V.V., Shul'govskii V.V.* [Attention and eye movements in human: psychophysiological concepts, neurophysiological models and EEG correlates] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2008. V. 58. № 2. P. 131.
14. *Lisberger S., Fuch A., King W., Evinger L.* Effect of mean reaction time on saccadic responses to two step stimuli with horizontal and vertical components // *Vision Res.* 1975. V. 15. P. 1021.
15. *Славуцкая М.В., Карелин С.А., Котенев А.В., Шульговский В.В.* Позитивные компоненты вызванного ответа на зрительные стимулы в саккадической парадигме “Go/NoGo” у человека // *Физиология человека*. 2019. Т. 45. № 2. С. 5.
16. *Slavutskaya M.V., Karelin S.A., Kotenev A.V., Shulgovsky V.V.* The Positive Components of the Evoked Response to Visual Stimuli in the Saccadic “Go/NoGo” Paradigm in Humans // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 2. P. 115.
17. *Русалов В.М., Трофимова И.Н.* О представленности типов психической деятельности в различных моделях темперамента // *Психологический журн.* 2011. Т. 32. № 3. С. 74.
18. *Iragui V.J., Kutas M., Mitchiner M.R., Hillyard S.A.* Effects of aging on event-related brain potentials and reaction times in an auditory oddball task // *Psychophysiology*. 1993. V. 30. № 1. P. 10.
19. *Bahramali H., Gordon E., Li W.M. et al.* Fast and slow reaction time changes reflected in ERP brain function // *Int. J. Neurosci.* 1998. V. 93. № 1–2. P. 75.
20. *Hillyard S.A., Vogel E.K., Look S.J.* Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention (electrophysiological and neuroimaging evidence) // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1998. V. 353. № 1373. P. 1267.
21. *Мачинская Р.И.* Нейрофизиологические механизмы произвольного внимания (аналитический обзор) // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2003. Т. 53. № 2. С. 133.
22. *Machinskaya R.I.* [Neurophysiological mechanisms of voluntary attention: a review] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2003. V. 53. № 2. P. 133.
23. *Shibasaki H., Barret G., Halliday E., Halliday A.* Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1980. V. 49. № 3–4. P. 213.

21. *Иванова М.П.* Корковые механизмы произвольных движений у человека. М.: "Наука", 1991. 189 с.
22. *Praamstra P., Stegeman D.F., Horstinc M.I. et al.* Movement-related potentials preceding voluntary movement are modulated by the mode of movement selection // *Exptl. Brain Res.* 1995. V. 103. № 3. P. 429.
23. *Slavutskaya M.V., Shulgovskii V.V.* Presaccadic brain potentials in conditions of covert attention orienting // *Span. J. Psychol.* 2007. V. 10. № 2. P. 277.
24. *Tian Y., Liang S., Yao D.* Attentional orienting and response inhibition: insights from spatial-temporal neuroimaging // *Neurosci. Bull.* 2014. V. 30. № 1. P. 141.
25. *Omori M., Yamada H., Murata T. et al.* Neuronal substrates participating in attentional set-shifting of rules for visually guided motor selection, a functional magnetic response imaging investigation // *Neurosci. Res.* 1999. V. 33. № 4. P. 317.
26. *Rushworth M.F.S., Nixon Ph.D., Renowden Sh. et al.* The left parietal cortex and motor attention // *Neuropsychologia.* 1997. V. 35. № 9. P. 1261.
27. *Posner M.* Orienting of attention // *Q. J. Exp. Psychol.* 1980. V. 32. № 1. P. 3.
28. *Coull J.T.* Neural correlates of attention and arousal insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology // *Prog. Neurobiol.* 1998. V. 55. № 4. P. 343.
29. *Corbetta M., Shulman G.L.* Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. № 3. P. 201.
30. *Desimone R., Duncan J.* Neural mechanisms of selective visual attention // *Annu. Rev. Neurosci.* 1995. V. 18. P. 193.
31. *Miller E.K., Cohen J.D.* An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 167.
32. *Foxe J.J., Simpson G.V.* Flow of activation from V1 to frontal cortex in humans. A framework for defining "early" visual processing // *Exp. Brain Res.* 2002. V. 142. № 1. P. 139.
33. *Filipović S.R., Jahanshahi M., Rothwell J.C.* Cortical potentials related to the nogo decision // *Exp. Brain Res.* 2000. V. 132. № 3. P. 411.
34. *Everling S., Korappmann P., Flohr H.* Cortical potentials preceding pro- and antisaccades in man // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1997. V. 102. № 4. P. 356.
35. *Greenhouse I., Sias A., Labruna L., Ivry R.V.* Nonspecific inhibition of the motor system during response preparation // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 30. P. 10675.
36. *Eimer M.* Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task // *Biol. Psychol.* 1993. V. 35. № 2. P. 123.
37. *Falkenstein M., Koshlykova N.A., Kiroj V.N. et al.* Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks // *EEG Clin. Neurophysiol.* V. 96. № 1. P. 36.
38. *Neuwenhuis S., Yeung N., Cohen J.D.* Stimulus modality, perceptual overlap, and the go/no-go N2 // *Psychophysiology.* 2004. V. 41. № 1. P. 57.
39. *Friedrich J., Beste Ch.* Paradoxical, causal effects of sensory gain modulation on motor inhibitory control – a tDCS, EEG-source localization study // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 17486.
40. *Lavric A., Pizzagalli D.A., Forstmeier S.* When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography // *Eur. J. Neurosci.* 2004. V. 20. № 9. P. 2483.
41. *Chambers Ch. D., Garavan H., Bellgrove M.A.* Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009. V. 33. № 5. P. 631.
42. *Pierrot-Deseiligny Ch., Ploner C.J., Muri R.M. et al.* Effect of cortical lesion on saccadic eye movements in humans // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. V. 956. P. 216.
43. *Hayden B.Y., Nair A.C., McCoy A.N., Platt M.L.* Posterior cingulate cortex mediates outcome-contingent allocation of behavior // *Neuron.* 2008. V. 60. № 1. P. 19.
44. *Goldman-Rakic P.S.* Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representation memory / *Handbook of Physiology. Sect I. American Physiol. Society. Bethesda. Maryland.* 1997. V. 5. Part I. P. 373.
45. *Rowe J., Friston K., Frackowiak R., Passingham R.* Attention to action: Specific modulation of corticocortical interaction in humans // *Neuroimage.* 2002. V. 17. № 2. P. 988.
46. *Soto D., Heinke D., Humphreys G.W., Blanco M.J.* Early, top-down guidance of attention from working memory // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 2005. V. 31. № 2. P. 248.

The Negative Components of the Evoked Responses to the Visual Stimuli in the Saccadic "Go/NoGo" Paradigm in "Fast" and "Slow" Subjects

M. V. Slavutskaya^{a, *}, S. A. Karelin^{a, †}, A. V. Kotenev^a

^a *Moscow State University, Moscow, Russia*

^b *Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

*E-mail: mvslav@yandex.ru

Parameters and topography of the negative ERP components on the "Go" and "NoGo" stimuli depending on the individual saccadic latency have been analyzed in the "Go/NoGo" paradigm. The purpose of the work: to study the functional means of the N1 and N2 visual ERP components in the "fast" and "slow" subjects in "Go/NoGo" saccadic paradigm. It was shown that Go-N1 amplitude is higher in "slow" subjects, but NoGo-N1 amplitude is higher in "fast" subjects. NoGo-N1 latency is higher in "fast" subjects, and NoGo-N2 latency is higher in slow subjects. The differences in the parameters and topography of the N1 and

N2 components make it possible to consider the Go-N1 as a correlate of directed attention at the stage of stimulus analysis in “slow” subjects, and at the stage of decision-making and saccade initiation in “fast” subjects. NoGo-N2 can be considered as a marker of decision-making and inhibition in “slow” subjects and as a marker of inhibition monitoring and “memory upgrade” in “fast” subjects. It is suggested that revealed differences are due to a higher level of motor readiness in “fast” subjects and a higher level of nonspecific motor inhibition before saccadic response in “slow” subjects during pre-stimulus period.

Keywords: saccade, negative ERP components, “Go/NoGo” paradigm, cognitive control, attention, inhibition, decision making.

УДК 613.644:612.017.1:616-072.7

СОПОСТАВЛЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© 2022 г. О. И. Шевченко¹, *, О. Л. Лахман¹, Г. М. Бодиенкова¹, Е. В. Боклаженко¹

¹ФГБНУ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований,
Ангарск, Россия

*E-mail: oich68@list.ru

Поступила в редакцию 18.01.2021 г.

После доработки 17.03.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

В основе развития вибрационной болезни (ВБ) лежит ответ на застойное возбуждение преимущественно со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоталамической области, корковых зон головного мозга, приводящее к дисбалансу в эндокринной регуляции, развитию метаболической недостаточности. Взгляд на ВБ, обусловленную сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, как вариант мембранопатологического процесса, при котором наиболее уязвимыми являются мембраны сосудистого эндотелия, предполагает изучение взаимосвязи топографии уровня постоянного потенциала (УПП), интегрально отражающего мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера, с сывороточными концентрациями про- и противовоспалительных цитокинов. Цель исследования — сопоставить изменения сывороточных концентраций цитокинов и распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации. Обследованы 28 пациентов, у которых установлены во время работы в контакте с вредным производственным фактором диагноз ВБ 2 степени, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, отсутствие экспозиции к вибрации на момент исследования и коморбидной патологии, способной повлиять на обмен цитокинов. Группу сравнения представили 15 мужчин, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации. Концентрации *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IFN-γ* определяли в сыровотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Регистрацию УПП осуществляли с помощью метода нейроэнергокартирования. Применены методы статистического анализа с определением *W*-критерия Шапиро–Уилка, *U*-критерия Манна–Уитни, метод ранговой корреляции Спирмена. В группе пациентов с ВБ установлено преобладание умеренно повышенного УПП при сопоставлении с группой сравнения в центральном ($p = 0.04$), центральном левом ($p = 0.02$), правом височном ($p = 0.03$) отведениях. Выявлена взаимосвязь уровней *IL-2* и УПП в центральном левом ($r_s = 0.47$), теменном правом ($r_s = 0.37$), затылочном ($r_s = 0.38$) отделах головного мозга (ГМ); *IL-4* и УПП в лобных правом ($r_s = 0.41$) и левом ($r_s = 0.45$), височном ($r_s = 0.39$), центральном ($r_s = 0.51$) межполушарными градиентами; *IL-8* и УПП в лобных правом ($r_s = 0.41$) и левом ($r_s = 0.43$), центральном межполушарным градиентом ($r_s = 0.38$); *IFN-γ* и УПП лобном левом ($r_s = 0.41$), центральным межполушарным градиентом ($r_s = 0.42$). Увеличение УПП в лобных (правом, левом), правом височном, затылочном, центральных, теменном правом отделах мозга при ВБ сочетается с гиперпродукцией *IL-8*, *IFN-γ*. На основании полученных взаимосвязей установлена сопряженность усиленного нейроэнергообмена в передних отделах ГМ с активацией нейровоспалительного процесса за счет гиперпродукции *IL-4* и *IL-8*. Увеличение концентраций *IL-2* сопряжено с ростом УПП в задних отделах головного мозга.

Ключевые слова: энергетический обмен, головной мозг, уровень постоянного потенциала, цитокины, нейровоспаление, вибрационная болезнь.

DOI: 10.31857/S0131164622010131

В последнее десятилетие по мере активного развития нейронаук все больший клинический интерес исследователей представляет изучение взаимосвязей энергетического обмена головного

мозга (ЭОГМ), церебральных метаболических процессов с состоянием иммунной системы (ИС), нарушение взаимодействия которых способствует возникновению расстройств гомеоста-

за, развитию сосудистых, неврологических заболеваний [1, 2]. Исследования *P.B. Gorelick et al.* показали, что в повреждении сосудов и нейронов основополагающая роль принадлежит воспалению [3]. Однако до сих пор отсутствуют сведения, способные установить первопричинность нейровоспаления и нейрональной дисфункции в повреждении головного мозга (ГМ), объяснить роль нейровоспаления в ишемизации ГМ [4, 5].

В работах современных исследователей установлено, что вследствие проникновения в центральную нервную систему (ЦНС) циркулирующих периферических иммунных клеток и их взаимодействия с микроглией развивается иммунный ответ в виде про- и противовоспалительных реакций, осуществляемых с помощью цитокинов — многоуровневой сетевой структуры [6–8]. Интерлейкины способствуют изменению морфофункциональных параметров гипоталамической области мозга [9, 10]. При этом метаболические нарушения в глии являются предшественниками возникновения иммунопатологического процесса в ЦНС [11–14].

В литературе накоплены данные электрофизиологических исследований о существовании взаимосвязи между интенсивностью ЭОГМ в определенных церебральных структурах и активностью естественных киллеров [15, 16]. Результаты исследований В.В. Абрамовой и др. свидетельствуют о преобладании ЭОГМ в правом полушарии по сравнению с левым при повышении пролиферативного ответа Т-лимфоцитов (усиление иммунного ответа). Данный факт авторы связывают с возникновением начальных стадий стресса [17].

На современном этапе развития медицины труда существуют знания, доказывающие, что в основе развития вибрационной болезни (ВБ) лежит ответ на застойное возбуждение преимущественно со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоталамической области, корковых зон ГМ, приводящее к дисбалансу в эндокринной регуляции, развитию метаболической недостаточности [6, 18]. Также известно, что вестибулокоординаторные нарушения при ВБ обусловлены длительным стрессорным воздействием вибрации, приводящим к срыву адаптационных возможностей вестибулярной системы [19]. У пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным действием общей и локальной вибрации, при проведении стабилотрии в 100% случаев Л.С. Васильева и др. [20] установили постуральные нарушения в виде выраженных и умеренных нарушений равновесия, в патогенезе которых важную роль играет формирование очага застойного возбуждения в ГМ в центрах вибрационной чувствительности. Посредством методов нейроэнергокартирования (НЭК), стимуляционной электронейромиографии, исследования сомато-

сенсорных вызванных потенциалов при стимуляции срединного и большеберцового нервов, количественного сенсорного тестирования были определены выраженные демиелинизирующие изменения нервов верхних и нижних конечностей, а функциональные — на уровне шейного отдела спинного мозга и соматосенсорной зоны коры ГМ, замедление проведения афферентных волн возбуждения от дистальных по восходящим путям спинного мозга до задних столбов шейного отдела, а также повышение порогов температурной чувствительности к холодным и тепловым стимулам и болевой чувствительности тепловой модальности [20]. По данным ряда авторов, отличительной особенностью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при полиневропатии конечностей, обусловленной воздействием локальной и общей вибрации, является вовлечение в патологический процесс структур ГМ с изменениями со стороны мозжечка, стволовых структур и гипоталамуса, нарушения вегетативной и афферентной регуляции церебрального уровня в стволовых, подкорковых и корковых отделах [21, 22].

В настоящем исследовании представляет интерес изучение особенностей ЭОГМ при помощи метода НЭК, который позволяет объективизировать степень выраженности вегетативной дисфункции, оценить состояние метаболизма глюкозы ГМ, и, как следствие, состояние энергетической активности ГМ [23]. Регистрация уровня постоянного потенциала (УПП) корковых областей ГМ, основанного на современных представлениях о зависимости электрических характеристик сосудов и капилляров от деформации потоком крови сосудистой стенки, а также разности потенциалов, возникающей на границе гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и зависящей от интенсивности энергетического обмена в прилегающей нервной ткани, методом НЭК способствует получению новых знаний об энергетическом обеспечении биоэлектрических процессов головного мозга [23, 24].

Вследствие дисрегулирующего влияния ЦНС на сосудистый тонус развивается ангиоспазм с последующей генерализацией патологического процесса в виде расстройства системной гемодинамики. Данные современных исследователей указывают на важную роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ВБ [25]. У пациентов с ВБ сотрудниками Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (г. Ангарск) выявлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета [7, 26, 27]. С.А. Бабановым, Р.А. Бараевой и др. показаны изменения цитокинового статуса в виде повышения уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-8, IL-10, снижения IL-4 при ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибрации [28, 29]. Однако установление церебрального ангиодистониче-

ского синдрома, являющегося одним из проявлений ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, в настоящее время является затруднительным из-за отсутствия специфичной доказательной базы [30–32].

Таким образом, исследование распределения УПП во взаимосвязи с изменениями сывороточных концентраций цитокинов важно при изучении роли корково-подкорковых образований ГМ в процессах нейровоспаления, для расширения представлений об особенностях функционирования ГМ. Несмотря на многочисленные факты о взаимосвязи нервной и ИС, в литературе нами не найден ответ на вопрос, как соотносится топография УПП, интегрально отражающего мембранные потенциалы нейронов, глии и ГЭБ [33, 34], с сывороточными концентрациями про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

Изучение нарушений нейроиммунного взаимодействия, позволяющего организму адаптироваться к условиям окружающей среды, будет способствовать дополнению знаний о патогенезе ВБ, откроет перспективы для новых подходов лечения, включающих коррекцию нейроиммунной регуляции у пациентов с данной патологией [6, 24].

Цель исследования — сопоставить изменения сывороточных концентраций цитокинов и распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 28 пациентов (мужчин) с ВБ 2 степени, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (основная (I) группа, средний возраст 52.24 ± 0.47 года). Критерием включения в основную группу было наличие установленного во время работы в контакте с вредным производственным фактором диагноза ВБ, отсутствие экспозиции к вибрации на момент исследования, без коморбидной патологии, которая могла бы повлиять на обмен цитокинов (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т.д.). Диагноз ВБ был установлен на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-ого пересмотра. Среди жалоб пациентов I группы ведущими были ноющие боли в мышцах рук и ног, приступообразные парестезии, преимущественно в ночное время, снижение силы в руках, плохой сон из-за болей и онемения, зябкость рук и ног в сырую погоду, болезненность при движениях в локтевых суставах, приступы головокружения, ухудшение памяти, шум в ушах.

Выделили следующие клинические синдромы: умеренно выраженная вегетативно-сенсорная полиневропатия рук и ног, периферический ангиодистонический синдром рук, церебральный ангиодистонический синдром. Все обследования выполнили при поступлении в клинику, до проведения лечения. Группу сравнения представляли 15 здоровых мужчин в возрасте 53.0 ± 0.84 года (II группа), которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию вибрации и не имели на момент исследования острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний.

Кровь для исследования у пациентов брали однократно при поступлении в стационар, натощак, используя пробирки *Vacutainer* (США), которые центрифугировали при 1500 оборотов в минуту в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку отбирали в отдельные пробирки Эппендорф (*Eppendorf*, Германия). Содержание цитокинов (*IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IFN-γ*) определяли на высокоскоростном автоматическом иммуноферментном анализаторе третьего поколения *Alisei Q.S.* (*SEAC*, Италия) с использованием стандартных тест-систем производства ЗАО “Вектор-Бест” (Россия).

УПП регистрировали посредством метода НЭК при 12-канальном отведении: *Fz* — лобном центральном, *Fd* — лобном правом, *Fs* — лобном левом, *Cz* — центральном, *Cd* — центральном правом, *Cs* — центральном левом, *Pz* — центральном теменном, *Pd* — теменном правом, *Ps* — теменном левом, *Oz* — затылочном, *Td* — правом височном, *Ts* — левом височном. Рассчитывали уровень интенсивности энергетического обмена по всем отделам (*Хср.*). С помощью градиента *Td–Ts* устанавливали межполушарную височную асимметрию энергетического метаболизма, *Cd–Cs* — центральную. Исследования проводили на аппаратно-программном комплексе для топографического картирования электрической активности “Нейроэнергокартограф” (аппарат “Нейро-КМ”, Россия) с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Регистрацию осуществляли после элиминации артефактов физической и физиологической природы. Активные электроды размещали на голове по схеме 10×20 , референтный электрод — на запястье правой руки [33, 35].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ “*STATISTICA 6.0*” (*StatSoft*, США). Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для межгруппового сравнения количественных показателей возраста обследованных пациентов применяли параметрический критерий Стьюдента (данные представлены в виде средней (*M*) и ее ошибки (*m*)). Межгруппо-

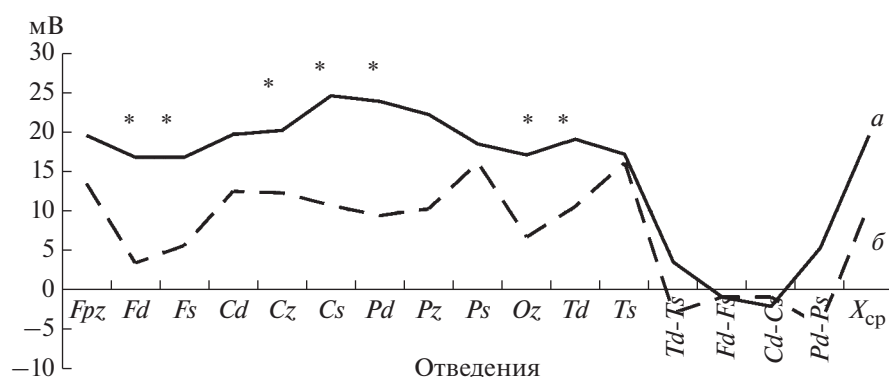


Рис. 1. Профили распределения уровня постоянного потенциала (УПП) в исследуемых группах.

* — различия статистически значимы между I (a) и группой сравнения (б), $p < 0.05$.

вое сравнение количественных показателей, характеризующих УПП и цитокины, осуществляли с использованием непараметрического метода *U*-критерия Манна–Уитни (данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}–Q_{75})$). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа распределения УПП у пациентов I группы выявлено его статистически значимое преобладание в лобном правом и левом (*Fd*, *Fs*), правом височном (*Td*), затылочном (*Oz*), центральном и центральном левом (*Cz*, *Cs*), теменном правом (*Pd*) отделах ГМ при сопоставлении с таковыми в группе сравнения. Отмеченные локальные изменения УПП при ВБ выявляются на фоне его общего повышения во всех исследуемых областях и определенного сглаживания реги-

онарных различий этого показателя, присущих норме (рис. 1). У лиц I группы повышение УПП в центральном и центральном левом (*Cz*, *Cs*), правом височном (*Td*) отведениях соответствовало умеренно выраженному усилению ЭОГМ, в остальных — легко выраженному.

Средний УПП у пациентов с ВБ был умеренно повышен и имел статистически значимое отличие от такового в группе сравнения, который соответствовал нормальному уровню ЭОГМ (табл. 1).

Сравнительная оценка сывороточных концентраций цитокинов у обследованных I, II групп, в зависимости от наличия ВБ, позволила выявить статистически значимое нарастание уровней провоспалительного *IL-8* (24.29 (14.42–65.16) пг/мл и 14.03 (8.00–18.76) пг/мл соответственно, $p = 0.009$) и *IFN-γ* (21.38 (1.68–94.28) пг/мл и 0.87 (0.01–9.49) пг/мл соответственно, $p = 0.008$), ассоциируемое с цитотоксичностью, воспалительными состояниями хронического и острого характера при данной профессиональной патологии.

Таблица 1. Достоверно отличающиеся от группы сравнения параметры уровня постоянного потенциала (УПП) у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ), связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, $Me (Q_{25}–Q_{75})$

Показатели УПП, мВ	Пациенты с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации	Группа сравнения	Уровень статистической значимости отличий (p)
<i>Fd</i>	11.02 (6.57–15.81)	0.31 (–3.34–2.45)	0.0003
<i>Fs</i>	11.85 (7.74–20.15)	3.97 (–1.27–10.62)	0.007
<i>Oz</i>	14.72 (7.75–18.85)	1.47 (–3.75–9.98)	0.0013
<i>Td</i>	18.80 (12.04–23.53)	4.57 (1.03–19.59)	0.026
<i>Cz</i>	21.96 (10.37–30.44)	10.66 (6.95–14.69)	0.035
<i>Cs</i>	19.71 (14.81–26.85)	10.37 (6.46–14.95)	0.015
<i>Pd</i>	14.96 (7.89–25.29)	4.51 (2.07–9.35)	0.012
X_{cp}	17.92 (13.19–21.67)	8.63 (3.78–11.09)	0.0017

Таблица 2. Корреляционные коэффициенты между уровнем постоянного потенциала (УПП) и показателями сывороточных концентраций цитокинов у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ), обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, ($p < 0.05$)

Показатели цитокинов, пг/мл	УПП, мВ						
	Fd	Fs	Cs	Pd	Oz	$Td-Ts$	$Cd-Cs$
$IL-2$	—	—	0.48	0.38	0.39	—	—
$IL-4$	0.42	0.45	—	—	—	0.39	0.52
$IL-8$	0.41	0.44	—	—	—	—	0.38
$IFN-\gamma$	—	0.42	—	—	—	—	0.42

Примечание: “—” — отсутствие статистически значимых корреляционных связей.

Данные корреляционного анализа позволили выявить взаимосвязи между уровнем цитокинов и параметрами УПП в вышеуказанных двенадцати отведениях у обследованных пациентов. Зарегистрированы статистически значимые прямые корреляционные связи между концентрацией $IL-2$ и УПП в центральном левом, теменном правом, затылочном корковых отделах ГМ; $IL-4$ и УПП в лобном правом и левом отведении, межполушарными градиентами $Td-Ts$ (разность потенциалов между правым и левым височными отведениями) и $Cd-Cs$ (разность потенциалов между правым и левым центральными отведениями); $IL-8$ и УПП в лобном правом и левом, межполушарным градиентом $Cd-Cs$; $IFN-\gamma$ и УПП лобном левом отведении, межполушарным градиентом $Cd-Cs$ (табл. 2). Указанные зависимости показывают, что увеличение продукции $IL-4$, $IL-8$, $IFN-\gamma$ сопровождается повышением УПП в лобных правом и левом отведении, центральном правом корковых отделах ГМ. Повышение УПП в центральном, теменном правом, затылочном отведениях ассоциировано с гиперпродукцией $IL-2$.

В группе сравнения в результате применения корреляционного анализа наблюдалась несколько иная картина взаимоотношений. Так, установлена прямая статистически значимая зависимость между УПП теменного центрального отдела ГМ и показателями $IL-4$, $IL-8$, $IFN-\gamma$ ($r_s = 0.54$; 0.69 ; 0.65 , $p = 0.036$; 0.022 ; 0.018 соответственно). Повышение $IFN-\gamma$ было сопряжено с ростом УПП в лобном левом, затылочном отделах ГМ ($r_s = 0.54$; 0.53 , $p = 0.028$; 0.030 соответственно). Установлено, что увеличение концентрации $IFN-\gamma$ сопровождалось снижением УПП межполушарного лобного градиента ($Fd-Fs$) ($r_s = -0.65$, $p = 0.031$), характеризующим преобладание активности в лобном отделе левого полушария ГМ. Данные факты указывают на то, что преобладание ЭОГМ в теменном отделе правого полушария связано с увеличением $IL-4$, $IL-8$, $IFN-\gamma$.

В результате выполненной работы показано, что при сочетанном воздействии локальной и общей вибрации происходит усиление ЭОГМ в лоб-

ном правом и левом (Fd , Fs), правом височном (Td), затылочном (Oz), центральных (Cz , Cs), теменном правом (Pd) отделах ГМ, что согласуется и дополняет полученные ранее данные о состоянии нейроэнергообмена при ВБ [36].

При обсуждении значимости полученных результатов, опираясь на современную концепцию о механизмах регуляции избирательной проницаемости ГЭБ посредством нейроваскулярной единицы (НВЕ), в которой межклеточные взаимодействия осуществляются посредством белков плотных контактов, белков щелевых контактов, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, нейротрансмиттеров [37–39], авторским коллективом предположена возможность возникновения каскада нейрососудистых реакций у пациентов с ВБ вследствие нарушения функций НВЕ (перфузии и метаболизма) [40]. Гипотетически выявленные изменения УПП могут служить маркерами дисфункции регуляторных систем, значимых в патогенезе нейровоспалительных процессов, задействованных в развитии церебрального ангиодистонического синдрома у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

Кроме того, поскольку любые нарушения межклеточных взаимодействий внутри НВЕ приводят к повреждению коры ГМ, подкорковых ганглиев и их взаимосвязей [41, 42], с помощью установленных корреляционных связей предпринята попытка объяснения факта соотношения топографии УПП с сывороточными концентрациями медиаторов воспаления в гипоксически-ишемическом процессе в ЦНС при ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

По мнению Е.В. Мирошник и др., по мере развития патологического процесса в организме, происходит усиление ЭОГМ в задних отделах коры ГМ по сравнению с передними [43]. Данное явление установлено при использовании величины межполушарной асимметрии (ВМПА) мощности биопотенциалов при анализе электроэнцефалографии (ЭЭГ) с применением визуального

анализа (по Е.А. Жирмунской), программ спектрального анализа энергетических спектров с картированием, и объясняется тем, что в норме в передних отделах коры преобладают влияния десинхронизирующих структур, в задних — синхронизирующих, проявляющихся большими значениями ВМПА в передних отделах неокортекса. Дисбаланс активности де- и синхронизирующих отделов неспецифической системы мозга при снижении мощности ЭЭГ по мере прогрессирования нарушений мозгового кровообращения обеспечивается посредством преобладания активности синхронизирующего отдела, а в последующем — десинхронизирующего [44].

Наибольшее число установленных прямых корреляционных связей было получено между параметрами высокого УПП, опосредованно характеризующими наличие мембранопатологического процесса в нейронах, глии и ГЭБ в лобных (правой и левой), височной и центральной корковых областях правого полушария ГМ (нарастание ацидоза) и гиперпродукцией *IL-8*.

Ссылаясь на известные данные нейрофизиологических исследований о том, что основные восходящие проекции от стриопаллидарной системы принимают лобные доли, от центральных неспецифических структур (в частности, ретикулярной формации, проходящей через ядра таламуса) ГМ — центральные, от областей зрительного, вестибулярного анализаторов, лимбико-гиппокампальных образований — височные и затылочная [45–48], можно предположить, что изменения функциональной активности коры в виде усиления УПП в вышеперечисленных корковых отделах ГМ инициируются дисфункцией соответствующих подкорковых регуляторных структур, способствующей гиперпродукции *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IFN-γ*. Вероятно, возникновение нейровоспалительных реакций с вовлечением в патологический процесс стриопаллидарной системы, ретикулярной формации, таламуса, лимбико-гиппокампальных образований провоцирует повышение УПП в лобных, центральных, затылочной, правой височной и правой теменной областях ГМ, участвуя в формировании нейрогенного иммунодефицита у пациентов с ВБ [49].

Дальнейшее изучение роли состояния нейроиммунологических процессов в патофизиологических механизмах ВБ позволит получить диагностические критерии, определяющие риск повреждения ЦНС при ВБ, что может быть полезным при разработке персонализированных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию церебральной дисфункции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ полученных результатов исследований в сопоставлении с данными литературы послужил обоснованием следующих выводов:

1. У пациентов с ВБ установлено усиление нейротрансформации в лобном правом и левом, правом височном, затылочном, центральных, теменном правом отделах ГМ, сопровождающееся гиперпродукцией *IL-8*, *IFN-γ*.

2. Выявленная положительная корреляционная зависимость между *IL-4* и *IL-8* с высоким УПП в лобных (правой и левой гемисферы), височном и центральном отделах правого полушария головного мозга может отражать топографическую значимость указанных корковых зон в активации нейровоспалительного процесса при ВБ. Сопряженность возрастания уровней *IL-2* и УПП в центральных, правой теменной, затылочной долях головного мозга, по-видимому, свидетельствует о заинтересованности диэнцефальных и лимбико-гиппокампальных структур у пациентов с ВБ.

Этические нормы. Работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 и одобрены локальным биоэтическим комитетом Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (Ангарск).

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 финансовых средств, выделенных в рамках Государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ (Ангарск).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Депутат И.С., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В. и др. Анализ распределения уровня постоянного потенциала головного мозга в оценке функционального состояния организма (Обзор) // Экология человека. 2015. № 10. С. 27.
Deputy I.S., Nekhoroshkova A.N., Gribanov A.V. et al. Analysis of the distribution of the level of constant po-

- tential of the brain in assessing the functional state of the body (Review) // Human Ecology. 2015. № 10. P. 27.
2. *Созаева Д.И., Бережанская С.Б.* Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные // Кубанский научно медицинский вестник. 2014. № 3. С. 145.
Sozaeva D.I., Berezhanskaya S.B. The main mechanisms of interaction between the nervous and immune systems. Clinical and experimental data // Kuban Scientific Medical Bulletin. 2014. № 3. P. 145.
 3. *Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association // Stroke. 2011. V. 42. № 9. P. 2672.
 4. *Bilbo S.D., Smith S.H., Schwarz J.M.* A lifespan approach to neuroinflammation and cognitive disorders: a critical role for glia // J. Neuroimmune Pharmacol. 2012. V. 7. № 1. P. 24.
 5. *Wrona D.* Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems // J. Neuroimmunol. 2006. V. 172. № 1–2. P. 38.
 6. *Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е.* Изменение иммунного гомеостаза при воздействии производственной вибрации // Медицинский совет. 2016. № 10. С. 174.
Azovskova T.A., Lavrentieva N.E. Changes in immune homeostasis when exposed to industrial vibration // Medical Council. 2016. № 10. P. 174.
 7. *Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И.* Оценка цитокинов и белка теплового шока при вибрационной болезни // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20. № 6. С. 895.
Bodienkova G.M., Kurchevenco S.I. Assessment of cytokines and heat shock protein in vibration disease // Med. Immunol. 2018. V. 20. № 6. P. 895.
 8. *Кулеш А.А., Кукулина Е.М., Шестаков В.В.* Взаимосвязь цитокинов в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови с неврологическим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 9. С. 657.
 9. *Абдурасулова И.Н., Клименко В.М.* Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // Медицинский академический журн. 2011. Т. 11. № 1. С. 12.
Abdurasulova I.N., Klimenko V.M. The role of immune and glial cells in the processes of neurodegeneration // Med. Acad. J. 2011. V. 11. № 1. P. 12.
 10. *Багаутдинов М.Р., Брындина И.Г.* Церамиды гиппокамп как вероятный компонент в патогенезе нейрогенеративных нарушений при эмоциональном и метаболическом стрессе с учетом различной стресс-резистентности организма // Уральский медицинский журн. 2015. № 1(124). С. 126.
 11. *Евсеев В.А.* Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. М.: РАМН, 2007. С. 148.
 12. *Харькова Ю.О., Ужахов А.М., Ужахов Т.М. и др.* Морфофункциональная перестройка основных структурных элементов головного мозга при артериальной гипертензии // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5. № 12. С. 1674.
 13. *Перекрест С.В., Гаврилов Ю.В., Абрамова Т.В.* Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-fos гена) // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8. № 5–6. С. 631.
Perekrest S.V., Gavrilov Yu.V., Abramova T.V. Activation of cells of hypothalamic structures with the introduction of antigens of various nature (by expression of the c-fos gene) // Med. Immunol. 2006. V. 8. № 5–6. P. 631.
 14. *Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G.* The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis // Neuro Oncol. 2005. V. 7. № 2. P. 122.
 15. *Davidson R.J., Coe C.C., Dolski I., Donzella B.* Individual differences in prefrontal activation asymmetry predict natural killer cell activity at rest and in response to challenge // Brain Behav. Immun. 1999. V. 13. № 2. P. 93.
 16. *Lekander M., Fredrikson M., Wik G.* Neuroimmune relations in patients with fibromyalgia: A positron emission tomography study // Neurosci. Lett. 2000. V. 282. № 3. P. 193.
 17. *Абрамов В.В., Ершов О.В., Смык А.В.* Взаимосвязь функциональной асимметрии иммунной системы и ЦНС при формировании иммунного ответа // Нейроиммунология. 2009. Т. 7. № 1. С. 6.
 18. *Швалева О.В., Колесова Е.Б., Федорова С.Б.* Современные аспекты патогенеза вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59. № 9. С. 807.
Shvalev O.V., Kolesova E.B., Fedorova S.B. Modern aspects of the pathogenesis of vibration disease // Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology. 2019. V. 59. № 9. P. 807.
 19. *Котиринич И.А.* Клинические особенности вибрационной патологии от воздействия общей низкочастотной вибрации и статодинамической перегрузки при управлении самодвижущейся техникой // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2006. № 3. С. 96.
Kotirinich I.A. Clinical features of vibration pathology from the impact of general low-frequency vibration and static-dynamic overload in the control of self-propelled equipment // Acta Biomedica Scientifica. 2006. № 3. P. 96.
 20. *Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Лахман О.Л.* Постуральные нарушения у пациентов с вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59. № 5. С. 314.
Vasilyeva L.S., Slivnitsyna N.V., Lakhman O.L. Postural disorders in patients with vibration sickness // Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology. 2019. V. 59. № 5. P. 314.
 21. *Панков В.А., Бодиенкова Г.М., Кулешова М.В., и др.* Состояние функциональных систем организма больных вибрационной болезнью в постконтактном периоде // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 110.
Pankov V.A., Bodienkova G.M., Kuleshova M.V., et al. The state of the functional systems of the body of patients with vibration disease in the post-exposure period // Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology. 2015. № 9. P. 110.

22. Катманова Е.В. Анализ патологической активности ЭЭГ у лиц, подвергающихся воздействию общей и локальной вибрации // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 3–4. С. 570.
Katamanova E.V. Analysis of pathological EEG activity in persons exposed to general and local vibration // *Int. J. Appl. Fundam. Res.* 2016. № 3–4. P. 570.
23. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. № 8. С. 38.
Fokin V.F., Ponomareva N.V. The intensity of cerebral energy metabolism: the possibilities of its assessment by the electrophysiological method // *Bull. Russ. Acad. Med. Sci.* 2001. № 8. P. 38.
24. Fokin V.F., Ivashtenko E.I. Change of cerebral acid-base balance with chronic brain ischemic disease in response to vinpocetine therapy // *Eur. Neuropsychopharm.* 2005. V. 15. № S2. P. 259.
25. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Чернышев В.М. и др. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни: клинические и патогенетические аспекты. Новосибирск: Сибмедииздат, 2004. 148 с.
26. Абраматец Е.А., Лакхман О.Л., Кудяева И.В. Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 11. С. 30.
Abramatets E.A., Lakhman O.L., Kudayeva I.V. Some aspects of the immune response of patients with varying severity of vibration disease // *Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology.* 2007. № 11. P. 30.
27. Бодяенкова Г.М., Курчевенко С.И., Русанова Д.В. Нейроаутоиммунные процессы при вибрационной болезни // Нейрохимия. 2018. Т. 35. № 3. С. 269.
Bodyenkova G.M., Kurchevenko S.I., Rusanova D.V. Neuroautoimmune processes in vibration disease // *J. Neurochemical.* 2018. V. 35. № 3. P. 269.
28. Бабанов С.А., Бараева Р.А., Будаев Д.С. и др. Состояние иммунного профиля и цитокины при вибрационной болезни // Русский медицинский журн. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 1–2. С. 108.
29. Бараева Р.А., Бабанов С.А. Иммунный профиль при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации // Санитарный врач. 2015. № 7. С. 11.
30. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н. Сопряженность динамических характеристик функциональной межполушарной асимметрии с коннективностью у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Асимметрия. 2019. Т. 13. № 3. С. 40.
Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N. The relationship of the dynamic characteristics of functional interhemispheric asymmetry with connectivity in patients with chronic cerebrovascular diseases // *J. Asymmetry.* 2019. V. 13. № 3. P. 40.
31. Hirata M., Matsumoto T., Toibana N. et al. Involvement of the Central Nervous System in Vibration Syndrome // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1995. V. 67. № 3. P. 173.
32. Hirata M., Sakakibara H. Visually-evoked P300 and N200 potentials as indicators of central nervous system function in patients with vibration syndrome // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2008. V. 82. № 1. P. 79.
33. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 288 с.
34. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н. и др. Асимметрия лобно-теменных нейросетей покоя у больных с хронической сосудистой энцефалопатией // Асимметрия. 2019. Т. 13. № 2. С. 50.
Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N. et al. Asymmetry of the fronto-parietal resting neural networks in patients with chronic vascular encephalopathy // *J. Asymmetry.* 2019. V. 13. № 2. P. 50.
35. Шмырев В.И., Витько Н.К., Миронов Н.П. и др. Нейроэнергокартирование высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга. Данные нейроэнергокартирования при когнитивных нарушениях и снижении умственной работоспособности: методические рекомендации. М.: Издательство: Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ, 2010. 21 с.
36. Шевченко О.И., Лакхман О.Л. Состояние энергетического обмена головного мозга у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов // Экология человека. 2020. № 2. С. 18.
Shevchenko O.I., Lakhman O.L. The state of energy metabolism of the brain in patients with occupational diseases from the influence of physical factors // *Human Ecology.* 2020. № 2. P. 18.
37. Кувачева Н.В., Салмина А.Б., Комлева Ю.К. и др. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 4. С. 80.
Kuvacheva N.V., Salmina A.B., Komleva Yu.K. et al. [Permeability of the blood-brain barrier is normal, with impaired development of the brain and neurodegeneration] // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2013. V. 113. № 4. P. 80.
38. Моргунов А.В., Кувачева Н.В., Таранушенко Т.Е. и др. Современные представления о патогенезе перинатального ишемического повреждения клеток нейроваскулярной единицы головного мозга: молекулы-мишени для нейропротекции // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68. № 12. С. 26.
Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Taranushenko T.E. Modern concepts of the pathogenesis of perinatal ischemic damage to the cells of the neurovascular unit of the brain: target molecules for neuroprotection // *Bull. Russ. Acad. Med. Sci.* 2013. V. 68. № 12. P. 26.
39. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier an overview: structure, regulation, and clinical implications // *Neurobiol. Dis.* 2004. V. 16. № 1. P. 1.
40. Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. Т. 12. № 5. С. 87.

41. *Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д. и др.* Особенности экспрессии коннексинов клетками нейроваскулярной единицы в норме и при гипоксии в условиях эксперимента // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 6. С. 5.
Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Khilazheva E.D. et al. Features of the expression of connexins by cells of the neurovascular unit in normal conditions and during hypoxia under experimental conditions // Bull. of Siber. Med. 2014. V. 13. № 6. P. 5.
42. *Barkovich A.J.* Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination // J. Inherit. Metab. Dis. 2005. № 28. P. 311.
43. *Мирошник Е.В., Зверева З.Ф., Бобров А.Ф.* Сопоставление показателей биоэлектрической активности головного мозга и энергетических процессов в ткани мозга (величины межполушарных различий мощности биопотенциалов гомологичных отделений и уровня постоянного потенциала головного мозга) // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. Т. 60. № 2. С. 49.
44. *Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П., Золотарева Н.Н.* Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 2. С. 15.
Zvereva Z.F., Vanchakova N.P., Zolotareva N.N. [Clinical and neurophysiological parameters in patients with discirculatory encephalopathy] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2010. V. 110. № 2. P. 15.
45. *Болдырева Г.Н.* Нейрофизиологический анализ поражения лимбико-диэнцефальных структур мозга человека. Краснодар: Экоинвест, 2009. 231 с.
46. *Болдырева Г.Н.* Атипичные формы церебральной альфа активности при поражении регуляторных структур мозга человека // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 3. С. 14.
Boldyreva G.N. Atypical forms of cerebral alpha activity with damage to the regulatory structures of the human brain // Human Physiology. 2018. V. 44. № 3. P. 246.
47. *Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С.* Роль регуляторных систем мозга в формировании ЭЭГ человека // Журн. высшей нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2000. Т. 50. № 5. С. 19.
Boldyreva G.N., Sharova E.V., Dobronravova I.S. [The role of brain regulatory systems in the formation of human EEG] // Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova. 2000. V. 50. № 5. P. 19.
48. *Matthews S.C., Paulus M.P., Simmons A.N. et al.* Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function // Neuroimage. 2004. V. 22. № 3. P. 1151.
49. *Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В. и др.* Теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов: основные положения и закономерности формирования // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 4. С. 1.
Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Kuleshova M.V. et al. Theories of sensory conflict under the influence of physical factors: basic provisions and patterns of formation // Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology. 2015. № 4. C. 1.

Comparison of Serum Concentrations of Some Cytokines and Distribution of the Level of Constant Potential of the Brain in Patients with Vibration Disease

O. I. Shevchenko^a, *, O. L. Lakhman^a, G. M. Bodienkova^a, E. V. Boklazhenko^a

^aEast Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

*E-mail: oich68@list.ru

The development of vibrational disease (VD) is based on a response to stagnant excitation mainly from the sympathetic part of the autonomic nervous system, hypothalamic region, and cortical areas of the brain, leading to an imbalance in endocrine regulation and the development of metabolic insufficiency. A look at VD associated with the combined effects of local and general vibration, as a variant of the membrane-pathological process, in which the membranes of the vascular endothelium are the most vulnerable, suggests studying the relationship between topography of the level of constant potential (DC-potential level), which integrally reflects the membrane potentials of neurons, glia and blood-brain barrier, with serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines. The aim of the study was to compare changes in serum cytokine concentrations and distribution of the level of constant potential of the brain in patients with VD associated with the combined effects of local and general vibration. The study involved 28 patients who were diagnosed with II degree during work in contact with a harmful production factor due to the combined effect of local and general vibration, lack of exposure to vibration at the time of the study and comorbid pathology that could affect the exchange of cytokines. The comparison group was represented by 15 men who were not exposed to vibration in their professional activities. Concentrations of IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ were determined in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay. Registration of DC-potential level was carried out using the method of neuroenergy mapping. The methods of statistical analysis are applied with the determination of the *W*-criterion of Shapiro–Wilk, *U*-test of Mann–Whitney, the method of rank correlation of Spearman. The prevalence of moderately elevated DC-potential level was established in the group of patients with VD when compared with the comparison group in the central ($p = 0.04$), central left ($p = 0.02$), and right temporal ($p = 0.03$) leads. The relationship between the levels of IL-2 and DC-potential level in the central left ($r_s = 0.47$), parietal right ($r_s = 0.37$), occipital ($r_s = 0.38$) departments of the brain was revealed; IL-4 and DC-potential

level in frontal right ($r_s = 0.41$) and left ($r_s = 0.45$), temporal ($r_s = 0.39$), central ($r_s = 0.51$) hemisphere gradients; IL-8 and DC-potential level in the frontal right ($r_s = 0.41$) and left ($r_s = 0.43$), the central interhemispheric gradient ($r_s = 0.38$); IFN- γ and DC-potential level in frontal left ($r_s = 0.41$), central interhemispheric gradient ($r_s = 0.42$). An increase in DC-potential level in the frontal (right, left), right temporal, occipital, central, parietal right parts of the brain in VD is combined with overproduction of IL-8, IFN- γ . Based on the obtained relationships, the conjugation of enhanced neuroenergy metabolism in the anterior brain regions with activation of the neuroinflammatory process due to overproduction of IL-4 and IL-8 was established. An increase in IL-2 concentrations is associated with an increase in AMR in the posterior regions of the brain.

Keywords: energy exchange, brain, DC-potential level, cytokines, neuroinflammation, vibration disease.

УДК 612.821

ТРЕМОРНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ГЛАЗ КАК ОБЪЕКТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ УТОМЛЕНИЯ ВОДИТЕЛЕЙ

© 2022 г. С. И. Ляпунов^{1, *}, И. И. Шошина^{2, 3, **}, И. С. Ляпунов¹

¹ФГБУН Институт общей физики имени А.М. Прохорова, РАН, Москва, Россия

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

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: dc.cetsil@gmail.com

**E-mail: shoshinaii@mail.ru

Поступила в редакцию 04.03.2021 г.

После доработки 15.07.2021 г.

Принята к публикации 21.09.2021 г.

Утомление — функциональное состояние (ФС), характеризующееся стойким снижением работоспособности. Предложена система регистрации утомления водителей, основанная на модели треморного модуляционного сигнала. В качестве показателя утомления приняты амплитуда и частота естественных треморных колебаний глаза. Объективность и эффективность предложенного метода определяли в сравнении с классическими методами оценки ФС центральной нервной системы — времени простой зрительно-моторной реакции (ЗМР) и зрительно-моторной координации (ЗМК). Установлено, что вероятность правильного прогнозирования состояния утомления методом измерения параметров естественных треморных колебаний глаза (амплитуды и частоты) с данными простой ЗМР и ЗМК составляет 87.4 и 88.6% соответственно.

Ключевые слова: утомление, движения глаз, тремор глаз, треморный модуляционный сигнал, диагностика функционального состояния, работоспособность, зрительно-моторная реакция, зрительно-моторная координация, водители, анализ изображений.

DOI: 10.31857/S013116462201009X

Функциональное состояние (ФС) человека представляет собой прогностический показатель для оценки его работоспособности и определяется степенью активации всех систем организма, задействованных в исследуемом виде деятельности. Утомление — функциональное состояние, характеризующееся стойким снижением работоспособности в связи с утомлением центральной нервной системы (ЦНС) и исполнительных структур. Состояние утомления — результат накопления некомпенсированной разницы между нагрузкой и текущей работоспособностью, поэтому степень его выраженности определяется величиной этой разницы, накопленной во времени.

Наряду с понятием утомление часто, как синоним, используется понятие усталость, что не совсем корректно. Усталость определяется как психобиологическое состояние, вызванное длительным периодом напряженной познавательной или физической деятельности, характеризующееся субъективными, поведенческими и физиологическими проявлениями. Субъективное ощущение усталости не всегда возникает синхронно регистрируемому по физиологическим показателям

состоянию утомления. При высоком уровне мотивации субъективное ощущение усталости возникает гораздо позже физиологических проявлений утомления, которые могут быть объективно измерены. Поэтому наиболее информативными и адекватными показателями ФС являются параметры, отражающие утомление.

Как ФС, утомление является компенсируемым и лежит в пределах диапазона саморегуляции и самовосстановления организма в процессе отдыха и сна. Длительное отсутствие возможности восстановления и тем самым компенсации утомления приводит к истощению функциональных резервов и переходу в состояние хронического стресса. Механизм ухудшения работоспособности при утомлении выражается в снижении электрической активности префронтальной и нижневисочной коры, а также таламуса, который контролирует уровни общей активности и внимания [1].

Утомление является значимым фактором при решении вопросов организации, охраны и безопасности труда в поддержании баланса между защитой здоровья работника и издержками рабо-

тодателя, связанными со снижением работоспособности, браком и аварийностью. Снижение работоспособности, связанное с утомлением и усталостью, сопровождается потерей внимания и замедлением времени реакции, ростом количества ошибок, что может привести к катастрофическим последствиям в работе представителей различных профессий: авиадиспетчеров, операторов атомных станций, водителей судов, самолетов, железнодорожных составов, грузового, общественного и личного автотранспорта. Раннее обнаружение признаков утомления является решающим фактором для предотвращения аварийных и катастрофических последствий.

Среди объективных способов регистрации утомления довольно популярны методы, основанные на оценке вегетативных параметров с помощью сигналов электрокардиограммы и электромиограммы [2–4]. Однако результаты исследований *A.F. Junior et al.* [5] свидетельствуют о том, что, например, частота сердечных сокращений, не является достаточно информативным показателем ввиду того, что умственная усталость может ухудшать показатели времени реакции без изменения вегетативных показателей сердечной деятельности. Регистрация времени сенсомоторных реакций один из классических способов оценки утомления нервных центров, снижения внимания и работоспособности [1, 6–11]. Среди параметров сенсомоторных реакций — время зрительно-моторной реакции (ЗМР) и зрительно-моторной координации (ЗМК). Время сенсомоторных реакций является информативным показателем ФС ЦНС, способным обеспечить эффективность его прогнозирования, контроля и коррекции. Однако их регистрация не позволяет решить задачу динамической оценки состояния в процессе деятельности. Этот же недостаток имеют методы анализа спектров мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [12–16], параметров α -ритма [17] и авторегрессионных признаков [18]. Главное ограничение в громоздкости и сложности систем ЭЭГ, что хотя и решается использованием нейроинтерфейсов мозг-компьютер [16], тем не менее, остается актуальной задача определения уровня утомления и недопущения ситуации появления признаков сонливости за рулем.

Широко распространенные в настоящее время системы технического зрения по отслеживанию поведения водителей в реальном времени, например, *PERCLOS*, оценивают уровень бдительности водителей на основе косвенных признаков сонливости, фиксируя тем самым крайнее проявление утомления [14, 19–22]. Системы, основанные на регистрации *PERCLOS* параметров, анализируют процент закрытия глаз, продолжительность закрытия глаз, частоту морганий, частоту кивков головой, положение лица и пристальность взгляда. *M. Golz et al.* в своих исследованиях [14] проси-

ли добровольцев выполнять задачи по моделированию вождения в восьми тестовых заездах, регистрируя одновременно параметры *PERCLOS*, электроэнцефалограмму (*EEG*), электроокулограмму (*EOG*), отклонение бокового положения в полосе движения (*SDL*), а также тест субъективной оценки утомляемости Каролинской шкалы сонливости (*KSS*). Регрессионный анализ показал, что *PERCLOS* значимо связан с более высокими баллами *KSS* шкалы и *SDL* теста. Однако дискриминантный анализ *PERCLOS* и *EEG/EOG* показал, что *PERCLOS* плохо различает легкую и сильную усталость (в терминах авторов). Таким образом, системы, основанные на регистрации косвенных показателей функционального состояния водителя, не позволяют определить уровень утомления. Кроме того показано, что часто водители при появлении признаков сонливости не реагируют на посылаемые системой мониторинга возбуждающие сигналы [13], что грозит катастрофическими последствиями.

Таким образом, система должна позволять непрерывно и не инвазивно осуществлять мониторинг состояния водителя (или оператора), оценивать степень утомления и эффективность возбуждающего сигнала при появлении признаков сонливости. Решение этой задачи в рамках подхода регистрации нейрофизиологических коррелятов утомления возможно путем фиксации параметров тремора глазных движений, отражающих произвольную высокочастотную импульсную активность стволовых нервных центров.

Тремор глазных движений наряду с дрейфом характеризует межсаккадические периоды фиксации [23–25]. Межсаккадические движения глаз смещают ретинальное изображение на значительную величину. Именно во время фиксационных движений глаз поступает большая часть информации и происходит детальный анализ изображения [23]. Но исследователи редко принимали их во внимание, необоснованно считая шумом, не несущим важной информации. Вторая причина в том, что параметры межсаккадических движений глаз выходят за пределы разрешающей способности наиболее популярных современных средств видеорегистрации (например, *Eyelink* 2000).

Треморные колебания глаза являются произвольными, полностью управляются α -мотонейронами (α -МН) ядер стволового отдела головного мозга, тонус которых определяется состоянием самих α -МН, а также афферентными сигналами от фоторецепторов сетчатки, других сенсорных рецепторов, нервными импульсами от нейронов ядер ствола мозга, моторных и других центров головного мозга [26, 27]. Амплитуда треморных колебаний в норме составляет 20–40 угл. с (0.33–0.67 угл. мин), средняя частота колебаний — 87 Гц. Временная частота глазного тремора попа-

Таблица 1. Оценка состояния утомления/не утомления по времени простой ЗМР

Время реакции, мс	Оценка ФС	Качественная оценка ФС	Прогноз
155–180	Норма (отсутствие утомления)	Высокий уровень	Благоприятно
181–205		Средний уровень	
206–230		Легкое отклонение	
231–300	Нарушения (утомление)	Умеренное отклонение	Сомнительно
301–400		Значительное отклонение	Неблагоприятно
>400		Сильное отклонение	

Примечание: ЗМР – зрительно-моторной реакции, ФС – функциональное состояние.

дает в γ -диапазон колебаний, которые вносят вклад в нейронную синхронизацию во многих областях мозга.

Рабочая гипотеза исследования – показатели треморных движений глаз, являются объективными и адекватными показателями утомления. Цель настоящего исследования – разработка системы не инвазивной объективной регистрации утомления водителей в режиме реального времени на основе регистрации треморных колебаний глазных яблок.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 137 водителей автопарка такси г. Москва в возрасте от 18 до 55 лет, все мужчины-правши, не имевшие в анамнезе психических и тяжелых хронических физических заболеваний. В начале и в конце смены проводили одновременные измерения параметров естественных треморных колебаний глаза, времени простой ЗМР и времени ЗМК. Полученный массив составил 274 измерения. Вероятность правильного прогнозирования утомления оценивали путем подсчета количества совпадений оценок утомление/не утомление, полученных с помощью метода регистрации простой ЗМР, ЗМК и показателей тремора глаз.

Регистрацию простой ЗМР осуществляли программно при предъявлении красного круга диаметром 2 см в центре экрана монитора *Toshiba Satellite A200-1M8*, *Intel® Core™2 Duo – T7100* 1800 МГц/1024 Мб, дисплей 15.4" *TFT WXGA* активная матрица повышенной яркости (*Toshiba TruBrite*, Китай), при разрешении 1024 × 600 пикселей, частоте обновления 60 Гц. Задача наблюдателя состояла в том, чтобы нажать любую кнопку клавиатуры при появлении стимула. Количество предъявлений стимула равнялось 50. Регистрировали среднее значение времени реакции и стандартное отклонение. Для оценки степени утомления по параметрам ЗМР использовали критерильные значения, представленные в табл. 1 [28].

Регистрацию ЗМК осуществляли также программно. На экране монитора одновременно

предъявляли шесть квадратов, один из которых был красным, а остальные серого цвета.

Квадраты появлялись одновременно и располагались по контуру воображаемого круга диаметром 27 см. Длина стороны квадрата равнялась 1 см. Задача наблюдателя состояла в том, чтобы с помощью кнопки мыши следить за местоположением и нажимать на красный квадрат. Количество предъявлений стимулов равнялось 50. Таким образом, регистрировали среднее время реакции при слежении за местом появления красного квадрата.

В случае регистрации и ЗМР, и ЗМК наблюдатель находился на расстоянии 70 см от экрана монитора, положение головы наблюдателя фиксировали с помощью стандартного офтальмологического лицевого упора.

Измерение параметров тремора глаз проводили на внешней стороне склеры. Объектом фиксации были ее оптические неоднородности, образованные в основном поверхностными артериальными и венозными микрососудами. Равномерное освещение склеры обеспечивали с внешней стороны глаза, не захватывая зрачок. В качестве осветителя использовали стандартный офтальмологический фонарь. Угол подсветки выбирали таким образом, чтобы исключить блики. Яркость подсвеченного поля обеспечивала формирование отношения сигнал/шум в его изображении не менее 30–50 раз. Взор наблюдателя был свободен, направлен вперед, задача фиксации или слежения отсутствовала.

Оптическую ось измерителя тремора глаз устанавливали перпендикулярно поверхности склеры. Размер рабочего поля измерителя тремора составлял менее 1.5 × 1.5 мм. Все манипуляции по выполнению перечисленных требований контролировали на экране видеокамеры. Параметры согласующей оптики обеспечивали выполнение двух требований. Во-первых, комфортное удаление внешних элементов согласующей оптики от склеры глаза – не менее 20–25 мм. Во-вторых, для обеспечения заданной проекции размера пикселя видеокамеры в плоскость роговицы по-

Таблица 2. Параметры установки регистрации показателей тремора глаз

№	Наименование показателя	Значение
1	Размер пикселя видеокамеры, мкм	1.4
2	Формат видеокадра, пикс	1280 × 720
3	Фокальное число оптики видеокамеры	1.5
4	Кадровая частота видеокамеры, <i>fps</i>	960
5	Приведённый размер пикселя на склере, мкм/пикс	1.1
6	Угловой размер пикселя на склере, угл. мин/пикс	0.222
7	Количество разрешаемых градаций серого	≥50
8	Угловая чувствительность установки, угл. мин/пикс	≤0.03
9	Удаление входной оптики от склеры, мм	≥20

ворот глаза на одну угловую минуту соответствовал линейному смещению на склере 4.9451 мкм.

Калибровку оптической системы, включая видеокамеру, осуществляли с использованием стандартной тестовой таблицы *ISO-12233 (International standard ISO 12233*. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:12233:ed-3:v1:en>).

Продолжительность видеозаписи с учетом конкурирующих требований, связанных, с одной стороны, с необходимостью удержания выбранных неоднородностей рабочего поля в кадре, с другой — необходимым для вычислений параметров тремора количеством видеокадров в ролике, составляла 0.3–1.5 с.

Полученную видеоинформацию записывали в XY координатах матрицы видеокамеры с дискретностью, равной размеру пикселя матрицы. Для измерения координат движения зрака использовали корреляционный метод слежения за выделенной вручную контрастной областью рабочего поля. Размер области слежения составлял 70–200 × 70–200 пикселей. Слежение осуществляли автоматически. Измерения считали состоявшимися, если в процессе видеозаписи область слежения не выходила за поле зрения измерителя. Точность измерения координат движения зрака определялась контрастностью изображения, отношением сигнал/шум (количеством рабочих градаций яркости) на пикселе и составляла величину меньшую размера пикселя в корень квадратный из отношения сигнал/шум. Первичные координаты движения зрака сглаживали в полосе 300 Гц.

По полученным координатам движения зрака для амплитуды и частоты треморных колебаний глаза программно заложено вычисление: среднего значения; медианы; среднего квадратического отклонения; частоты попадания в заданный интервал значений частоты и амплитуды; спектральных параметров движения зрака.

Хронометраж и персонализацию данных; запись видеофайла, поступающего с видеокамеры;

измерение координат межкадрового смещения изображения; расчет статистических параметров тремора, ЗМР и ЗМК и формирование базы данных измерений осуществляли с помощью программного обеспечения, реализованного на основе языка *python* версии 3 и публично доступных библиотек обработки изображений и *OpenCV* анализа данных *scipy*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предложен метод и установка для регистрации состояния утомления водителей. В основу метода положена фиксация естественных рефлекторных высокочастотных треморных колебаний глаз и модель контрастной чувствительности зрительной системы человека, основанная на треморном модуляционном сигнале (далее модель ТМС). Модель ТМС связывает значения показателей треморных колебаний глаза со значениями контрастной чувствительности зрительной системы человека [29–32]. Адекватность модели подтверждена для центрального и периферического зрения в большом диапазоне внешних условий — яркости адаптации (10^{-3} – 10^3 кд/м²), угловых размеров (1–300 угл. мин) и формы тестовых стимулов (диски, кольца Ландольта, миры Фуко, синусоидальные решетки), времени их предъявления (10^{-5} –5 с) [29–32].

Параметры установки для регистрации тремора глаз представлены в табл. 2.

Блок-схема измерительной установки для регистрации параметров треморных колебаний глаза показана на рис. 1.

Для проверки устойчивости работы и оценки точности блока слежения, а также блока вычисления параметров треморных колебаний глаз использовали имитатор синусоидальных колебаний с произвольным выбором амплитуды, частоты колебаний и угла между осью синусоиды и координатной сетки матрицы видеокамеры. Макси-

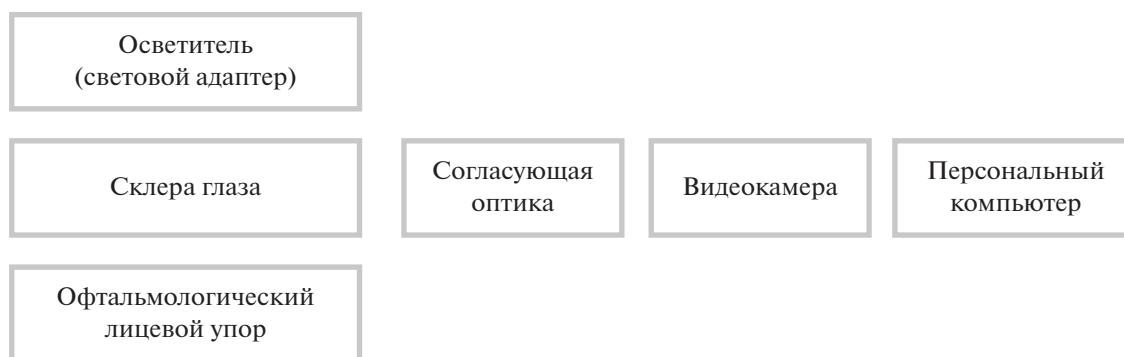


Рис. 1. Блок-схема установки измерения треморных колебаний глаза.

мальное отклонение измеряемых параметров составляло не более $\pm 0.3\%$ от номинального значения для 100 случайных значений имитатора.

Для проверки выбранных режимов работы измерителя треморных колебаний глаз и устойчивости работы программного обеспечения осуществляли:

- многократную запись видеороликов на одном операторе. Максимальное отклонение измеряемых параметров составляло не более $\pm 1.7\%$ от среднего значения для 4 последовательных измерений с минимальным интервалом съемки;

- многократный выбор размеров и областей слежения на одном видео. Максимальное отклонение измеряемых параметров составляло не более $\pm 0.5\%$ от среднего значения для 10 измерений.

Предложенная установка для регистрации параметров тремора глаз имеет юстировку (подвижки) по трем осям и углу наклона, с помощью которых осуществляется выбор рабочего участка и фокусировка изображения участка склеры (рис. 2). Микроизображение склеры, полученное на работавшей установке, представлено на рис. 3.

В результате регистрации параметров тремора глаз, простой ЗМР и ЗМК был получен, соответственно, массив данных по трем независимым показателям состояния водителей. Для массива данных по каждому из показателей определялось количество водителей в состоянии “норма” (отсутствие утомления) и “утомление”, т.е. оценивалась частота наблюдения каждого из состояний в массиве. Если значение показателя входило в интервал нормы, состояние водителя принималось как “норма” и индексировалось как 1, если же вне интервала нормы, то состояние расценивалось как “утомление” и индексировалось как 0. Так как тремор глаз характеризуется значениями частоты и амплитуды колебаний, поэтому для каждого из показателей тремора, по аналогии с ЗМР и ЗМК, проводилось индексирование состояния “норма” и “утомление”. Наряду с частотой наблюдения в массиве по частоте и амплитуде тре-

мора в отдельности определялась совместная частота наблюдения. В результате формировался индексированный массив, состоящий из 1 и 0, для показателей ЗМР, ЗМК и тремора глаз по всей совокупности водителей, на основе которого вычислялась вероятность правильного предсказания состояния нормы водителя по показаниям

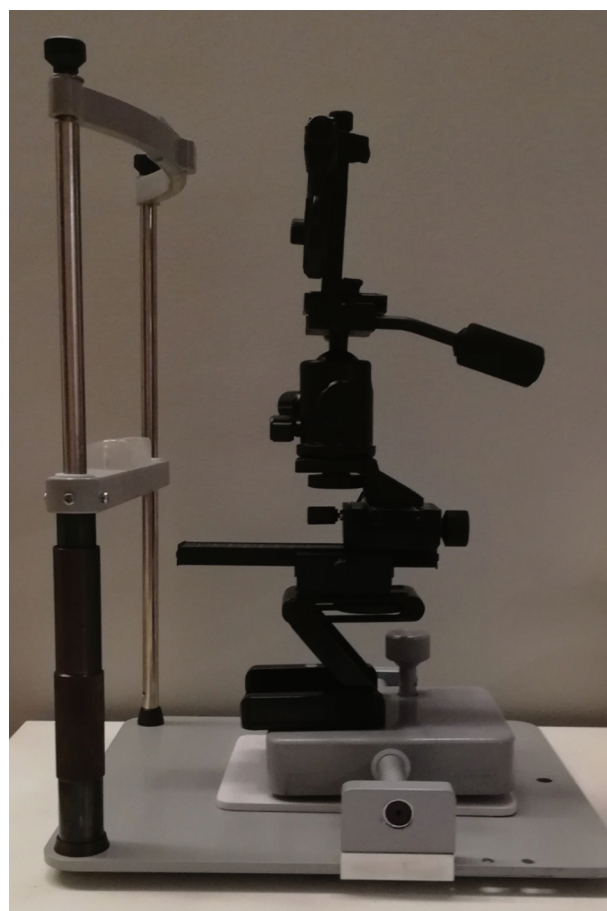


Рис. 2. Офтальмологический упор и механические детали юстировки.

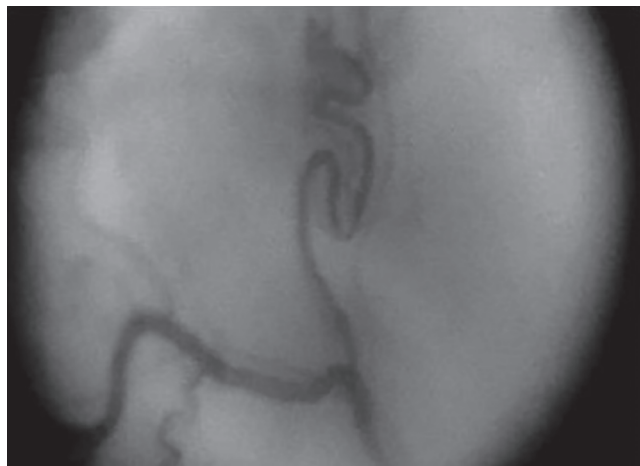


Рис. 3. Микроизображение участка склеры размером 1.2×0.7 мм.

тремора, полагая, что показания ЗМР и ЗМК истинные.

Интервалы нормы и полученные в результате сопоставления данные приведены в табл. 3.

Таким образом, установлено, что вероятность правильного прогнозирования утомления методом измерения параметров естественных треморных колебаний глаз (амплитуды и частоты) с данными простой ЗМР и ЗМК составляет 87.4 и 88.6% соответственно.

Процедура снятия исходного массива данных тремора глаз у одного водителя составила 20–30 с, обработка массива и определение значения показателя утомления не более 1 мин, что обеспечивает возможность измерения выраженности утомления в динамике в процессе трудовой деятельности.

Измерение параметров естественных треморных колебаний глаза является объективным методом оценки состояния, основанным на технической фиксации непроизвольных движений глаз, инте-

грально отражающих состояние глазодвигательной системы, стволовых и сенсорных отделов мозга [26, 27]. Точность данных измерений определяется только отношением сигнал/шум на заданном пространственном элементе и не может быть подвержена манипуляции со стороны испытуемого. Точность же измерений ЗМР и ЗМК определяется психометрической функцией человека, которая имеет нормальное распределение при коэффициенте вариации 0.2–0.3, что делает процедуру ранжирования результатов, полученных на основе субъективных ответов, менее определенной и достоверной.

Предложенная система фиксации состояния утомления не имеет недостатков, широко используемых в настоящее время систем технического зрения по отслеживанию поведения водителей в реальном времени, основанных на регистрации параметров *PERCLOS*, которые оценивают уровень бдительности водителей на основе косвенных признаков сонливости, фиксируя тем самым крайнее проявление утомления [14, 19–22].

В пользу информативности показателей глазодвигательной активности при оценке ФС, в частности эмоционального выгорания, свидетельствуют результаты недавнего исследования Е.И. Ярошенко [33]. Значимыми для установления наличия эмоционального выгорания, по сути хронического стресса, являются такие параметры глазодвигательных реакций как: общая и максимальная продолжительность фиксаций, частота саккад, средняя и общая продолжительность морганий.

Важно отметить, что диагностика ФС ЦНС с помощью аппаратно-программных комплексов должна проводиться сообразно условиям или требованиям, предъявляемым к специфике деятельности, со строгим учетом модуляции значимого сигнала при тестировании сенсомоторных реакций [34]. Результаты настоящего исследования получены не в условиях модельного экспери-

Таблица 3. Вероятность правильного предсказания состояния водителя по показаниям тремора относительно нормативных значений зрительно-моторной реакции (ЗМР) и зрительно-моторной координации (ЗМК)

Показатели	Частота совпадения	Интервал оценки
Норма по частоте тремора	0.9419	80–95 Гц
Норма по амплитуде тремора	0.8755	0.12–0.35 угл. мин
Норма по частоте и амплитуде тремора	0.8520	
Норма по ЗМК	0.8855	0.55–1.05 с
Совпадение нормы по тремору и ЗМК	0.7849	
Вероятность предсказания нормы ЗМК по тремору	0.8864	
Норма по ЗМР	0.8659	200–370 мс
Совпадение нормы по тремору и ЗМР	0.7570	
Вероятность предсказания нормы ЗМР по тремору	0.8742	

мента, симуляции утомления выполнением нагрузочных задач и т.п., а в результате объективной регистрации утомления нервных центров по параметрам ЗМР и ЗМК и соотнесения полученных данных с параметрами тремора глаз. Регистрация всех параметров выполнялась перед началом смены и по окончании работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен метод и техническое решение не инвазивной регистрации тремора глазных яблок в целях объективной инструментальной регистрации состояния утомления в режиме реального времени. Установлено, что тремор глаз является адекватным показателем состояния утомления, сопровождающегося снижением внимания и скорости сенсомоторных реакций. Ввиду того, что тремор глаз отражает уровень тонуса α -МН ствола головного мозга, предложенный метод и система позволяют оценивать активность стволовых структур и имеют широкий круг возможностей их использования.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Олеся Михайловне Лисевской за организацию проведения исследования по оценке утомления водителей в интересах безопасности дорожного движения, сбор и предоставление данных тестирования комплексом методик, описанных в статье. Доценту Южного федерального университета Денису Викторовичу Явна за помощь с написанием программы регистрации зрительно-моторной координации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могут быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muto V., Shaffii-le Bourdiec A., Matarazzo L. et al. Influence of acute sleep loss on the neural correlates of alerting, orientating and executive attention components // J. Sleep Res. 2012. V. 21. № 6. P. 648.
2. Awais M., Badruddin N., Drieberg M. A Hybrid Approach to Detect Driver Drowsiness Utilizing Physiological Signals to Improve System Performance and Wearability // Sensors (Basel). 2017. V. 17. № 9. P. 1991.
3. Sahayadhas A., Sundaraj K., Murugappan M., Palaniappan R. Physiological signal based detection of driver hypovigilance using higher order spectra // Expert Syst. Appl. 2015. V. 42. № 22. P. 8669.
4. Jing D., Zhang S., Guo Z. Fatigue driving detection method for low-voltage and hypoxia plateau area: A physiological characteristic analysis approach // Int. J. Transport. Sci. Technology. 2020. V. 9. № 2. P. 148.
5. Junior A.F., Chierotti P., Gabardo J.M. et al. Residual Effects of Mental Fatigue on Subjective Fatigue, Reaction Time and Cardiac Responses // Rev. Psicol. Deporte (J. Sport Psychol.). 2020. V. 29. № 2. P. 27.
6. Senders J.W., Cruzen M. Tracking Performance on Combined Compensatory and Pursuit Tasks. WADC technical report V. 52. Issue 39. Wright Air Development Center, Air Research and Development Command, United States Air Force, 1952. 14 p.
7. Бойко Е.И. Время реакции человека. М.: Медицина, 1964. 440 с.
8. Ильин Е.П. Психомоторная организация человека. СПб.: Питер, 2003. 384 с.
9. Fan J., McCandliss B.D., Fossella J. et al. The activation of attentional networks // Neuroimage. 2005. V. 26. № 2. P. 471.
10. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Денулат И.С. Сенсомоторные реакции в психофизиологических исследованиях (обзор) // Журн. медико-биологических исследований. 2015. № 1. С. 38.
11. Шутова С.В., Муравьева И.В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния ЦНС // Вестник ТГУ. 2013. Т. 18. Вып. 5. С. 2831.
12. Eichele H., Juvodden H.T., Ullsperger M., Eichele T. Mal-adaptation of event-related EEG responses preceding performance errors // Front. Hum. Neurosci. 2010. V. 4. P. 65.
13. Lin C.-T., Huang K.-C., Chao C.-F. et al. Arousing feedback rectify lapses in driving? Prediction from EEG power spectra // J. Neural Eng. 2013. V. 10. P. 056024.
14. Golz M., Sommer D., Trutschel U. et al. Evaluation of fatigue monitoring technologies // Somnologie Schlaforschung und Schlafmedizin. 2010. V. 14. № 3. P. 187.
15. Golz M., Sommer D., Trutschel U. et al. Driver Drowsiness Immediately before Crashes – A Comparative Investigation of EEG Pattern Recognition / Proceedings of the Seventh International Driving Symposium on Human Factors in Driver Assessment, Training and Vehicle Design, June 17–20, 2013. Bolton Landing, N.Y. Iowa City, IA: Public Policy Center, University of Iowa, 2013. P. 516.
16. Wang Y.-T., Huang K.-C., Wei C.-S. et al. Developing an EEG-based on-line closed-loop lapse detection and mitigation system // Front. Neurosci. 2014. V. 8. № 321. P. 321.
17. Simon M., Schmidt E.A., Kincses W.E. et al. EEG alpha spindle measures as indicators of driver fatigue under real traffic conditions // Clin. Neurophysiol. 2011. V. 122. № 6. P. 1168.

18. Golz M., Sommer D., Krajewski J. Prediction of immediately occurring microsleep events from brain electric signals // *Curr. Direct. Biomed. Engineering*. 2016. V. 2. № 1. P. 149.
19. Bergasa L.M., Nuevo J., Sotelo M.A. et al. Real-time system for monitoring driver vigilance // *IEEE Trans. Intell. Transp. Syst.* 2006. V. 7. № 1. P. 63.
20. D'Orazio T., Leo M., Guaragnella C., Distanto A. A visual approach for driver inattention detection // *Pattern Recogn.* 2007. V. 40. № 8. P. 2341.
21. Ghassan Jasim AL-Anizy, Md. Jan Nordin, Mohammed M. Razooq. Automatic Driver Drowsiness Detection Using Haar Algorithm and Support Vector Machine Techniques // *Asian J. Applied Sciences*. 2015. V. 8. № 2. P. 149.
22. Hossain M.Y., George F.P. IOT Based Real-Time Drowsy Driving Detection System for the Prevention of Road Accidents / *International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS)*. 2018. P. 190.
23. Max Snodderly D. A physiological perspective on fixational eye movements // *Vision Res.* 2016. V. 118. P. 31.
24. Hee-Kyoung Ko, Max Snodderly D., Poletti M. Eye movements between saccades: Measuring ocular drift and tremor // *Vision Res.* 2016. V. 122. P. 93.
25. Rucci M., Victor J.D. The unsteady eye: an information-processing stage, not a bug // *Trends Neurosci.* 2015. V. 38. № 4. P. 195.
26. Кубарко А.И., Лихачев С.А., Кубарко Н.П. Зрение. Минск: БГМУ, 2009. Т. 2. 352 с.
27. Schwartz S.H. Visual Perception a clinical orientation. N.Y.: McGrawHill, 2010. 488 p.
28. Хазова И.В., Шошмин А.В., Девятова О.Ф. Полифункциональное психофизиологическое тестирование в оценке функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / Методические указания. ФГУ "СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта ФМБА России". Иваново, 2011. 63 с.
29. Lyapunov S.I. Response of the visual system to sine waves under external conditions // *J. Opt. Technol.* 2018. V. 85. № 2. P. 100.
30. Lyapunov S.I. Visual acuity and contrast sensitivity of the human visual system // *J. Opt. Technol.* 2017. V. 84. № 9. P. 613.
31. Lyapunov S.I. Visual-perception depth of field as a function of external conditions // *J. Opt. Technol.* 2017. V. 84. № 1. P. 16.
32. Lyapunov S.I. Threshold contrast of the visual system as a function of the external conditions for various test stimuli // *J. Opt. Technol.* 2014. V. 81. № 6. P. 349.
33. Ярошенко Е.И. Применение технологии айтрекинга для выявления социально-психологических особенностей эмоционального выгорания личности // *Организационная психология*. 2019. Т. 9. № 1. С. 96.
34. Байгузжин П.А. Факторы результативности психофизиологического исследования функционального состояния центральной нервной системы у студентов // *Вестник ЮУрГУ*. 2011. № 26. С. 131.

Tremorial Eye Vibrations as an Objective Marker of the Driver Fatigue

S. I. Lyapunov^{a, *}, I. I. Shoshina^{b, c, **}, I. S. Lyapunov^a

^aProkhorov General Physics Institute, RAS, Moscow, Russia

^bPavlov Institute of Physiology, RAS, St. Petersburg, Russia

^cSaint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

*E-mail: dc.cetsil@gmail.com

**E-mail: shoshinaii@mail.ru

Fatigue is a functional state characterized by a persistent decrease in performance. A system for recording the degree of fatigue of drivers based on the tremor modulation signal model is proposed. The amplitude and frequency of natural tremor oscillations of the eye are taken as an indicator of the degree of fatigue. It has been experimentally proven that tremor is an adequate marker of the condition of fatigue. The objectivity and effectiveness of the proposed method were evaluated in comparison with classical methods for assessing the functional state of the central nervous system – the time of a simple visual-motor reaction and visual-motor coordination. It was found that the probability of correct prediction of the condition of fatigue by measuring the parameters of natural tremor oscillations of the eye (amplitude and frequency) with the data of simple visual-motor response and visual-motor coordination task is 87.4 and 88.6%, respectively.

Keywords: fatigue, eye movements, eye tremor, tremor modulation signal (TMS), functional state diagnostics, drivers, image analysis, visual-motor response, ocularmicrotremor (OMT), Attentional Network Task (ANT), Simple reaction time test, Hand eye coordination test, Compensatory visual tracking task, Foveofugal Step-ramp Pursuit Tracking Task.

УДК 612.821

АЦЕТАЗОЛАМИД В ТЕРАПИИ ДЫХАНИЯ ЧЕЙНА–СТОКСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2022 г. К. В. Сорокина¹, *, М. Г. Полтавская¹, А. Д. Пальман¹, М. Д. Куклина¹, К. Ю. Харкевич¹, А. Д. Андреев¹, В. М. Куликов¹, В. П. Седов¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский университет), Москва, Россия

*E-mail: sorkl@bk.ru

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

После доработки 11.06.2021 г.

Принята к публикации 17.06.2021 г.

Проведена оценка долгосрочной эффективности диуретика ацетазоламида в терапии дыхания Чейна–Стокса у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В исследование был включен 21 пациент со стабильной сердечной недостаточностью II–IV функционального класса (NYHA) и дыханием Чейна–Стокса. Всем пациентам были проведены стандартное клинико-лабораторное обследование, анализ газов артериальной крови и кардиореспираторное мониторирование во время сна. Пациенты случайным образом были распределены в 2 группы. В основной группе ($n = 10$) больные получали стандартное медикаментозное лечение и ацетазоламид по 250 мг 1 раз в сутки, в контрольной группе ($n = 11$) — только “стандартное” медикаментозное лечение. Период наблюдения составлял 12 мес. Через 3 мес. терапии средний индекс апноэ/гипопноэ в основной группе на фоне терапии ацетазоламидом достоверно снизился с 32 до 13 ($p = 0.005$). Достоверных изменений индекса апноэ/гипопноэ в контрольной группе не наблюдалось. В группе ацетазоламида отмечено статистически значимое снижение рН крови (с 7.43 до 7.39; $p = 0.007$). В течение дальнейшего наблюдения в группе ацетазоламида умер 1 пациент (10%), а в контрольной группе — 4 пациента (36.4%) (различие недостоверно). Лечение ацетазоламидом 250 мг в сутки достоверно уменьшает выраженность дыхания Чейна–Стокса у больных с ХСН. Ацетазоламид можно рекомендовать для терапии дыхания Чейна–Стокса у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: дыхание Чейна–Стокса, апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность, ацетазоламид.

DOI: 10.31857/S0131164621060114

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогноз при этом состоянии остается неблагоприятным [1, 2]. Частой находкой у больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) является периодическое дыхание Чейна–Стокса во время сна, наблюдающееся у 15–37% таких пациентов [3, 4]. Периодическое дыхание представляет собой специфическую респираторную патологию, которая является частным случаем синдрома центрального апноэ сна [5]. В ряде исследований показано, что дыхание Чейна–Стокса является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этих больных, и вероятность летального исхода напрямую коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений во время сна [6, 7].

Тем не менее, подходы к терапии Чейна–Стокса у пациентов с ХСН до настоящего времени остаются предметом дискуссий. Так, в исследовании *SANPAP* было установлено, что неинвазивная вентиляция с постоянным положительным давлением (СИПАП¹) потенциально может уменьшать тяжесть центрального апноэ во сне при ХСН [8]. Однако конечный эффект лечения значительно различается в зависимости от первичного ответа на терапию положительным давлением. В то время как выживаемость пациентов, у которых СИПАП эффективно устраняет дыхание Чейна–Стокса, достоверно выше, чем в контроле, продолжение этого лечения при сохраняю-

¹ От англ. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) — вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях.

шемся на фоне СИПАП-терапии центральное апноэ сна приводит к увеличению риска смерти от ССЗ [9]. Адаптивная сервовентиляция как еще один вариант неинвазивной респираторной поддержки показала более высокую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с СИПАП-терапией [10]. Однако в результате исследования *SERVE-HF* было установлено, что, эффективно устраняя нарушения дыхания во время сна, адаптивная сервовентиляция у этих больных ведет к достоверному возрастанию сердечно-сосудистой смертности, а значит, им противопоказана [11].

Таким образом, вопрос об эффективном и при этом безопасном методе лечения дыхания Чейна—Стокса у пациентов с ХСН остается открытым, в том числе практически не исследованы возможности медикаментозной терапии. В небольшом числе работ зарубежных авторов было показано, что диуретический препарат ацетазоламид может уменьшать тяжесть центрального апноэ сна [12–15], в том числе у пациентов с ХСН и дыханием Чейна—Стокса [16, 17]. Однако эти исследования носили краткосрочный характер и проводились на небольшом числе пациентов, что не позволяет оценить долговременную эффективность и безопасность такого лечения. Тем не менее, препарат ацетазоламид длительно применяется в рамках диуретической терапии при ХСН [1, 18–20].

В связи с этим целью настоящего исследования была оценка долгосрочной эффективности диуретика ацетазоламида в терапии дыхания Чейна—Стокса у больных с ХСН.

МЕТОДИКА

На этапе скрининга обследовали 928 пациентов — мужчин и женщин старше 18 лет с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации *NYHA* (критерии Европейского общества кардиологов 2016 г. [21]), госпитализированных в 2016–2019 гг. в отделение кардиологии Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета (г. Москва), у которых на фоне терапии была достигнута стабилизация состояния. Из них были исключены пациенты с ФВЛЖ $\geq 50\%$, с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 , уровнем гемоглобина крови менее 110 г/л , хронической болезнью почек (ХБП) 3Б стадии и выше, с хроническими заболеваниями легких, осложнившимися хронической дыхательной недостаточностью, больные с указаниями на регулярный храп, с активным онкологическим заболеванием, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, с психическими нарушениями, препятствующими проведению исследования, а также с планируемыми хирургическими или электрофизиологическими вмешательства-

ми, способными существенно повлиять на течение ХСН.

На основании этих критериев отобрали 47 пациентов. После подбора оптимальной терапии включенным пациентам проводили кардиореспираторное мониторирование во время сна (КРМ) с регистрацией назального воздушного потока, храпа, дыхательных движений грудной клетки, насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) при помощи пульсоксиметрии, пульса и положения тела в постели [2].

Центральное апноэ определяли как дыхательную паузу во время сна, характеризующуюся отсутствием как носового воздушного потока, так и дыхательных движений грудной клетки длительностью 10 с и более, а гипопноэ — как уменьшение носового воздушного потока на 30% и более по сравнению с исходным в течение не менее 10 с в сочетании со снижением SpO_2 на 3% и более. Выраженность дыхательных расстройств оценивали на основании индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), т.е. среднего числа эпизодов апноэ и гипопноэ за час исследования [22].

Под дыханием Чейна—Стокса понимали специфический паттерн дыхания с характерным чередованием циклов, состоящих из периода нарастания легочной вентиляции и последующего ее убывания вплоть до центрального апноэ или гипопноэ (рис. 1). Пациентами с синдромом центрального апноэ сна по типу дыхания Чейна—Стокса считали больных с ИАГ более 5, с преобладанием центральных нарушений дыхания над обструктивными и наличием периодов типичного “веретенообразного” дыхательного рисунка [23].

При КРМ центральное апноэ сна (ЦАС) с дыханием Чейна—Стокса выявили у 27 пациентов, из них 21 пациент (20 мужчин и 1 женщина) был включен в дальнейшее исследование. Остальные пациенты не были включены в связи с отдаленным местом проживания и невозможностью проведения повторного исследования. Затем пациентов рандомизировали на две группы — группу ацетазоламида и группу обычного лечения (контроль) в соотношении один к одному. Рандомизацию производили методом конвертов. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование в рамках актуальных медико-экономических стандартов, включая эхокардиографию, а также исследовали парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) и водородный показатель крови (pH) на основании анализа состава артериальной крови как основные показатели, имеющие отношение к регуляции дыхания. Выполняли тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) с оценкой пройденного расстояния. Кроме того, проводили анкетирование с целью оценки каче-

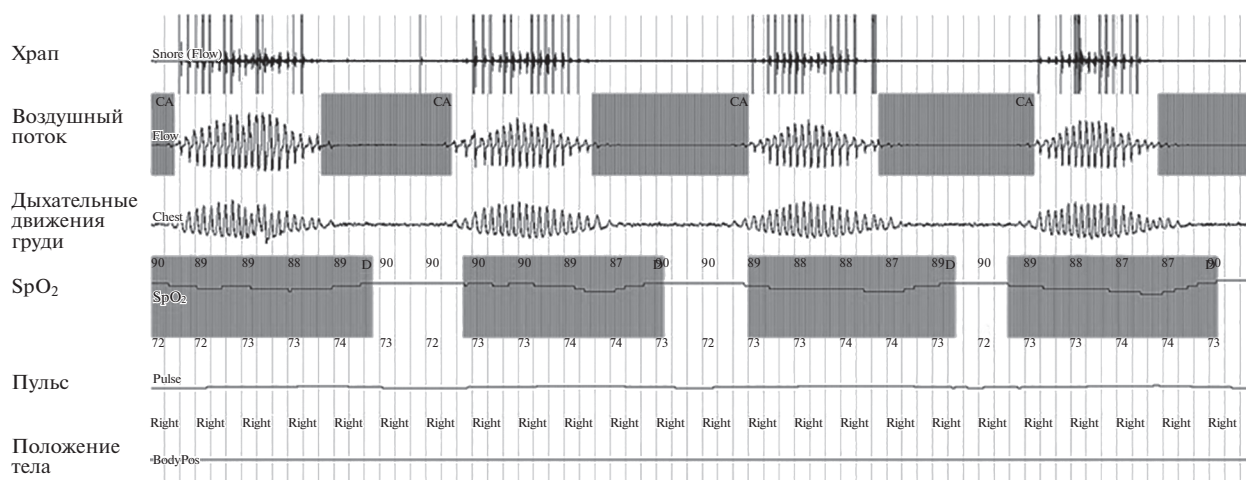
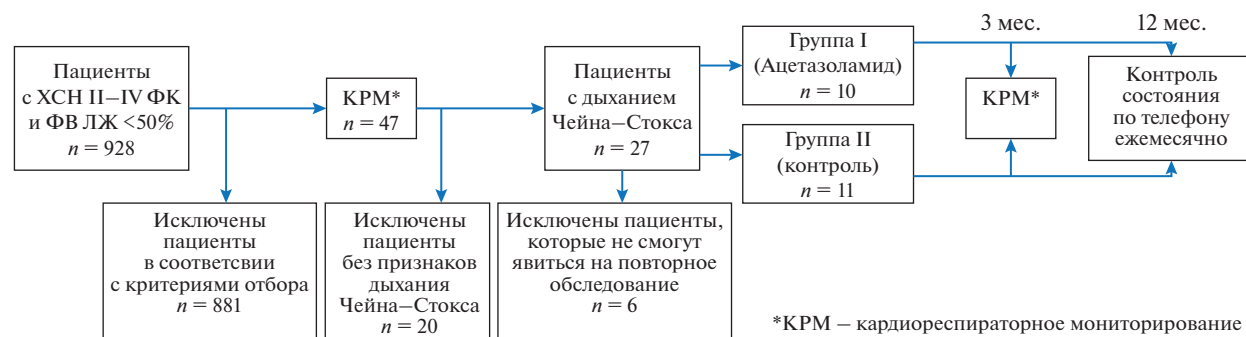


Рис. 1. Кардиореспираторное мониторирование во время сна у больного с ХСН и дыханием Чейна–Стокса [собственное наблюдение].

Регистрируется специфический “веретенообразный” дыхательный рисунок с характерным чередованием периодов гипервентиляции, гиповентиляции и апноэ. Отсутствие дыхательных движений во время эпизодов апноэ свидетельствует об их центральном характере. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом.



*КРМ – кардиореспираторное мониторирование

Рис. 2. Дизайн исследования.

ства жизни с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ*, США) [24], Миннесотского опросника качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ*, США) [25]. Для субъективной оценки общего самочувствия применяли Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ): пациенту предлагали провести вертикальную линию, соответствующую его самочувствию на данный момент, на горизонтальной шкале с градацией от 0 до 10, где 0 – наихудшее, а 10 – наилучшее самочувствие в представлении пациента. Применяли также разработанный нами опросник качества сна и бодрствования (пациент оценивал в баллах качество сна и вероятность уснуть в различных повседневных ситуациях) [26].

Пациенты в 1-й группе ($n = 10$) получали стандартную медикаментозную терапию согласно те-

кущим национальным рекомендациям по лечению ХСН [27], а также ацетазоламид в дозе 250 мг за 1 ч до сна ежедневно; во 2-й (контрольной) группе ($n = 11$) пациентам назначали только стандартную медикаментозную терапию.

Через 3 мес. пациентов приглашали для контрольного обследования, при котором проводили повторно все перечисленные исследования, чтобы оценить динамику общего состояния и возможные изменения тяжести центральных нарушений дыхания во время сна. В дальнейшем в течение 12 мес. ежемесячно проводили регулярный телефонный контакт с больными, контроль состояния и приверженности к лечению.

Для статистического анализа данных использовали непараметрические критерии. Для описания количественных признаков рассчитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили [LQ ; UQ], минимальное и максимальное значения. Досто-

верность различий количественных показателей в независимых выборках определяли с помощью критерия Манна–Уитни, качественных показателей — с помощью точного двухстороннего теста Фишера. Для оценки достоверности разницы показателей до и после терапии использовали критерий Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. При сравнении двух групп пациентов не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, коморбидным состояниям, функциональному классу ХСН, показателям качества жизни и субъективной оценки самочувствия, тяжести систолической дисфункции ЛЖ, а также показателям рН и PaCO_2 в состоянии бодрствования. Толерантность к физической нагрузке по данным ТШХ в группе сравнения была несколько выше, но эти различия не достигали статистической значимости. В группу терапии ацетазоламидом оказались распределены пациенты с более высокими значениями E/e' , большей тяжестью нарушений дыхания во время сна, несколько большей степенью ночной гипоксемии по сравнению с контролем и большей степенью дневной сонливости.

При повторном обследовании (табл. 2) у пациентов 1-й группы на фоне терапии ацетазоламидом отмечалось статистически значимое снижение ИАГ и в соответствии с этим — значимое повышение средних значений SpO_2 во время сна, тогда как во 2-й группе изменения этих показателей не достигли степени статистической достоверности. У пациентов, принимавших ацетазоламид, наблюдалось статистически достоверное увеличение пройденного расстояния при ТШХ. В контрольной группе прирост дистанции ТШХ оказался статистически незначимым. В 1-й группе значимо снижался рН крови, в то время как PaCO_2 достоверно снизилось. В группе контроля как рН крови, так и PaCO_2 остались без существенных изменений. При эхокардиографии в группе ацетазоламида практически нормализовался средний показатель E/e' , хотя это изменение оказалось статистически недостоверным, ФВЛЖ и другие показатели систолической функции в обеих группах изменились незначительно.

Следует отметить также, что в группе лечения ацетазоламидом в отличие от контрольной группы как Канзасский опросник, так и анкета для оценки сна показали небольшое, но достоверное улучшение качества жизни, а также качества сна.

За время последующего наблюдения, которое в среднем составило 11 мес., в контрольной груп-

пе умерли 4 пациента, в то время как в группе ацетазоламида — только 1, однако эти различия между группами не достигают статистической значимости, поэтому можно говорить лишь о наблюдающейся положительной тенденции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дыхание Чейна–Стокса, являющееся частным примером центрального апноэ сна, часто выявляется у пациентов с ХСН во время сна, однако механизм его возникновения у них до конца не изучен [5, 28]. Считается, что возрастающая на фоне застойных явлений в легких вентиляция приводит к понижению в крови концентрации CO_2 , которая во сне достигает значений пороговых для апноэ. В результате развивается дыхание Чейна–Стокса, характеризующееся сменой эпизодов постепенного нарастания и убывания дыхательной активности вплоть до возникновения гипопноэ или апноэ. В норме регуляция дыхания ориентирована преимущественно на концентрацию CO_2 , а насыщение крови кислородом в гораздо меньшей степени влияет на легочную вентиляцию. Хеморецепторы головного мозга чувствительны к содержанию CO_2 , а также к изменениям кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови и омывающей их церебральной жидкости. Соответственно гипокапния и повышение рН ведут к уменьшению легочной вентиляции вплоть до центрального апноэ, в то время как гиперкапния и последующее снижение рН сопровождаются увеличением вентиляции легких [29]. Предполагается, что дыхание Чейна–Стокса возникает за счет чередований возрастания и убывания респираторной стимуляции в зависимости от колебаний PaCO_2 выше и ниже величины, являющейся пороговой для возникновения апноэ. Периодическое дыхание возникает в случае, если PaCO_2 исходно сопоставимо с индивидуальным порогом возникновения апноэ, так как в этом случае даже небольшие изменения вентиляции легких приводят к колебаниям содержания CO_2 выше или ниже уровня, который необходим для нормального дыхания или возникновения апноэ [30].

Ацетазоламид является системным ингибитором карбоангидразы и обладает умеренной диуретической активностью. При этом он повышает экскрецию гидрокарбонатов, что приводит к метаболическому ацидозу [31, 32] и оказывает на дыхание стимулирующий эффект [33]. Предполагается, что на фоне развивающегося ацидоза изменяется чувствительность периферических хеморецепторов и возрастает разница между существующим PaCO_2 и его нижним пороговым значением, необходимым для возникновения центрального апноэ, что у пациентов с дыханием Чейна–Стокса приводит к стабилизации дыха-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов

Параметр	1-я группа (ацетазоламид), $n = 10$	2-я группа (контроль), $n = 11$	p
Пол: М/ Ж	10/0	10/1	н/д
Возраст, годы	72.5 [64.8; 80.5]	72.0 [68.5; 76.0]	н/д
Индекс массы тела, кг/м ²	24.9 [24.2; 26.5]	25.9 [24.7; 27.9]	н/д
ФК ХСН:			
II	3	3	
III	6	4	н/д
IV	1	4	
ИБС (n)	10	9	н/д
Гипертоническая болезнь (n)	7	8	н/д
Фибрилляция предсердий (n)	4	6	н/д
ХБП < 3Б стадии (n)	3	4	н/д
Сахарный диабет (n)	1	2	н/д
ИАПФ/БРА (n)	8	10	н/д
Бета-адреноблокаторы (n)	9	11	н/д
Диуретики (n)	10	11	н/д
АМКР (n)	8	9	н/д
Дигоксин (n)	2	3	н/д
Статины (n)	8	10	н/д
ФВ ЛЖ, %	38 [28; 43]	34 [27; 39]	н/д
E/e'	21.9 [14.4; 24.1]	10.2 [8.4; 14.0]	0.006
VTI , см	11.2 [9.1; 13.6]	13.0 [11.8; 16.6]	н/д
dP/dt , мм рт. ст.	699 [495; 862]	714 [625; 1010]	н/д
СДЛА, мм рт. ст.	40 [36; 53]	49 [35; 57]	н/д
ИАГ, в час	32 [26; 41]	24 [20; 27]	0.016
SpO_2 ср., %	92 [92; 94]	94 [93; 95]	0.020
pH	7.43 [7.42; 7.46]	7.45 [7.44; 7.46]	н/д
$PaCO_2$, мм рт. ст.	34.1 [32.3; 34.9]	34.6 [33.7; 36.8]	н/д
ТШХ, м (1)	249 [197; 328]	347 [260; 390]	н/д
KCCQ: СКП (баллы)	685 [455; 758]	721 [594; 962]	н/д
KCCQ: ПФС (баллы)	387 [275; 446]	410 [335; 459]	н/д
Анкета качества сна, баллы	4.5 [3; 6]	3 [3; 5]	н/д
Анкета бодрствования, баллы	7 [5.8; 8.3]	3 [3; 5]	0.048
MLHFQ, баллы	38 [29; 47]	41 [18; 53]	н/д
ВАШ самочувствия	3.4 [2.9; 5.0]	3.5 [1.5; 5.0]	н/д

Примечание: (1) – учтены данные 8 пациентов из 1-й группы (ацетазоламид) и 7 из 2-й группы (контроль) (остальные не выполнили ТШХ в связи патологией суставов); dP/dt – скорость изменения давления в левом желудочке во время его изоволюмического сокращения; E – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, e' – скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; KCCQ – Канзасский опросник пациентов с кардиомиопатией, MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с сердечной недостаточностью; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом, измеренное при помощи пульсоксиметрии; VTI – интеграл линейной скорости потока в выносящем тракте левого желудочка; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПФС – показатель функционального статуса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СКП – суммарный клинический показатель, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХБП – хроническая болезнь почек; жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

Таблица 2. Изменение показателей через 3 мес. терапии

Параметр	1-я группа (ацетазоламид)		p	2-я группа (контроль)		p
	исходно	через 3 мес. терапии		исходно	через 3 мес. терапии	
ФВ ЛЖ, %	38 [28; 43]	40 [33; 51]	н/д	34 [27; 39]	34 [29; 35]	н/д
E/e'	21.9 [17.1; 23.2]	13.8 [11.3; 15.6]	н/д	10.2 [9.2; 14]	13.5 [9; 14]	н/д
VTI, см	11.2 [10.3; 13.1]	13.9 [12.2; 14.0]	н/д	13.0 [12; 13.7]	12.0 [9.5; 13.0]	н/д
СДЛА, мм рт. ст.	40 [37; 50]	38 [28; 42]	н/д	49 [38; 56]	55 [34; 57]	н/д
ИАГ, в час	32 [26; 41]	13 [10; 23]	0.005	24 [20; 27]	20 [14; 27]	н/д
SpO ₂ ср., %	92 [92; 94]	94 [93; 94]	0.022	94 [93; 95]	94 [93; 95]	н/д
pH крови	7.43 [7.42; 7.46]	7.39 [7.37; 7.40]	0.007	7.45 [7.44; 7.46]	7.43 [7.42; 7.44]	н/д
PaCO ₂ , мм рт. ст.	34.1 [32.3; 34.9]	31.4 [29.1; 32.9]	н/д	34.6 [33.7; 36.8]	34.5 [33.8; 35.3]	н/д
ТШХ, м (1)	249 [197; 328]	285 [263; 418]	0.035	347 [260; 390]	390 [288; 408]	н/д
KCCQ: СКП (баллы)	685 [526; 740]	803 [714; 912]	0.037	721 [637; 889]	731 [694; 756]	н/д
KCCQ: ПФС (баллы)	387 [323; 429]	462 [372; 547]	н/д	410 [343; 458]	395 [378; 415]	н/д
Анкета качества сна, баллы	5 [3; 6]	3 [1; 4]	0.048	3 [3; 5]	3 [2; 3]	н/д
Анкета бодрствования, баллы	7 [6; 8]	6 [4; 9]	н/д	3 [3; 4]	7 [4; 11]	н/д
MLHFQ, баллы	38 [31; 44]	36 [25; 45]	н/д	41 [25; 53]	30 [24; 48]	н/д
ВАШ самочувствия	3.4 [3.0; 5.0]	4.0 [3.4; 5.3]	н/д	3.5 [1.8; 4.7]	4.8 [4.2; 5.0]	н/д

Примечание: обозначения см. табл. 1.

ния во время сна [34]. Кроме того, положительный эффект от приема ацетазоламида может также реализовываться за счет его диуретического действия и уменьшения застойных явлений, что может улучшать течение ХСН [16, 35].

Эффективность ацетазоламида в различных дозах при апноэ во сне различного генеза исследована в немногочисленных работах, включавших небольшое число пациентов, в основном при краткосрочном наблюдении. Так, *C. Schmickl et al.*, опубликовавшим в 2020 г. метаанализ по данной тематике, удалось найти 28 исследований (включая 12 наблюдательных), половина из которых посвящены обструктивному, а не центральному апноэ сна. Число пациентов в группах ацетазоламида и сравнения составляло от 6 до 21 чел., а медиана среднего срока наблюдения — 6 дней. По результатам метаанализа на фоне ацетазоламида существенно снижался ИАГ, что сопровождалось повышением SpO₂, а также улучшением качества сна и снижением АД, причем наибольший эффект продемонстрировали высокие дозы — не менее 500 мг/сут [13].

Большинство работ по применению ацетазоламида при преимущественно центральном апноэ посвящены ЦАС, возникающему на высоте горы, и идиопатическому ЦАС. Так, у 6 пациентов с идиопатическим ЦАС *D.P. White et al.* выявили значимое уменьшение тяжести апноэ сна после недельного применения препарата [36].

В исследовании с наибольшей продолжительностью (90 дней) *W.A. DeBacker et al.* получены аналогичные результаты на фоне применения препарата в дозе 250 мг в сутки [12].

В нескольких наблюдательных исследованиях, включавших от 12 до 74 пациентов, и в трех краткосрочных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), включавших от 6 до 20 пациентов, изучалась эффективность ацетазоламида при ХСН как декомпенсированной, так и стабильной. По результатам метаанализа этих исследований ацетазоламид способствовал существенному снижению pH и повышению натрийуреза [37]. В двух из упомянутых РКИ оценивали влияние препарата на тяжесть ЦАС у пациентов с дыханием Чейна—Стокса [16, 36]. По данным исследования *S. Javaheri et al.*, проведенного в 2006 г. на 12 пациентах со стабильной ХСН II—III функционального класса NYHA, назначение ацетазоламида приводило к регрессу нарушений дыхания во время сна, повышению сатурации кислородом, а также улучшению качества сна и повышению дневной активности [16]. На основании этого единственного исследования Американская академия медицины сна (*AASM*) предложила рассматривать ацетазоламид в качестве одной из возможных опций для коррекции ЦАС, ассоциированного с ХСН [15]. За время, прошедшее после этой публикации, завершены исследования, продемонстрировавшие недостаточную эффектив-

ность или потенциальную опасность других методов лечения — СИПАП-терапии и адаптивной сервовентиляции [9, 11], однако не появилось и новых данных в поддержку терапии ацетазоламидом.

В наше рандомизированное исследование для оценки эффективности применения ацетазоламида при дыхании Чейна–Стокса из 928 обследованных пациентов с ХСН II–IV ФК было отобрано лишь 47, у 27 из которых было выявлено периодическое дыхание, и 21 из которых могли быть обследованы повторно через 3 мес. Небольшое число отобранных пациентов объясняется жесткими критериями, исключавшими, в частности, пациентов с сохраненной ФВЛЖ, с ХБП ≥ 3 Б стадии, с высокой вероятностью обструктивного апноэ сна или других причин нарушений дыхания (ожирение, регулярный храп, перенесенный инсульт, дыхательная недостаточность), а также с планируемыми вмешательствами, которые могли значимо повлиять на течение ХСН (трансплантация сердца, коронарная реваскуляризация, имплантация устройства ресинхронизирующей терапии и др.).

По результатам нашего исследования добавление к оптимальной терапии ХСН ацетазоламида в дозе 250 мг один раз в сутки за 1 ч до сна в течение 3 мес. существенно снизило тяжесть периодического дыхания, уменьшив количество центральных респираторных событий (ИАГ), и улучшило оксигенацию крови во время сна. Это сопровождалось улучшением качества сна (достоверно) и бодрствования (недостоверно), повышением толерантности к физическим нагрузкам по результатам ТШХ и Суммарного клинического показателя качества жизни Канзасского опросника. У пациентов в группе сравнения, получавших лишь рекомендуемую оптимальную терапию ХСН, существенных изменений указанных показателей не произошло. В целом данные результаты совпадают с результатами, полученными *S. Javaheri* при лечении ацетазоламидом в течение 6 дней [16]. Существенным отличием нашей работы является значительно более длительный срок терапии и наблюдения.

Нами впервые было предпринято исследование длительного лечения ацетазоламидом у пациентов с ХСН: в среднем срок наблюдения составлял 11 мес. При небольшом количестве включенных больных невозможно достоверно оценить влияние препарата на прогноз, однако можно отметить, что он его, по меньшей мере, не ухудшал: в группе ацетазоламида умер один из 10 пациентов (10%), тогда как в группе стандартной терапии умерло 4 из 11 (36.4%), при том, что изначально состояние пациентов в группе ацетазоламида было, по всей видимости, более тяжелым.

Исходно в группу ацетазоламида случайным образом были распределены пациенты со значительно более высоким ИАГ и более значительной десатурацией кислорода во время сна, большей степенью сонливости в дневное время по данным анкеты бодрствования, худшими гемодинамическими показателями (более высоким E/e'). Толерантность к нагрузке, по данным ТШХ, также была ниже, чем в группе сравнения, хоть и статистически недостоверно. Через 3 мес. терапии ацетазоламидом, помимо уменьшения проявлений ЦАС, наблюдалось снижение E/e' , хоть статистически и недостоверное. Таким образом, эффект препарата мог быть обусловлен не только его специфическим метаболическим, но и диуретическим действием — уменьшением застоя и, соответственно, тяжести сердечной недостаточности.

Небольшое количество пациентов в исследовании, обусловленное жесткими критериями отбора, не позволило оценить влияние исследуемого препарата на клинически значимые исходы, а также, вероятно, отразилось на статистической достоверности полученных результатов. Ограничением исследования является также открытый дизайн и отсутствие плацебо в группе сравнения. Эти факторы могли обусловить некоторые различия в исходном состоянии пациентов сравниваемых групп. Указанные ограничения не являются принципиальными, но подтверждают необходимость проведения в дальнейшем многоцентровых рандомизированных исследований с двойным слепым дизайном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В небольшом пилотном рандомизированном исследовании у стабильных больных с ХСН II–IV ФК со сниженной и промежуточной ФВЛЖ и дыханием Чейна–Стокса терапия ацетазоламидом в дозе 250 мг в сутки в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии в течение 3 мес. приводила к снижению концентрации CO_2 в крови, уменьшению тяжести апноэ во время сна, увеличению дистанции теста 6-минутной ходьбы, а также к улучшению качества жизни и сна. За 11 мес. на фоне ацетазоламида умер 1 из 10 пациентов, а в группе сравнения умерли 4 из 11 пациентов. С учетом полученных данных представляется целесообразным проведение крупных исследований влияния длительной терапии ацетазоламидом на смертность и частоту госпитализаций у пациентов с ХСН.

Этические нормы. Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации и принципам биомедицинской этики, одобрен локальным этическим комитетом Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва).

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Российское кардиологическое общество (РКО).* Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журн. 2020. Т. 25. № 11. С. 4083.
2. *Russian Society of Cardiology (RSC).* 2020 [Clinical practice guidelines for Chronic heart failure] // Russian Journal of Cardiology. 2020. V. 25. № 11. P. 4083.
3. *Driver H.S., Pereira E.J., Bjerring K. et al.* Validation of the MediByte type 3 portable monitor compared with polysomnography for screening of obstructive sleep apnea // Can. Respir. J. 2011. V. 18. № 3. P. 137.
4. *Javaheri S.* Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report // Int. J. Cardiol. 2006. V. 106. № 1. P. 21.
5. *Ferrier K., Campbell A., Yee B. et al.* Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure // Chest. 2005. V. 128. № 4. P. 2116.
6. *Eckert D.J., Jordan A.S., Merchia P., Malhotra A.* Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment // Chest. 2007. V. 131. № 2. P. 595.
7. *Corra U., Pistono M., Mezzani A. et al.* Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence // Circulation. 2006. V. 113. № 1. P. 44.
8. *Javaheri S., Shukla R., Zeigler H., Wexler L.* Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 49. № 20. P. 2028.
9. *Bradley T.D., Logan A.G., Kimoff R.J. et al.* Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure // N. Engl. J. Med. 2005. V. 353. № 19. P. 2025.
10. *Arzt M., Floras J.S., Logan A.G. et al.* Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP) // Circulation. 2007. V. 115. № 25. P. 3173.
11. *Philippe C., Stoica-Herman M., Drouot X. et al.* Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period // Heart. 2006. V. 92. № 3. P. 337.
12. *Cowie M.R., Woehrle H., Wegscheider K. et al.* Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure // N. Engl. J. Med. 2015. V. 373. № 12. P. 1095.
13. *DeBacker W.A., Verbraecken J., Willems M. et al.* Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 151. № 1. P. 87.
14. *Schmickl C., Landry S., Orr J. et al.* Acetazolamide for Obstructive and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis // CHEST. 2020. V. 158. № 6. P. 2632.
15. *Wongboonsin J., Thongprayoon C., Bathini T. et al.* Acetazolamide Therapy in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis // J. Clin. Med. 2019. V. 8. № 3. P. 349.
16. *Aurora R.N., Chowdhuri S., Ramar K. et al.* The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses // Sleep. 2012. V. 35. № 1. P. 17.
17. *Javaheri S.* Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. № 2. P. 234.
18. *Fontana M., Emdin M., Giannoni A. et al.* Effect of acetazolamide on chemosensitivity, Cheyne-Stokes respiration, and response to effort in patients with heart failure // Am. J. Cardiol. 2011. V. 107. № 11. P. 1675.
19. *Imiela T., Budaj A.* Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Exacerbations of Chronic Heart Failure: A Pilot Study // Clin. Drug Investig. 2017. V. 37. № 12. P. 1175.
20. *Mullens W., Damman K., Harjola V.-P. et al.* The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. 2019. V. 21. № 2. P. 137.
21. *Мареев В.Ю., Гарганеева А.А., Агеев Ф.Т. и др.* Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. Общество специалистов по сердечной недостаточности // Кардиология. 2020. Т. 60. № 12. С. 13.
22. *Mareev V.Yu., Garganeeva A.A., Ageev F.T. et al.* [The use of diuretics in chronic heart failure. Position paper of the Russian Heart Failure Society] // Kardiologiia. 2020. V. 60. № 12. P. 13.
23. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. 2016. V. 37. № 27. P. 2129.
24. *Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др.* Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 35. С. 34.
25. *Buzunov R.V., Palman A.D., Melnikov A.Yu. et al.* [Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists] // Effective Pharmacotherapy. 2018. № 35. P. 34.
26. *American Academy of Sleep Medicine.* International classification of sleep disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, 2014. 401 с.

24. Green C.P., Porter C.B., Bresnahan D.R., Spertus J.A. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. V. 35. № 5. P. 1245.
25. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire // Heart Fail. 1987. P. 198.
26. Пальман А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне / Актуальные вопросы пульмонологии. М.: Ньюдиамед, 1999. 125 с.
Palman A.D. [Obstructive sleep apnea syndrome / Actual problems of pulmonology]. M.: Newdiamed, 1999. 125 p.
27. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58. № 6S. С. 8.
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment] // Kardiologiya. 2018. V. 58. № 6S. P. 8.
28. Cook C., Cole G., Asaria P. et al. The annual global economic burden of heart failure // Int. J. Cardiol. 2014. V. 171. № 3. P. 368.
29. Гринну М.А. Патофизиология легких, издание 3-е, испр. М.: БИНОМ, 2001. 304 с.
Grippi M.A. [Pulmonary pathophysiology, 3rd edition, revised]. M.: BINOM, 2001. 304 p.
30. Xie A., Skatrud J.B., Puleo, D.S. et al. Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. № 9. P. 1245.
31. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
Mashkovsky M.D. [Medicines]. 16th ed. M.: New Wave, 2019. 1216 p.
32. Zahedi K., Barone S., Xu J., Soleimani M. Potentiation of the effect of thiazide derivatives by carbonic anhydrase inhibitors: Molecular mechanisms and potential clinical implications // PLoS ONE. 2013. V. 8. № 11. P. e79327.
33. Teppema L.J., Dahan A. Acetazolamide and breathing. Does a clinical dose alter peripheral and central CO₂ sensitivity? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 5. Pt. 1. P. 1592.
34. Bekfani T., Abraham W.T. Current and future developments in the field of central sleep apnoea // Europace. 2016. V. 18. № 8. P. 1123.
35. Nakayama H., Smith C.A., Rodman J.R. et al. Effect of ventilatory drive on CO₂ sensitivity below eupnea during sleep // Am. J. Critical. Care Med. 2002. V. 165. № 9. P. 1251.
36. White D.P., Zwillich C.S., Pickett C.K. et al. Central sleep apnea improvement with acetazolamide therapy // Arch. Intern. Med. 1982. V. 142. № 10. P. 1816.
37. Javaheri S., Sands S.A., Edwards B.A. Acetazolamide attenuates Hunter-Cheyne-Stokes breathing but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure // Ann. Am. Thorac. Soc. 2014. V. 11. № 1. P. 80.

Acetazolamide in the Treatment of Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Chronic Heart Failure: a Randomized Study

K. V. Sorokina^{a,*}, M. G. Poltavskaya^a, A. D. Palman^a, M. D. Kuklina^a, K. Yu. Kharkevich^a,
A. D. Andreev^a, V. M. Kulikov^a, V. P. Sedov^a

^aSechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*E-mail: sorkl@bk.ru

To evaluate in the randomized study the long term effect of acetazolamide in the treatment of Cheyne–Stokes respiration (CSR) in patients with chronic heart failure (CHF) 21 adult patients with stable systolic II to IV NYHA class CHF and CSR were included into the study. All patients underwent standard clinical examination, arterial blood gases measurement and cardio-respiratory monitoring during sleep. Patients with the typical crescendo-decrescendo pattern of respiration and apnea-hypopnea index (AHI) more than 5 events per hour of sleep were considered as having CSR. Patients were randomized in two groups: standard medical treatment plus acetazolamide 250 mg once daily (n = 10) and standard medication without acetazolamide (n = 11). The follow-up period was up to 12 months. After 3-months of follow-up the average AHI in the acetazolamide group significantly decreased from 32 to 13 events per hour (p = 0.005). There was no significant change of AHI in the control group (from 24 to 20 events per hour; p = 0.672). In the acetazolamide group there was also a nonsignificant decrease in PaCO₂ (from 34.1 to 31.4 mm Hg (p = 0.059) and significant decrease in pH (from 7.43 to 7.39; p = 0.007). During entire follow-up 1 (10%) patient died in the acetazole group and 4 (36.4%) patients died in the standard treatment group (p > 0.05). Treatment with acetazolamide 250 mg once daily significantly reduces the severity of CSR in patients with CHF.

Keywords: Cheyne–Stokes respiration, sleep apnea, chronic heart failure, acetazolamide.

УДК 612.821

ДОППЛЕРОВСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОТОКОВ И ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОЙ СИСТЕМЕ В НОРМЕ

© 2022 г. А. Ю. Вишнякова¹ *, А. Б. Бердалин¹, С. Э. Лелюк², В. Г. Лелюк¹

¹ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования МЗРФ, Москва, Россия

*E-mail: vishau@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.12.2020 г.

После доработки 09.04.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

Целью исследования явилось определение нормативных показателей кровотока и изучение особенностей нормальной гемодинамики в артериях вертебрально-базиллярной системы головного мозга посредством высокоразрешающего ультразвукового дуплексного сканирования. Было обследовано 65 практически здоровых добровольцев мужчин в возрасте от 21 до 57 лет (36 ± 12 лет). Зафиксировано снижение пиковых скоростей кровотока при переходе от V1-сегмента позвоночной артерии (ПА) к V2 и повышение на интракраниальном уровне от проксимальных отделов к дистальным (от V4-сегментов ПА к дистальному отделу основной артерии (ОА)). Отмечена тенденция к более высоким скоростям тока крови в левых позвоночной и задней мозговой артерии по сравнению с правыми. Особенности гемодинамики, по всей видимости, были обусловлены особенностями строения артерий данного бассейна — часто встречающимися различиями диаметров ПА, неодинаковым отхождением ветвей ОА, а также отличиями уровня периферического сопротивления, сопряженными как с активностью и метаболизмом кровоснабжаемых структур, так и тонусом резистивного русла (с меньшей его выраженностью в супратенториальных структурах).

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, вертебрально-базиллярная система, особенности гемодинамики, нормативные показатели.

DOI: 10.31857/S0131164622010167

Ультразвуковое исследование артерий вертебрально-базиллярной системы (ВБС) головного мозга входит в стандартный протокол ультразвукового дуплексного сканирования (ДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) и широко используется в современной клинической практике как в стационарах со специализированными отделениями для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения [1], так и амбулаторно у асимптомных лиц и пациентов с жалобами на головокружение, неустойчивость при ходьбе, нарушениями координации и другими симптомами, которые вне острых состояний обычно расцениваются как проявления хронической вертебрально-базиллярной недостаточности [2].

Однако в настоящее время как само исследование, так и интерпретация его результатов сопряжены со сложностями и вызывают затруднения в связи с имеющимся значительным разбросом доплеровских характеристик кровотока в артериях заднего бассейна даже у практически

здоровых лиц. Это обстоятельство, безусловно, связано с особенностями анатомического строения данного сосудистого бассейна, среди которых хочется отметить следующие: часто встречающуюся асимметрию диаметров позвоночной артерии (ПА), наличие мышечных ветвей ПА на экстракраниальном уровне, слияние ПА в основную артерию (ОА) в области моста головного мозга, которая, в свою очередь, отдав три пары мозжечковых артерий, делится на две задние мозговые артерии (ЗМА) [3, 4]. Артериальные анастомозы на уровне ствола мозга преимущественно располагаются внутри самой ткани мозга, а в области затылочных долей больших полушарий — на поверхности мозга. Анастомозами на уровне крупных артерий служат задние отделы Виллизиева круга и бульбарное артериальное кольцо [3, 4]. Такое уникальное строение артериального русла заднего бассейна головного мозга требует более детального подхода к оценке его гемодинамических особенностей.

Таблица 1. Зарегистрированные при дуплексном сканировании (ДС) варианты строения артерий заднего бассейна

Вариант строения	<i>n</i> = 65	% от всей выборки
Нормальное строение	51	78.5
Гипоплазия или малый диаметр правой ПА	6	9.3
Гипоплазия или малый диаметр левой ПА	3	4.6
Высокое вхождение правой ПА в канал поперечных отростков шейных позвонков на уровне C5–C6 или C4–C5	4	6.2
Фетальный тип строения ЗМА	1	1.5

Примечание: ПА – позвоночная артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, *n* – количество испытуемых.

В настоящее время опубликованы сведения, посвященные результатам ультразвуковой оценки показателей гемодинамики в артериях ВБС у практически здоровых лиц [5, 6], а также изучена их зависимость от пола [7] и возраста [6, 8]. Однако дополнение уже имеющихся знаний в этой области новыми данными в связи с внедрением в практику современных ультразвуковых систем экспертного класса, а также ангиографических методик является не только обоснованным, но и необходимым.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей нормальной гемодинамики в ВБС головного мозга с помощью высокоразрешающего ультразвукового ДС.

МЕТОДИКА

В исследование были включены сведения о 65 практически здоровых добровольцах в возрасте от 21 до 57 лет (36 ± 12 лет), обследованных амбулаторно.

Критериями включения служили мужской пол и возраст от 20 до 60 лет. Критериями исключения являлись: женский пол, наличие анемии, сахарного диабета, острых нарушений мозгового кровообращения и инфарктов миокарда в анамнезе, сердечной недостаточности любой выраженности и этиологии, заболеваний дыхательной системы, дыхательной недостаточности любой выраженности, ожирения, а также любых стенозов или окклюзий артерий ВБС и атеросклеротических поражений сонных артерий с редукцией просвета 30% и более по диаметру (по *ECST*). Добровольцев в возрасте старше 60 лет в исследование не включали в связи с невозможностью, в подавляющем большинстве случаев, их отнесения к категории “практически здоровых” лиц.

Всем входящим в исследование лицам проводили высокоразрешающее ультразвуковое ДС экстракраниальных отделов БЦА и транскраниальное ДС артерий основания головного мозга на ультразвуковых системах *Acuson Sequoia* – 512 и S – 2000 (*Siemens AG*, Германия) электронными многочастотными широкополосными линейными

секторным фазированными датчиками с частотами сканирования от 5 до 9 и от 2 до 4 МГц, соответственно.

При ДС оценивали: скоростные показатели кровотока и межинтимальные (внутрипросветные) диаметры ПА в V1 и V2-сегментах (на уровне C3–C6 позвонков). При транскраниальном исследовании оценивали скоростные показатели кровотока в V4-сегментах обеих ПА, проксимальной, средней и дистальной трети ОА (на разных глубинах локализации соответственно – 70–80, 80–90 и 90–100 мм), в P1- и P2-сегментах ЗМА.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программных пакетов *SPSS Statistics* версии 23.0 (*IBM*, США) и *R software* версии 3.3.2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0.05$. Для описания количественных переменных применяли медиану и квартили, минимальное и максимальное значения, для качественных – частоту и долю (в процентах). При изучении корреляций между количественными или порядковыми переменными использовали метод расчета коэффициента корреляции по Спирмену. Анализ пространственной динамики показателей кровотока проводили при помощи общей линейной модели с повторными измерениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой выборке мужчин по данным ДС “нормальное” (классическое) строение артерий ВБС было в 78.5% случаев. В остальных 21.5% были выявлены варианты строения артерий заднего бассейна, наиболее частым из которых являлась гипоплазия (диаметр менее 2 мм) или малый диаметр (диаметр от 2.0 до 2.5 мм) правой ПА (9.3%). Гипоплазия или малый диаметр какой-либо одной из ПА встречались в 13.8% случаев (табл. 1).

При оценке различий диаметров парных ПА между собой в исследуемой выборке лиц было выявлено статистически значимое преобладание диаметра левой ПА над правой. Диаметр левой ПА оказался больше такового правой в 64.4% случаев; в среднем диаметр левой ПА был больше

Таблица 2. Результаты определения диаметров позвоночной артерии (ПА) (медиана (перцентили 25; 75), минимальное—максимальное значения)

Сегмент	Правая ПА	Левая ПА
V1 сегмент	3.1	3.5*
	(2.8; 3.6)	(3.1; 3.9)
	1.6–4.1	1.8–4.4
V2 сегмент (на уровне C4–C6 шейных позвонков)	3.1	3.4*
	(2.8; 3.5)	(3.1; 3.7)
	1.4–4.2	2.1–4.7
V2 сегмент (на уровне C3–C4 шейных позвонков)	3.2	3.6*
	(2.9; 3.6)	(3.1; 3.9)
	1.2–4.2	2.1–4.7

Примечание: V1 — первый сегмент ПА (от устья до входа в канал поперечных отростков шейных позвонков); V2 — второй сегмент ПА (в канале поперечных отростков шейных позвонков C6–C2); * — достоверны сторонние различия диаметров ПА, $p < 0.05$.

диаметра правой ПА на 0.5 мм ($p = 0.001$) (табл. 2). При этом диаметр ПА на экстракраниальном уровне (на отрезке V1–V2) значимо не менялся по ходу указанных отрезков каждой из артерий.

Результаты измерения линейных скоростных показателей кровотока и индексов периферического сосудистого сопротивления выявили наличие определенных градиентов потока в артериях ВБС на шее и в голове (рис. 1, табл. 3 и 4). На экстракраниальном уровне скорость кровотока в ПА от V1 к V2 сегменту значимо снижалась, а на интракраниальном — на участке от V4 сегментов ПА к дистальной трети ОА — значимо повышалась. В то же время, пульсативный индекс (PI) от V1 к V2 сегменту ПА значимо снижался, интракраниально был достоверно ниже, чем на шее; на участке от V4 сегментов ПА — в ОА — до P1 сегментов ЗМА — значимо не изменялся, достоверно меньшим оказался в P2-сегментах ЗМА.

Данных, свидетельствующих о наличии асимметрии линейных скоростных показателей кровотока и индексов периферического сопротивления в ПА (V1- и V2-сегментах) и в ЗМА между правой и левой стороной выявлено не было. В то же время, слева в ПА оцениваемые скоростные показатели кровотока были несколько выше, а уровень периферического сопротивления — ниже, чем справа (рис. 1, табл. 3 и 4). Аналогичные данные были получены для ЗМА — скоростные показатели кровотока в левой ЗМА были несколько выше, чем в правой. Значимых корреляций скоростных характеристик кровотока в интракраниальных ПА и ЗМА выявлено не было. Одновременно скоростные показатели кровотока в обеих ПА (справа только пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), слева — все скоростные показатели) коррелировали с таковыми в ОА. Например, коэффициент корреляции между V_{ps} в правой ПА (V2-сегменте на уровне C3–C4) и V_{ps}

в ОА (средняя треть) оказался равным 0.34, а для левой ПА составил 0.54 ($p = 0.001$). В свою очередь, скорости кровотока в ОА значимо не коррелировали с таковыми в обеих ЗМА. Индексы периферического сосудистого сопротивления в ПА, ОА и ЗМА продемонстрировали значимые зависимости между собой с коэффициентами корреляции в среднем 0.55 ($p = 0.001$).

При корреляционном анализе были выявлены значимые положительные взаимосвязи между диаметрами ПА, с одной стороны, и линейными скоростными показателями потоков (конечной диастолической (V_{ed}) и усредненной по времени максимальной ($TAMX$) скоростями) в них, с другой; обратные взаимосвязи — между диаметрами ПА и показателями, характеризующими уровень периферического сосудистого сопротивления (пульсативным (PI) и резистивным (RI) индексами). Так, коэффициенты корреляции для правой ПА (C3–C4) составили: диаметр артерии с V_{ed} $r = 0.53$, с $TAMX$ $r = 0.51$, с PI $r = -0.54$, с RI $r = -0.52$; для левой ПА (C3–C4) — диаметр артерии с V_{ed} $r = 0.40$, с $TAMX$ $r = 0.38$, с PI $r = -0.36$, с RI $r = -0.28$. Зависимость усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMX$) и пульсативного индекса (PI) от диаметра ПА представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Различия диаметров ПА, в том числе и значительные, широко распространены в популяции и признаются вариантом нормы. Наиболее часто доминирующей по величине просвета является левая ПА [9, 10]. В настоящем исследовании диаметр левой ПА также оказался больше, чем правой. Подобные различия могут быть объяснены особенностями отхождения ПА: справа ПА — треть деления артерий (из-за наличия плечеголов-

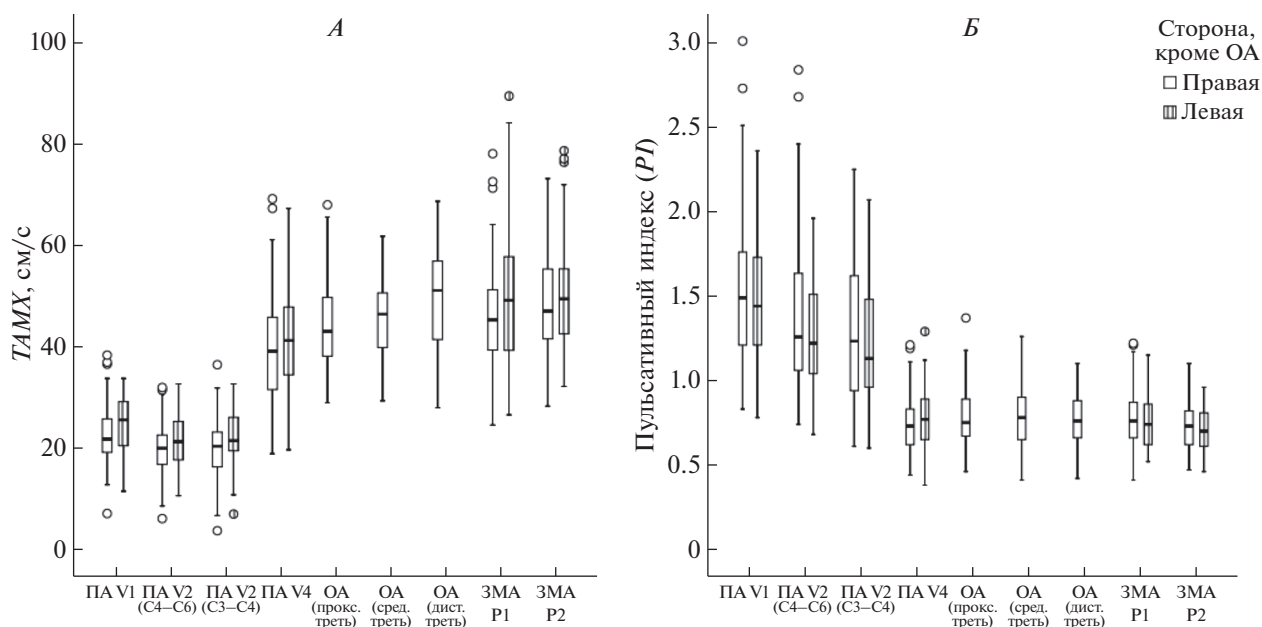


Рис. 1. Усредненная по времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$) и пульсативный индекс (PI) в артериях заднего бассейна.

A – усредненная по времени максимальная скорость кровотока в разных артериях заднего бассейна, B – пульсативный индекс в разных артериях заднего бассейна; графическое представление (боксплоты). ПА – позвоночная артерия, V2, V4 – сегменты ПА, C4–C6, C3–C4 – шейные позвонки (уровень оценки ПА), ОА – основная артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, P1, P2 – сегменты ЗМА.

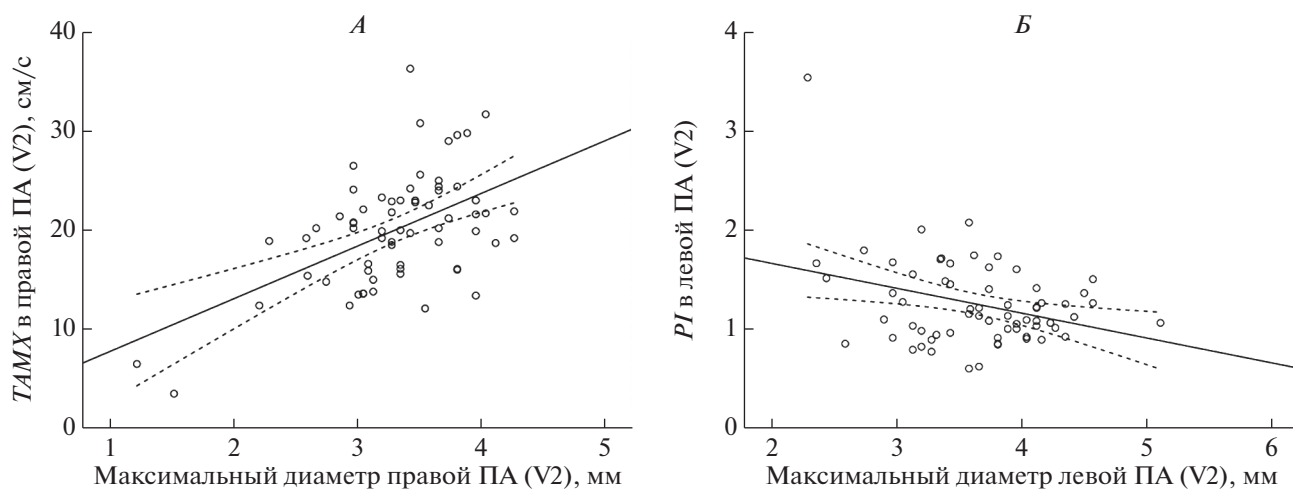


Рис. 2. Зависимость $TAMX$ в правой ПА (A) и PI в левой ПА (B) от диаметров артерий.

A – зависимость усредненной по времени максимальной скорости кровотока в правой ПА от ее диаметра, B – зависимость пульсативного индекса в левой ПА от ее диаметра. Остальные обозначения см. рис. 1.

ного ствола), слева – второе деление (левая подключичная артерия отходит непосредственно от дуги аорты). В редких случаях левая ПА может самостоятельно отходить от дуги аорты [11], и в таком случае, это будет первое деление. Отхождение правой ПА от дуги аорты считается крайне

редким вариантом, выявляемым, обычно, при ангиографии [12].

В определенной степени диаметры ПА оказываются детерминированными генетически, на что указывают *A.D. Tarnoki et al.*, обследовавшие 172 близнецов (54 монозиготных и 32 дизигот-

Таблица 3. Скоростные показатели кровотока и индексы периферического сопротивления в экстракраниальных отделах позвоночных артерий (ПА) (медиана (процентили 25; 75), минимальное значение—максимальное значение)

ПА	<i>Vps</i> , см/с	<i>Ved</i> , см/с	<i>TAMX</i> , см/с	<i>TAV</i> , см/с	<i>PI</i>	<i>RI</i>
V1 справа	45.5 (38.6; 53.9) 19.6–85.7	13.4 (11.4; 16.0) 3.6–25.8	21.6 (18.9; 25.8) 6.9–38.2	11.7 (9.9; 14.0) 2.8–19.6	1.49 (1.21; 1.77) 0.83–3.01	0.71 (0.66; 0.76) 0.54–0.87
V2 (C4–C6) справа	37.8* (33.6; 45.8) 17.0–67.2	12.5* (10.6; 14.7) 2.8–22.7	19.8* (16.6; 22.5) 5.9–31.8	11.2* (9.9; 13.0) 7.2–22.3	1.26* (1.06; 1.64) 0.74–2.84	0.66* (0.62; 0.74) 0.53–0.84
V2 (C3–C4) справа	35.7* (30.9; 42.4) 12.3–61.6	13.2* (10.2; 14.7) 0.8–25.0	20.2* (16.1; 23.0) 3.5–36.3	11.4* (9.3; 13.6) 4.9–26.0	1.23* (0.94; 1.62) 0.61–3.27	0.65* (0.58; 0.73) 0.45–0.94
V1 слева	49.8 (41.8; 57.8) 26.7–80.5	15.5 (12.0; 18.5) 6.0–22.6	25.4 (20.3; 29.1) 11.3–33.6	13.8 (10.6; 15.4) 5.6–20.1	1.44 (1.21; 1.74) 0.78–4.48	0.69 (0.65; 0.75) 0.57–0.92
V2 слева	40.2* (32.5; 46.8) 22.3–65.6	13.5* (11.5; 16.9) 5.1–24.3	21.1* (17.5; 25.2) 10.4–32.5	11.6* (9.4; 14.0) 4.0–18.9	1.22* (1.04; 1.52) 0.68–3.54	0.66* (0.60; 0.70) 0.53–0.89
V2 (C3–C4) слева	40.1* (35.2; 45.7) 14.0–62.2	13.9* (12.1; 17.0) 3.7–21.5	21.3* (19.3; 25.9) 6.8–32.5	12.6* (10.4; 15.2) 2.8–22.5	1.13* (0.96; 1.48) 0.60–3.53	0.64* (0.58; 0.70) 0.47–0.88

Примечание: *Vps* — пиковая систолическая скорость кровотока, см/с, *Ved* — конечная диастолическая скорость кровотока, см/с, *TAMX* — усредненная по времени максимальная скорость кровотока, см/с, *TAV* — усредненная по времени средняя скорость кровотока, см/с, *PI* — пульсативный индекс (*Gosling*), *RI* — резистивный индекс (*Pourcelot*); * — достоверны различия между оцениваемыми показателями в V1 и V2-сегментах ПА ($p < 0.01$). Остальные обозначения см. табл. 2.

ных) [13]. Хотя не исключается, что диаметры ПА зависят также от особенностей протекания процесса эмбриогенеза.

Несмотря на то, что в настоящей работе были выявлены значимые различия диаметров ПА и показана их взаимосвязь с доплеровскими характеристиками кровотока, значимых различий скоростей потоков и индексов периферического сопротивления в правой и левой ПА между собой выявлено не было. Слева скорости кровотока были недостоверно выше, а уровень периферического сопротивления — ниже, чем справа, что также согласуется с литературными данными [6, 8]. По всей видимости, такие различия уровней периферического сопротивления можно объяснить тем, что при условии примерно равного числа мышечных ветвей у обеих ПА доля кровотока для кровоснабжения структур головного мозга в левой ПА оказывается больше, чем в правой, а мозговой кровоток характеризуется, как известно, низким периферическим сопротивлением. При этом, согласно опубликованным *I.W. Liu et al.* данным, констатируется, что не только гипоплазированные ПА, как это представлялось ранее, но и артерии диаметром до 3.0 мм, могут, в частности, заканчиваться задней нижней мозжечковой

артерией и не принимать участия в кровоснабжении бассейнов ОА и ЗМА [14].

Это обуславливает различия объемов кровоснабжения мозговых структур и оказывает влияние на доплеровские характеристики внутрипросветных потоков. В рамках настоящего исследования не предусматривалось одновременной оценки ПА с помощью томографических ангиографических методов, в частности магнитно-резонансной и рентгеновской мультиспиральной компьютерной ангиографии — и разделения ПА по характеру кровотока в зависимости от вариантов их строения. В свою очередь, отсутствие значимых различий в скоростных показателях кровотока в группе в целом может быть связано с тем, что в большинстве случаев ПА сливаются в ОА и имеют близкие по размеру и “типу” артериолярного русла бассейны.

Несмотря на то, что диаметр каждой из ПА на протяжении всего экстракраниального отдела, доступного изучению с использованием ДС, оставался неизменным, доплеровские характеристики кровотока в V1- и V2-сегментах ПА достоверно отличались между собой. В определенной степени на гемодинамику в V1-сегменте ПА и ее отличия от таковой в V2-сегменте мог влиять

Таблица 4. Скоростные показатели кровотока и индексы периферического сопротивления в интракраниальных отделах позвоночной (ПА), основной (ОА) и задней мозговой (ЗМА) артерий (медиана (процентили 25; 75), минимальное значение–максимальное значение)

Артерия	V_{ps} , см/с	V_{ed} , см/с	$TAMX$, см/с	TAV , см/с	PI	RI
ПА V4 справа	56.8 (44.6; 67.2) 25.2–89.3	28.0 (23.0; 32.9) 13.0–48.0	39.0 (31.3; 46.1) 18.7–69.1	22.6 (19.7; 29.2) 10.8–39.9	0.75 (0.62; 0.84) 0.44–1.21	0.50 (0.46; 0.55) 0.38–0.64
ПА V4 слева	58.9 (48.8; 74.6) 22.9–120.0	29.0 (24.3; 34.4) 12.7–68.0	41.1 (33.5; 48.1) 19.5–90.0	25.0 (18.8; 31.2) 10.6–49.0	0.77 (0.65; 0.90) 0.38–1.29	0.51 (0.47; 0.55) 0.34–0.65
ОА (проксимальная треть)	65.4* (55.1; 77.0) 43.4–106.7	30.4* (27.0; 35.3) 20.2–49.0	42.9* (37.4; 50.3) 28.8–67.9	26.5* (22.4; 33.4) 11.9–42.6	0.75 (0.67; 0.90) 0.46–1.37	0.51 (0.48; 0.56) 0.38–0.68
ОА (средняя треть)	67.4** (56.1; 77.7) 46.4–109.7	32.0** (28.2; 37.0) 21.1–45.9	46.3** (39.7; 50.7) 29.2–61.7	30.6** (24.5; 34.9) 17.9–47.9	0.78 (0.65; 0.90) 0.41–1.26	0.53 (0.47; 0.56) 0.35–0.67
ОА (дистальная треть)	77.0**, # (61.1; 85.6) 42.0–98.8	36.0**, # (30.1; 41.3) 18.9–50.6	51.0**, # (41.3; 57.0) 27.8–68.6	33.7**, # (28.0; 39.9) 14.7–45.4	0.76 (0.66; 0.88) 0.42–1.10	0.52 (0.47; 0.56) 0.36–0.63
ЗМА P1 справа	66.7** (57.3; 78.5) 33.6–111.8	31.8** (7.6; 36.7) 17.0–59.0	45.2** (39.1; 51.1) 24.4–78.0	28.6** (25.1; 32.9) 15.2–42.5	0.76 (0.66; 0.87) 0.41–1.22	0.51 (0.47; 0.57) 0.35–0.67
ЗМА P1 слева	67.5** (58.5; 86.8) 33.7–123.5	34.8** (27.5; 40.3) 17.1–67.8	49.1**, # (38.8; 57.9) 26.4–89.4	30.0** (24.9; 36.3) 16.2–50.1	0.74 (0.62; 0.86) 0.52–1.15	0.51 (0.46; 0.56) 0.41–0.65
ЗМА P2 справа	70.0** (58.2; 77.7) 38.9–100.3	32.7** (27.7; 39.0) 19.0–54.7	46.9**, # (41.2; 55.3) 28.1–73.1	29.7** (26.2; 33.7) 18.8–41.5	0.72**, ## (0.62; 0.83) 0.47–1.10	0.51 (0.46; 0.55) 0.39–0.63
ЗМА P2 слева	69.0** (61.9; 79.1) 47.5–109.9	35.6** (30.7; 39.7) 22.6–55.8	49.3**, # (42.0; 55.4) 32.0–78.6	30.8** (25.2; 35.2) 18.5–49.9	0.70**, ## (0.61; 0.84) 0.46–0.96	0.50 (0.45; 0.54) 0.38–0.59

Примечание: V4 – четвертый сегмент ПА (интракраниальная часть ПА от входа в полость черепа до слияния в ОА), P1, P2 – первый и второй сегменты ЗМА; * – достоверны различия с соответствующими показателями в правой ПА, $p < 0.05$; ** – достоверны различия с соответствующими показателями в обеих ПА, $p < 0.05$; # – достоверны различия с соответствующими показателями в проксимальных и средних отделах ОА, $p < 0.05$; ## – достоверны различия с соответствующими показателями во всех отделах ОА и P1-сегментах ЗМА, $p < 0.05$. Остальные обозначения см. табл. 3.

характер потока и уровень давления в подключичной артерии, а также особенности отхождения ПА (угол отхождения, отсутствие деформации над устьем ПА) от подключичной артерии. Не исключено также, что более существенную роль играли различия ветвления ПА в V1- и V2-сегментах. Помимо мышечных ветвей (*rami musculares*), отходящих от ПА как в V1-, так и V2-сегментах и кровоснабжающих предпозвоночные мышцы, от V2-сегментов ПА отходит и ряд других более крупных. К ним относятся корешковые артерии (парные сегментарные ветви к

позвоночнику, твердой мозговой оболочке и шейным корешкам) и 3–5 непарных корешково-спинальных артерий, формирующих сосуд в передней срединной борозде спинного мозга, являющийся спинальным продолжением передней спинномозговой артерии и играющим важнейшую роль в кровоснабжении спинного мозга [3].

Главной особенностью строения ВБС, как уже отмечалось выше, является слияние двух крупных ПА в один ствол ОА. Данное обстоятельство обуславливает и определенные изменения гемодинамики в данной области. Линейные скорост-

ные показатели кровотока в интракраниальных сегментах ПА достоверно между собой не различались, но в то же время, скорости потоков в правой ПА были статистически значимо ниже, чем в проксимальном отделе ОА. Слева наоборот, кровоток в ПА достоверно не отличается от такового в проксимальном отделе ОА, что, вероятно, было обусловлено тем, что ОА может рассматриваться как продолжение ПА большего диаметра, которой, как показано ранее, служит левая ПА. При этом скорости потоков в ОА значимо коррелировали с таковыми в обеих ПА, коэффициент корреляции для левой ПА оказался выше, чем для правой. Действительно, по данным патологоанатомических и ангиографических исследований, ОА обычно непрямолинейна, имеет С- или S-образный ход, так как является продолжением артерии большего диаметра; колено деформации располагается со стороны ПА меньшего диаметра, которая при подобных обстоятельствах впадает в доминирующую ПА под углом, близким к прямому [4, 10].

Впервые зарегистрированные нами различия скоростных показателей кровотока в разных (условно выделенных) отделах ОА могут быть следствием особенностей отхождения от нее большого числа ветвей разного диаметра и сбросом крови в их просветы. Вероятнее всего, речь идет об отхождении значительного числа относительно крупных ветвей в дистальном участке ОА (задние мозговые и верхние мозжечковые артерии) по сравнению с другими ее отделами [3, 4]. Эти сосуды обладают обширной сетью артериол в затылочных долях и мозжечке, что создает определенный градиент давления в ОА. В то же время, в связи с ветвлением диаметр ОА, хотя и несущественно, но уменьшается от проксимального отдела к дистальному. Указаний на это в опубликованных ранее ангиографических и патологоанатомических исследованиях не встречается, данный вопрос требует дальнейших уточнений.

Следует отметить, что кровоток в ЗМА не коррелировал с таковым ни в ипсилатеральных ПА, ни в ОА. Возможно, он должен обуславливаться характером деления и диаметрами самих ЗМА [10]. В ряде случаев кровотока в ЗМА может зависеть от кровотока в каротидном бассейне, особенно в случаях фетального строения ЗМА [3].

Особенностью показателей кровотока в ЗМА является отсутствие значимого снижения скорости кровотока от P1-сегментов к P2, и даже некоторое ее увеличение. Это коренным образом отличается от картины, наблюдающейся в каротидном бассейне, где скорость кровотока в средней мозговой артерии, наоборот, снижается от проксимальных отделов к дистальным (от M1- к M2- и M3-сегментам). Вероятно, это может быть связано с отсутствием крупных ветвей ЗМА в P1-сег-

менте ввиду его малой продолжительности, а также, возможно, некоторым уменьшением диаметра ЗМА в дистальном направлении и влиянием кровотока из каротидного бассейна по задним соединительным артериям.

Полученные данные, свидетельствующие о том, что показатели, отражающие периферическое сопротивление в P2-сегментах ЗМА, оказались наименьшими из оцениваемых в интракраниальных артериях ВБС (в P1-сегментах ЗМА и ОА), предположительно могут свидетельствовать о том, что доля крови на кровоснабжение корковых структур повышается от V4-сегмента ПА к P2-сегментам ЗМА. Как отмечалось ранее, характерной особенностью ВБС является то, что она кровоснабжает филогенетически и анатомически неоднородные структуры с неодинаковой ангиоархитектоникой и разными уровнями метаболизма тканей (с одной стороны, это структуры ствола мозга и мозжечок, с другой — затылочные доли больших полушарий) [4]. Следовательно, можно обоснованно предположить, что на разных уровнях ВБС тонус резистивного русла оказывается различным — в корковых отделах он более низкий. Это также может обуславливать наличие градиента давления от проксимальных отделов ВБС (V4-сегментов ПА) к дистальным (дистальный отдел ОА и ЗМА).

Таким образом, в настоящем исследовании была осуществлена оценка доплеровских характеристик кровотока в артериях ВБС на экстра- и интракраниальном уровнях. Выявленные различия показателей кровотока в разных артериях ВБС не противоречат сформировавшимся в настоящее время представлениям об особенностях гемодинамики в данном сосудистом бассейне, а также дополняют их новыми данными.

ВЫВОДЫ

1) Диаметр левой ПА чаще оказывался больше диаметра правой ПА (примерно в 65% случаев), что обуславливало тенденцию к более высокому по скорости току крови с меньшим периферическим сопротивлением в левой ПА, чем в правой.

2) Выявлены значимые положительные корреляции между диаметрами ПА, с одной стороны, и линейными скоростными показателями потоков (конечной диастолической и усредненной по времени максимальной скоростью) в них, с другой; обратные корреляции — между диаметрами ПА и показателями, характеризующими уровень периферического сосудистого сопротивления (пульсативным и резистивным индексами).

3) При ДС на экстракраниальном уровне было снижение линейных скоростей кровотока по ходу ПА от V1-сегмента к V2, тогда как на интракраниальном уровне зафиксирована обратная законо-

мерность — увеличение линейных скоростей кровотока от проксимальных отделов (V4-сегментов ПА) к дистальным (дистальной трети ОА).

4) Установлено, что в норме при ультразвуковом ДС удается зарегистрировать повышение линейных скоростей внутрипросветных потоков в ОА от ее проксимальных отделов к дистальным, что должно учитывать при проведении “эталонных” сравнений.

5) Показатели, характеризующие уровень периферического сопротивления, в интракраниальных артериях заднего бассейна демонстрировали снижение от проксимальных участков (ПА) к дистальным (P2 ЗМА), что, скорее всего, являлось отражением аналогичных изменений тонуса дистального русла.

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 Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА (Москва).

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

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01. Регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 (от 29 марта 2019).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 928н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения” (с изменениями на 21 февраля 2020 года).
2. Neto A.C.L., Bor-Seng-Shu E., Oliveira M.L. et al. Magnetic resonance angiography and transcranial Doppler ultrasound findings in patients with a clinical diagnosis of vertebrobasilar insufficiency // *Clinics (Sao Paulo)*. 2020. V. 20. № 75. P. e1212.
3. Хейнс Д. Нейроанатомия: атлас структур, срезов и систем / Пер. с англ.; под ред. Бобыловой М.Ю. М.: Логосфера, 2008. 344 с.
4. Хосе М. Вальдуэза, Стефан Й. Шрайбер, Йенс-Эрик Рёль, Рандольф Клингбильт. Нейросонология и нейровизуализация при инсульте / Пер. с англ.; под общ. ред. проф. Лелюка В.Г., Губского Л.В. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 608 с.
5. Albayrak R., Degirmenci B., Acar M. et al. Doppler sonography evaluation of flow velocity and volume of the extracranial internal carotid and vertebral arteries in healthy adults // *J. Clin. Ultrasound*. 2007. V. 35. № 1. P. 27.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд. М.: Реал Тайм, 2007. 416 с.
7. Morovic S., Skaric-Juric T., Demarin V. Morphologic and hemodynamic characteristics of vertebral arteries in men and women // *Rad za Medicinske znatosti*. 2007. V. 31. P. 121.
8. Nemati M., Baval A.S., Taheri N. Comparison of normal values of Duplex indices of vertebral arteries in young and elderly adults // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2009. V. 7. P. 2.
9. Hong J.M., Chung C.S., Bang O.Y. et al. Vertebral artery dominance contributes to basilar artery curvature and peri-vertebrobasilar junctional infarcts // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009. V. 80. № 10. P. 1087.
10. Vitosevic F., Rasulic L., Medenica S.M. Morphological Characteristics of the Posterior Cerebral Circulation: An Analysis Based on Non-Invasive Imaging // *Turk. Neurosurg*. 2019. V. 29. № 5. P. 625.
11. Einstein E.H., Song L.H., Villela N.L. et al. Anomalous Origin of the Left Vertebral Artery from the Aortic Arch // *Aorta (Stamford)*. 2016. V. 4. № 2. P. 64.
12. Goldbach A., Dass C., Surapaneni K. Aberrant Right Vertebral Artery with a Diverticulum of Kommerell: Review of a Rare Aortic Arch Anomaly // *J. Radiol. Case Rep*. 2018. V. 12. № 5. P. 19.
13. Tarnoki A.D., Fejer B., Tarnoki D.L. et al. Vertebral Artery Diameter and Flow: Nature or Nurture // *J. Neuroimaging*. 2017. V. 27. № 5. P. 499.
14. Liu I.W., Ho B.L., Chen C.F. et al. Vertebral artery terminating in posterior inferior cerebellar artery: A normal variation with clinical significance // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 4. P. e0175264.

Doppler Characteristics of Flows and Peculiarities in the Vertebral-Basilar System Hemodynamics in Normal

A. Yu. Vishnyakova^{a, *}, A. B. Berdalin^a, S. E. Lelyuk^b, V. G. Lelyuk^a

^aFederal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

^bRussian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

*E-mail: vishau@yandex.ru

The aim of the study was to determine doppler normal values of blood flow and to investigate features of normal hemodynamics in arteries of posterior circulation using high-resolution color-coded duplex sonography.

The study involved 65 apparently healthy male volunteers aged 21 to 57 years (36 ± 12 years). A decrease in peak blood flow velocities during the transition from V1-segment of vertebral artery (VA) to V2 and an increase at intracranial level from proximal parts to distal (from V4-segments of VA to distal part of basilar artery (BA)) were recorded. There was a tendency towards higher blood flow velocities in left VA and posterior cerebral artery in comparison with right ones. The features of hemodynamics, most likely, were due to the structural features in arteries of posterior circulation – frequent diameter asymmetry of VA, different branching of BA, as well as differences in peripheral resistance level associated with both the activity and metabolism of blood-supplied structures and the tone of resistive vascular network (less pronounced in the supratentorial structures).

Keywords: color-coded duplex sonography, posterior circulation, hemodynamic features, doppler normal values.

УДК 612.13;616.1

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ВИСОЧНЫХ ОБЛАСТЕЙ ГОЛОВЫ ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. Л. В. Мезенцева^{1, *}, Е. Н. Дудник², Е. В. Никенина¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии
имени П.К. Анохина, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 11.12.2020 г.

После доработки 02.03.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

Предложена новая расчетно-экспериментальная методика оценки устойчивости колебательных процессов, протекающих в системе микроциркуляции (МЦР). Методика основана на анализе устойчивости системы дифференциальных уравнений, описывающих флуктуации показателей МЦР крови симметричных височных областей головы человека. С помощью этой методики исследовали изменение показателей устойчивости МЦР симметричных височных областей головы в условиях гипоксии. В исследовании принимали участие 10 здоровых добровольцев мужского пола (возраст 18–19 лет). Состояние кратковременной гипоксии вызывали с использованием сертифицированной в РФ нормобарической установки для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей на основе биообратной связи *ReOx Cardio (S.A. Aimediq, Люксембург)* со встроенным пульсоксиметрическим датчиком (*Masimo Rad-5, США*). Синхронные измерения показателей МЦР симметричных височных областей головы в исходном состоянии и сразу после кратковременного гипоксического воздействия проводились методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двухканального прибора “ЛАКК-02” НПП “ЛАЗМА” (Россия). Показано, что кратковременные гипоксические воздействия изменяют числовые значения параметров устойчивости у всех испытуемых, не выводя их за пределы границ зон устойчивости. Однако реакция на гипоксические воздействия отличалась большой индивидуальностью у разных испытуемых. Предложенная методика позволяет выполнять персонализированные оценки степени тренированности и устойчивости к гипоксическим воздействиям у различных групп испытуемых.

Ключевые слова: гипоксия, микроциркуляция, устойчивость, лазерная доплеровская флоуметрия.

DOI: 10.31857/S0131164622010106

В настоящее время накоплен большой экспериментальный материал, содержащий эмпирические сведения о количественных характеристиках показателей перфузии и компонентов сосудистого тонуса различных органов и тканей человека и животных [1–6]. В результате этих исследований обнаружена специфичность регуляции микрокровотока парных органов, обусловленная наличием функциональной асимметрии [1, 2]. Показано наличие достоверных корреляционных взаимосвязей между показателями микроциркуляции (МЦР) симметричных сторон наблюдения как в покое [1], так и в условиях внешних воздействий [2]. Однако имеющиеся эмпирические данные об изучаемых процессах не позволяют понять системные регуляторные механизмы, лежащие в основе этих явлений. Для этого в распоряжении исследователя должна быть матема-

тическая модель изучаемого явления, а не набор разрозненных экспериментальных данных. Настоящая работа носит экспериментально-расчетный характер и направлена на математический анализ флуктуаций показателей МЦР симметричных областей головы у человека.

Цель работы — формулировка математической модели, позволяющей оценивать устойчивость системы МЦР в условиях внешних воздействий. В качестве внешнего воздействия были использованы кратковременные гипоксические нагрузки.

МЕТОДИКА

Синхронные измерения показателей МЦР у 10 здоровых добровольцев мужского пола (возраст 18–19 лет) определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследования

проводили с помощью двухканального прибора “ЛАКК-02” НПП “ЛАЗМА” (Россия). Датчики ЛДФ-сигнала фиксировали на наружной поверхности симметричных височных областей головы, расположенных на 1 см латеральнее волосяного покрова. Кратковременное гипоксическое воздействие осуществляли по методике гипоксического теста на установке *ReOxy Cardio* (*S.A. Aimediq*, Люксембург) со встроенным пульсоксиметрическим датчиком (*Masimo Rad-5*, США). На лице обследуемого фиксировали плотноприлегающую ротоносовую маску, палец помещали в пульсоксиметрический датчик и предлагали спокойно дышать через маску в течение до 10 мин. Тест производили в покое, в положении сидя, на протяжении всего теста мониторировали величину насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), при этом автоматически фиксировались индивидуальные значения минимального уровня SpO_2 и максимальной ЧСС. Концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе составляла 11%. Во время гипоксического теста проводили измерение времени снижения SpO_2 с исходного уровня (96–99%) до 80% (время десатурации, в секундах). Критериями прекращения “гипоксической фазы” теста служили снижение значения SpO_2 до 80% и ниже, либо истечение 9 мин дыхания гипоксической газовой смесью. Отсчет времени производился встроенным в прибор электронным секундомером автоматически. Дополнительным критерием прекращения гипоксической фазы теста являлась выраженная тахикардия (устойчивое повышение значений ЧСС на 30% и выше от исходного уровня). Записи показателей МЦР у каждого испытуемого проводили в исходном состоянии до тестирования на гипоксию и сразу после гипоксического воздействия. Записи ЛДФ-сигнала проводили с частотой 20 Гц в течение 3 мин с интервалом отсчетов $\Delta t[i] = 0.05$ с, что насчитывало более 3000 точек соответствующей периодограммы. Для последующего анализа в периодограмме выделяли 30 фрагментов по 100 точек в каждом фрагменте. Далее методом множественного регрессионного анализа изучали взаимосвязи между исходными значениями перфузии $\{x1[i] = \text{ПМлев}[i]\}$ и $\{x2[i] = \text{ПМпр}[i]\}$ и их изменениями $\{\Delta x1[i]\}$ и $\{\Delta x2[i]\}$, $i = 1, 2, \dots, 100$ слева и справа. С этой целью для каждого испытуемого рассчитывали параметры $a0, a1, a2, b0, b1, b2$ регрессионных уравнений:

$$\begin{cases} \Delta x1 = a0 + a1x1 + a2x2 \\ \Delta x2 = b0 + b1x1 + b2x2. \end{cases} \quad (1)$$

Значимость результатов регрессионного анализа оценивали стандартными статистическими методами. С этой целью рассчитывали стандартные значения ошибок для регрессионных коэф-

фициентов ($sa0, sa1, sa2, sb0, sb1, sb2$), а также осуществляли оценку достоверности уравнений регрессии с помощью F -критерия Фишера. Полученная регрессионная модель была положена в основу математической модели, сформулированной в виде системы линейных дифференциальных уравнений:

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

Дальнейшие исследования решений этой системы и их устойчивости проводили с использованием известных математических методов [7]. 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

Математическая модель. Первым этапом исследований явился расчет числовых значений коэффициентов уравнений множественной регрессии (1). Расчеты проводились в исходном состоянии и после гипоксических воздействий. Результаты регрессионного анализа подтвердили значимость регрессионных коэффициентов и адекватность выбранной регрессионной модели. Расчетные числовые значения регрессионных коэффициентов представлены в табл. 1. Закономерности изменения показателей МЦР, описываемые системой регрессионных уравнений (1), дают основание полагать, что при малых изменениях $\{\Delta x1[i]\}$ и $\{\Delta x2[i]\}$ (а это действительно было, поскольку интервал отсчета периодограммы $\Delta t[i] = 0.05$ с) систему регрессионных уравнений (1) можно заменить на аналогичную систему дифференциальных уравнений (2). Эта система дифференциальных уравнений нами была положена в основу математической модели. Известно [7], что решение системы дифференциальных уравнений 1-го порядка с постоянными коэффициентами 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:

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

$$\text{или } (T1p^2 + T2p + 1) \times 2 = K, \quad (4)$$

где p – оператор дифференцирования, а коэффициенты $T1, T2$ и K равны, соответственно:

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

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

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

Решение уравнения (4), имеет вид:

$$x2(t) = K + \exp(\alpha t)[C1\cos\beta t + C2\sin\beta t], \quad (8)$$

где постоянные $C1$ и $C2$ определяются из начальных условий $x1(0) = A$, $x2(0) = B$, а $\alpha = -T2/2T1$, $\beta = \sqrt{(4T1 - T2^2)/2T1}$ — соответственно действительная и мнимая части корней:

$$\lambda_{1,2} = [-T2 \pm \sqrt{(T2^2 - 4T1)}/2T1] \quad (9)$$

характеристического уравнения:

$$(T1\lambda^2 + T2\lambda + 1)x2 = 0. \quad (10)$$

Мы получили решение исходной системы дифференциальных уравнений (2) применительно к переменной $x2(t)$, описывающей динамику изменения кровотока справа $x2(t)$. Аналогичное решение для переменной $x1(t)$, описывающей динамику изменения кровотока слева, можно получить из 2-го уравнения исходной системы дифференциальных уравнений:

$$x1(t) = (dx2/dt - b0 - b2x2)/b1. \quad (11)$$

Поскольку решение для переменной $x2(t)$ известно, а $dx2/dt$ легко получить путем дифференцирования (8), то уравнение (11) позволяет полностью описать динамику изменения кровотока слева $x1(t) = \text{ПМлев}(t)$. Таким образом, можно получить общее решение $\{x1(t), x2(t)\}$ системы линейных дифференциальных уравнений (2), описывающих процессы регуляции показателей МЦР в симметричных областях парных органов человека.

Устойчивость процессов кровообращения в микроциркуляторном русле. Одним из важных вопросов, возникающих при исследовании физиологических систем, является изучение механизмов обеспечения устойчивости их функционирования. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что функционирование системы МЦР в симметричных височных областях головы человека подчиняется строгим математическим закономерностям, описываемым системой линейных дифференциальных уравнений (2). Поэтому исследование условий устойчивости этой системы может быть выполнено стандартными математическими методами. Согласно критерию Гурвица [7], исследование на устойчивость системы линейных дифференциальных уравнений n -го порядка сводится к нахождению условий отрицательности действительных частей соответствующего характеристического уравнения. Применительно к нашему случаю, все корни характеристического уравнения (10) будут отрицательные и система дифференциальных уравнений (2) будет иметь устойчивые решения в том случае, если:

$$T1 = 1/(a1b2 - b1a2) > 0, \quad (13)$$

$$T2 = -(b2 + a1)/(a1b2 - b1a2) > 0, \quad (14)$$

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 $\zeta = 1$.

Влияние гипоксии на устойчивость процессов кровообращения в микроциркуляторном русле. Результаты исследований показали, что гипоксические воздействия вызывают изменения показателей МЦР как правой, так и левой стороны наблюдения, причем эти изменения отличаются ярко выраженной лево-правосторонней асимметрией и большой индивидуальностью у разных испытуемых. У 80% испытуемых гипоксические воздействия приводили к увеличению показателей перфузии слева (ПМлев); у оставшихся 20% — к уменьшению. В то же время показатели перфузии справа (ПМпр) у 50% испытуемых возрастали под влиянием гипоксии, и у 50% уменьшались.

На рис. 1 приведены примеры различных типов реакции показателей перфузии на кратковременное гипоксическое воздействие. У испытуемых на рис. 1, А было одновременное возрастание ПМлев и ПМпр под влиянием кратковременной гипоксии, а на рис. 1, Б — у одного испытуемого наблюдалось одновременное снижение ПМлев и ПМпр, у другого — ПМпр резко снижалась, а ПМлев незначительно возрастала. Таким образом, реакция на кратковременное гипоксическое воздействие отличалась значительной индивидуальностью у разных испытуемых, причем важно отметить, что снижение показателей перфузии под влиянием кратковременного гипоксического воздействия было у курильщиков. Усреднение по всем испытуемым не позволяет выявить индивидуальные особенности реакции каждого из испытуемых. Среднее исходное значение перфузии слева было ПМлев(исх) = 9.44 ± 0.54 пф. ед., а после гипоксии ПМлев(гип) = 10.55 ± 0.60 ; исходное среднее значение перфузии справа было ПМпр(исх) = 9.91 ± 0.75 пф. ед., а после воздействия гипоксии ПМпр(гип) = 10.67 ± 0.69 , достоверных изменений не выявлено.

Следующим этапом исследований явилось изучение количественных закономерностей флуктуаций показателей МЦР методом множественного регрессионного анализа путем оценки коэффициентов $a0, a1, a2, b0, b1, b2$ регрессионной модели (1). Результаты расчетов представлены в

Таблица 1. Числовые значения коэффициентов (a_1 , a_2 , b_1 , b_2) регрессионной модели (1) для всех тестируемых испытуемых

№ исп	a_1		a_2		b_1		b_2	
	исх	гипокс	исх	гипокс	исх	гипокс	исх	гипокс
1	-0.31 ± 0.06	$-0.13 \pm 0.04^{\wedge}$	$0.34 \pm 0.05^*$	$0.11 \pm 0.05^{*,\wedge}$	$0.23 \pm 0.04^*$	$0.21 \pm 0.04^*$	-0.47 ± 0.06	-0.39 ± 0.05
2	-0.35 ± 0.05	-0.43 ± 0.05	$0.24 \pm 0.03^*$	$0.10 \pm 0.03^{*,\wedge}$	$0.08 \pm 0.03^*$	$-0.16 \pm 0.04^*$	-0.27 ± 0.05	$-0.14 \pm 0.03^{\wedge}$
3	-0.36 ± 0.05	$-0.18 \pm 0.03^{\wedge}$	$-0.11 \pm 0.03^*$	$0.26 \pm 0.03^{*,\wedge}$	$0.13 \pm 0.03^*$	$-0.04 \pm 0.03^{\wedge}$	-0.29 ± 0.05	$-0.17 \pm 0.03^{\wedge}$
4	-0.37 ± 0.06	$-0.48 \pm 0.06^{\wedge}$	-0.05 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.07 ± 0.04	$-0.01 \pm 0.05^{*,\wedge}$	-0.40 ± 0.06	-0.36 ± 0.03
5	-0.32 ± 0.03	$-0.20 \pm 0.03^{\wedge}$	0.03 ± 0.04	$-0.32 \pm 0.04^{*,\wedge}$	-0.04 ± 0.04	0.05 ± 0.03	-0.32 ± 0.05	-0.30 ± 0.05
6	-0.40 ± 0.06	$-0.13 \pm 0.03^{\wedge}$	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.03	$0.47 \pm 0.05^*$	$0.04 \pm 0.03^{\wedge}$	-0.62 ± 0.05	$-0.35 \pm 0.05^{\wedge}$
7	-0.24 ± 0.04	$-0.40 \pm 0.04^{\wedge}$	$-0.08 \pm 0.02^*$	$0.24 \pm 0.05^{*,\wedge}$	$-0.07 \pm 0.03^*$	-0.03 ± 0.03	-0.24 ± 0.05	-0.19 ± 0.03
8	-0.23 ± 0.05	$-0.05 \pm 0.03^{\wedge}$	$0.10 \pm 0.03^*$	$-0.19 \pm 0.03^*$	$-0.13 \pm 0.03^*$	$0.23 \pm 0.05^*$	-0.09 ± 0.03	$-0.38 \pm 0.06^{\wedge}$
9	-0.28 ± 0.05	-0.13 ± 0.03	$0.11 \pm 0.03^*$	$-0.07 \pm 0.03^*$	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.03	-0.28 ± 0.05	-0.33 ± 0.05
10	-0.15 ± 0.02	$-0.32 \pm 0.05^{\wedge}$	$-0.05 \pm 0.02^*$	$0.11 \pm 0.02^{*,\wedge}$	$0.24 \pm 0.05^*$	$0.05 \pm 0.03^{\wedge}$	-0.39 ± 0.06	-0.30 ± 0.06

Примечание: * – a_2 , $b_1 > 0$, $p < 0.05$; $\wedge$ – (a_1 , a_2 , b_1 , b_2) гипокс $\neq$ исх, $p < 0.05$.

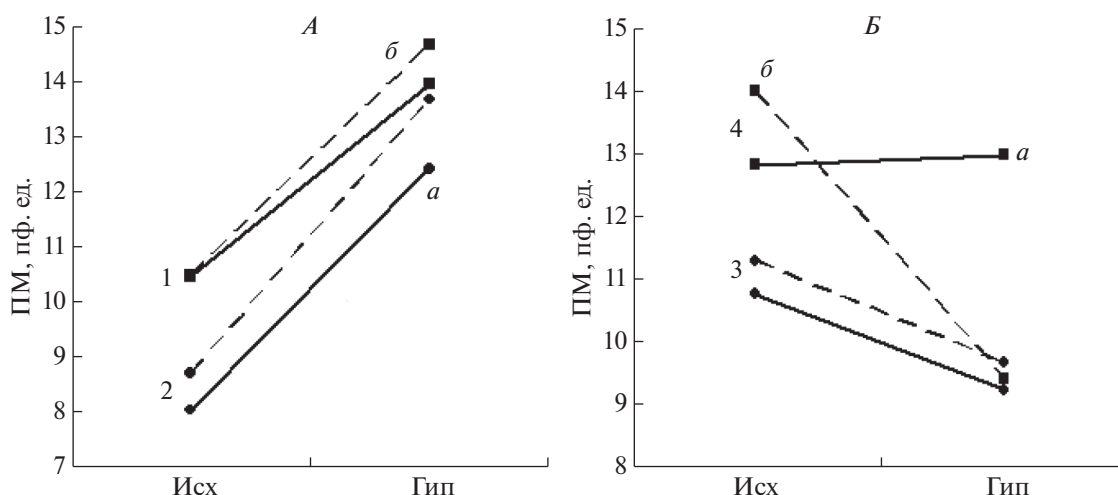


Рис. 1. Влияние кратковременного гипоксического воздействия на показатели перфузии левой (ПМлев) и правой (ПМправ) височных областей головы у разных испытуемых.

А — испытуемые 1 и 2 с возрастанием ПМлев и ПМправ после гипоксии. *Б* — у исп. 3 ПМлев и ПМправ после гипоксии снижаются, у исп. 4 ПМправ резко снижается, а ПМлев незначительно возрастает. *а* — изменение ПМлев, *б* — изменение ПМправ.

табл. 1. Из табл. 1 можно видеть, что расчетные значения коэффициентов регрессии a_2 у большинства испытуемых достоверно отличаются от 0 ($p < 0.05$). Это свидетельствует о том, что изменения перфузии слева ($\Delta x_1 = \Delta \text{ПМлев}$) зависят не только от исходных значений этого показателя слева ($x_1 = \text{ПМлев}$), но и от величины этого показателя справа ($x_2 = \text{ПМправ}$). Аналогично для правой стороны наблюдения: расчетные значения коэффициентов регрессии b_1 у большинства испытуемых достоверно отличаются от 0 ($p < 0.05$). Это свидетельствует о том, что изменения перфузии справа ($\Delta x_2 = \Delta \text{ПМправ}$) зависят не только от исходных значений этого показателя справа ($x_2 = \text{ПМправ}$), но также и от величины этого показателя слева ($x_1 = \text{ПМлев}$). Таким образом, результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что изменения амплитуд флуктуаций микрокровотока симметричных височных областей головы зависят от исходных значений этих показателей не только одноименной, но и противоположной стороны наблюдения.

Результаты регрессионного анализа показали, что более выраженное влияние кратковременная гипоксия оказывает на регрессионные коэффициенты левой стороны измерения по сравнению с правой стороной. Это можно видеть на рис. 2, где показано изменение положения геометрических точек в фазовой плоскости регрессионных коэффициентов левой (рис. 1, *А*) и правой (рис. 2, *Б*) сторон измерения. Наличие изменений числовых значений регрессионных коэффициентов под воздействием кратковременной гипоксии можно также видеть из табл. 1, согласно которой наибольшее влияние кратковременная гипоксия

оказывает на коэффициенты с левой стороны измерения. Коэффициенты a_1 и a_2 достоверно изменялись у 80% испытуемых, а с правой стороны достоверные изменения коэффициентов b_1 и b_2 наблюдались только у 40% испытуемых. Можно заключить, что под влиянием кратковременного гипоксического воздействия в системе МЦР изменяется баланс между распределением кровоснабжением правой и левой сторон измерения. Это свидетельствует в пользу предположения о том, что в механизмах ауторегуляции регионального кровообращения важную роль играет лево-правосторонняя асимметрия показателей МЦР и под влиянием внешних воздействий в системе МЦР происходит перераспределение баланса между регуляторными влияниями симметричных регионов с целью поддержания устойчивого функционирования целостной системы МЦР.

Следующим этапом исследований явилось тестирование системы МЦР испытуемых на устойчивость. С этой целью были рассчитаны числовые значения показателей устойчивости T_1 , T_2 , ζ и выполнена проверка выполнения условий (13)–(15). Результаты тестирования представлены в табл. 2, из которой можно видеть, что величины регрессионных коэффициентов у всех испытуемых как в исходном состоянии, так и сразу после кратковременного гипоксического воздействия, удовлетворяли условиям устойчивости, неустойчивых состояний не обнаружено. Результаты тестирования на устойчивость показали, что на персонафицированную оценку степени устойчивости к кратковременным гипоксическим воздействиям влияют не средние значения показателей перфузии слева и справа, а степень сбаланси-

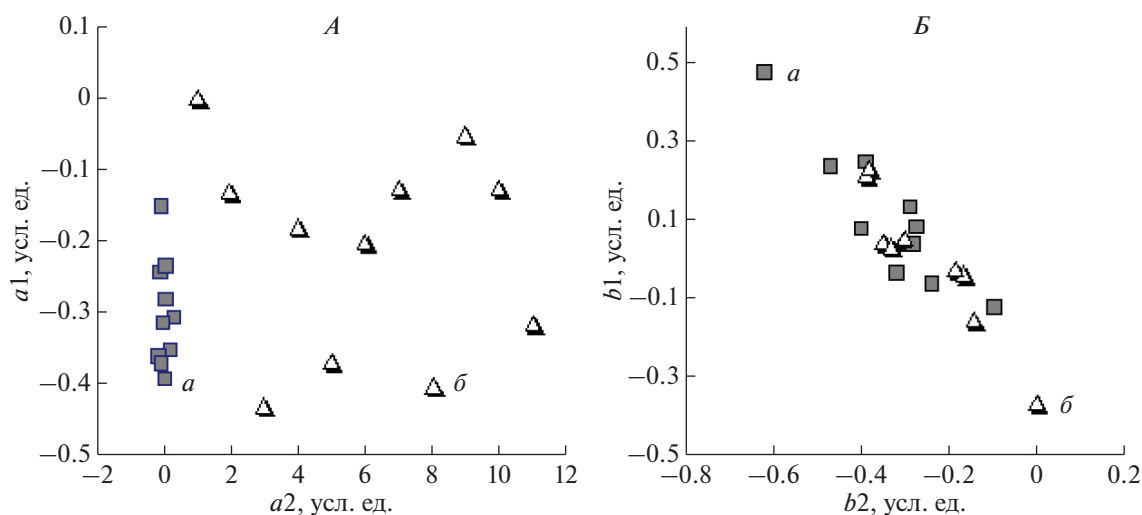


Рис. 2. Изменения положения геометрических точек в фазовой плоскости регрессионных коэффициентов после кратковременного гипоксического воздействия.

А – левой стороны измерения (a_1 , a_2); *Б* – правой стороны измерения (b_1 , b_2). *а* – исходное состояние; *б* – состояние после гипоксии.

рованности микрокровоотока слева и справа, что отражено в выведенных нами объективных параметрах устойчивости (T_1 , T_2 , ζ). Так, у испытуемого 2 после кратковременного гипоксического воздействия показатель перфузии справа снизился (ПМпр исх = 14.03; ПМпр гип = 9.42), однако, это не говорит о снижении устойчивости системы МЦР у этого испытуемого. Показатели устойчивости T_1 , T_2 и ζ у этого испытуемого, наоборот, после кратковременного гипоксического воздействия возросли, что свидетельствует о положительном влиянии такого рода воздействия на устойчивость системы МЦР этого испытуемого. Аналогичное увеличение маркеров устойчивости T_1 , T_2 и ζ при снижении показателей перфузии являлось для испытуемых 7 и 8, что свидетельствует в пользу заключения о том, что на персонализированную оценку степени устойчивости к кратковременным гипоксическим воздействиям влияют не средние значения показателей перфузии слева и справа, а степень сбалансированности микрокровоотока справа и слева, отраженную в величинах маркеров устойчивости T_1 , T_2 , ζ . Результаты статистического анализа изменения величин маркеров устойчивости T_1 , T_2 , ζ показали, что в целом гипоксические воздействия имели тенденцию к увеличению устойчивости системы МЦР, что можно видеть из рис. 3. На рис. 3 представлены средние значения по всем 10 испытуемым маркеров устойчивости T_1 и T_2 (рис. 3, *А*) и параметра ζ , характеризующего степень выраженности колебательности флуктуаций микрокровоотока в системе МЦР. Из рис. 3 можно видеть, что в среднем по всей группе испытуемых числовые значения маркеров устойчивости T_1 и

T_2 под влиянием кратковременного гипоксического воздействия увеличивались одновременно с повышением степени выраженности колебательности флуктуаций микрокровоотока ζ .

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вопросам устойчивости реакций системы кровообращения на гипоксические нагрузки посвящены многочисленные исследования в связи с широким применением гипоксических тренировок в спортивной медицине, а также немедикаментозной профилактики и реабилитации пациентов с различными заболеваниями [8–11]. Однако все эти работы носят описательный характер, т.к. не учитывают математические закономерности право-левого гемодинамического баланса системы регионарного кровообращения, обнаруженные нами в ходе настоящих исследований. Предложенная нами новая расчетно-экспериментальная методика оценки устойчивости системы МЦР к гипоксическим воздействиям, основана на анализе решений системы дифференциальных уравнений, описывающих функционирование право-левого гемодинамического баланса системы регионарного кровообращения. Проведенные исследования показали, что гипоксические воздействия изменяют числовые значения параметров устойчивости у всех испытуемых, не выводя их за пределы границ зон устойчивости. Однако реакция на гипоксические воздействия отличалась большой индивидуальностью у разных испытуемых. Это согласуется с результатами наших предыдущих исследований [8], в которых было показано, что кратковремен-

Таблица 2. Числовые значения параметров $\{T1, T2, \zeta\}$, определяющих устойчивость математической модели (2) в исходном состоянии и после кратковременного гипоксического воздействия, а также результаты проверки системы МЦР на устойчивость (*TRUE* или *FALSE*) для всех испытуемых

№ исп	T1			T2			ζ		
	исх	гип	$T1 > 0$	исх	гип	$T2 > 0$	исх	гип	$\zeta < 1$
1	14.95	37.47	TRUE	11.64	19.40	TRUE	0.39	0.26	TRUE
2	12.78	12.83	TRUE	8.01	7.38	TRUE	0.31	0.29	TRUE
3	8.54	24.57	TRUE	5.54	8.55	TRUE	0.32	0.17	TRUE
4	6.58	5.67	TRUE	5.08	4.76	TRUE	0.39	0.42	TRUE
5	9.82	13.25	TRUE	6.23	6.68	TRUE	0.32	0.25	TRUE
6	4.49	23.16	TRUE	4.55	11.06	TRUE	0.51	0.24	TRUE
7	19.19	12.08	TRUE	9.22	7.13	TRUE	0.24	0.30	TRUE
8	28.69	16.09	TRUE	9.41	6.93	TRUE	0.16	0.22	TRUE
9	13.25	22.80	TRUE	7.45	10.43	TRUE	0.28	0.23	TRUE
10	13.98	11.19	TRUE	7.56	6.88	TRUE	0.27	0.31	TRUE

ное гипоксическое воздействие вызывает достоверно значимый ответ микроциркуляторного русла. У испытуемых было повышение эндотелиального и нейрогенного вазомоторного компонентов регуляции микрогемодинамики, причем характер микроциркуляторного “ответа” зависел от исходной чувствительности испытуемого к гипоксии и отличался большой индивидуальностью у разных испытуемых. В настоящих исследованиях нами были не только подтверждены результаты этих исследований, но и объяснены причины больших индивидуальных различий реакции показателей МЦР на гипоксические воздействия. Нами показано, что функционирование системы МЦР описывается строгими математическими уравнениями, определяющими сбалансированность кровоснабжения правого и левого микро-

циркуляторного русла, направленную на поддержание устойчивости всей системы. Поэтому реакция на гипоксию у одних испытуемых может характеризоваться повышением перфузии, на той или другой стороне измерения, а у других — понижением. Определяющим фактором является не величина перфузии на той или другой стороне измерения, а право-левосторонний баланс кровоснабжения симметричных регионов. Степень сбалансированности кровоснабжения симметричных регионов микроциркуляторного русла определяется параметрами математической модели, описываемой системой дифференциальных уравнений (2). Сформулированные нами критерии взаимосвязи между числовыми значениями этих параметров, выраженные в соотношениях (13)–(15), определяют условия устойчивости функцио-

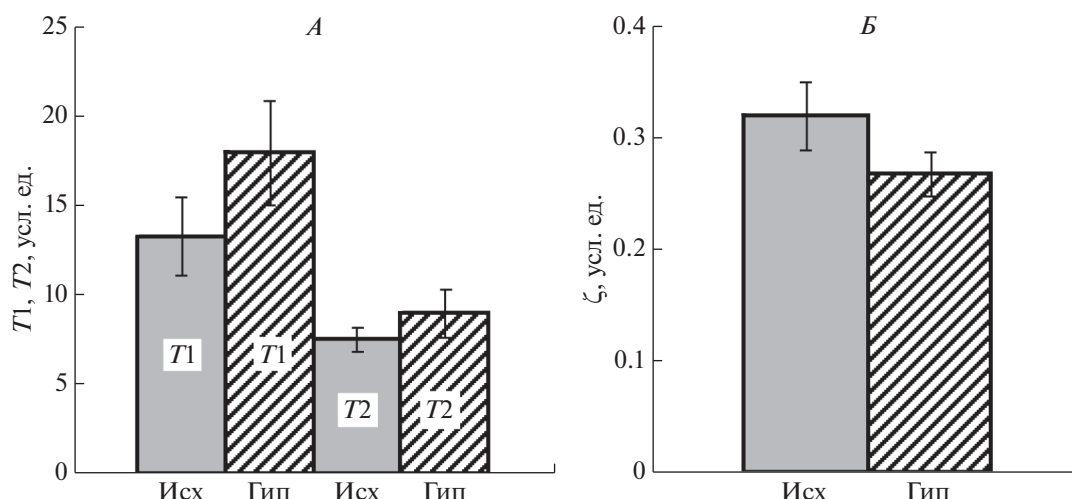


Рис. 3. Средние значения маркеров устойчивости $T1$ и $T2$ (А) и ζ , (Б) в исходном состоянии и после кратковременного гипоксического воздействия.

нирования целостной системы МЦР. Эта система функционирует таким образом, что любое внешнее возмущающее воздействие вызывает компенсаторную реакцию, направленную на поддержание устойчивости системы. Результаты проведенных исследований показали, что гипоксические воздействия приводили к различным изменениям показателей перфузии слева и справа у разных испытуемых, но выраженность и направленность системной компенсаторной реакция на гипоксию была одинаковой для всех испытуемых. Эта реакция имела тенденцию к повышению числовых значений параметров T_1 и T_2 , определяющих устойчивость системы. Таким образом, гипоксические воздействия вызвали компенсаторную реакцию, направленную на поддержание устойчивости функционирования целостной системы кровоснабжения симметричных органов. Результаты настоящих исследований подтверждают ранее сформулированный в работах С.П. Ногиной [12] **принцип право-левого гемодинамического баланса**, определяющий пространственно-временную организацию гемодинамической системы и выявляющий ее интегративную роль в отношении снабжаемых органов. Поддержание право-левого гемодинамического баланса является важнейшим жизнеобеспечивающим фактором устойчивости целостной гемодинамической системы и поддерживается всей иерархией вегетативной и центральной регуляции сосудов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что изменения амплитуд флуктуаций микрокровотока симметричных височных областей головы зависят от исходных значений этих показателей не только с одноименной, но и с противоположной стороны наблюдения.
2. Показано, что изменения перфузии симметричных височных областей головы всегда коррелируют отрицательно с мгновенными значениями перфузии той же стороны измерения, а с мгновенными значениями перфузии противоположной стороны измерения могут быть как положительными, так и отрицательными корреляции.
3. Составлены регрессионные уравнения, описывающие взаимосвязи между синхронными изменениями показателей МЦР симметричных височных областей головы и их исходными значениями с левой и правой сторонами измерения. Показано, что числовые значения параметров уравнений регрессии a_1 , a_2 , b_1 , b_2 могут быть использованы для оценки устойчивости функционирования системы МЦР.
4. Получены индивидуальные оценки числовых значений параметров уравнений регрессии (a_1 , a_2 , b_1 , b_2) для каждого испытуемого в исходном состоянии и после кратковременного гипоксического воздействия, что позволяет оценить устойчивость системы МЦР испытуемых к кратковременным гипоксическим воздействиям.

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 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 Государственных заданий ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина и Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет, Москва)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных 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. С. 164.
2. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Синхронные изменения показателей микроциркуляции верхних конечностей при асимметричных физически нагруз-

- ках 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.
3. Ладожская—Ганеенко Е.Е., Храпов К.Н. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии с использованием ортостатической пробы в оценке функционального состояния микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19. № 3. С. 39.
 4. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 4. С. 11.
 5. Martini R., Bagno A. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2018. V. 70. № 2. P. 213.
 6. Low D.A., Jones H., Cable N.T. et al. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow // Eur. J. Appl. Physiol. 2020. V. 120. № 3. P. 1.
 7. Эльсгольц Л.Э. Дифференциальные уравнения и вариационное исчисление. М.: Наука, 1969. 424 с.
 8. Глазачев О.С., Дудник Е.Н. Особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла практически здоровых людей при моделировании острой умеренной гипоксии и гипероксии // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 4. С. 74.
 - Glazachev O.S., Dudnik E.N. Microcirculatory reactivity features in apparently healthy individuals during acute moderate hypoxia and hyperoxia modeling // Human Physiology. 2013. V. 39. № 4. P. 400.
 9. Зеленкова И.Е., Зоткин С.В., Корнеев П.В. и др. Вариабельность гипоксической устойчивости у спортсменов различной квалификации и спортивной специализации // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. Т. 6. № 4. С. 5.
 10. Малеев Д.О. Определение индивидуальной устойчивости организма лыжников-гонщиков высокой квалификации к острой гипоксии // Человек. Спорт. Медицина. 2015. Т. 15. № 4. С. 19.
 11. Mateika J.H., El-Chami M., Shaheen D., Ivers B. Intermittent hypoxia: a low-risk research tool with therapeutic value in humans // J. Appl. Physiol. 2015. V. 118. № 5. P. 520.
 12. Мезенцева Л.В. Фундаментальные принципы системной организации мозгового кровообращения (по работам С.П. Ногиной) // Академический журн. Западной Сибири. 2018. Т. 14. № 6(77). С. 4.

Effect of Hypoxia on the Stability of Microcirculation Parameters in the Temporal Regions of the Human Head

L. V. Mezentseva^{a, *}, E. N. Dudnik^b, E. V. Nikenna^a

^aAnokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

^bSechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

A new computational and experimental method for assessing the stability of oscillatory processes occurring in the microcirculation system (MCR) is proposed. The technique is based on the analysis of the stability of a differential equations system describing fluctuations in the MCR indicators of blood in symmetrical temporal regions of the head in human. Using this technique, we studied the change in the stability of MCR indicators of the symmetrical temporal regions of the head under hypoxic conditions. The study involved 10 healthy male volunteers (18–19 years). The state of short-term hypoxia was induced using a normobaric device certified in the Russian Federation for obtaining hypoxic and hyperoxic gas mixtures based on biofeedback Re-Oxy Cardio (S.A. Aimediq, Luxembourg) with a built-in pulse oximetric sensor (Masimo Rad-5, USA). Synchronous measurements of MCR indicators of symmetrical temporal regions of the head at the basal state and immediately after short-term hypoxic exposure were carried out by the method of laser Doppler flowmetry (LDF) using a device “LAKK-02” NPP “LAZMA” (Russia) — two-channel. It has been shown that short-term hypoxic effects change the numerical values of the stability parameters in all persons, without taking them outside the boundaries of the stability levels. However, the response to hypoxic exposure was very individual in different persons. The proposed method allows for personalized assessments of the degree of fitness and resistance to hypoxic influences in different groups of persons.

Keywords: hypoxia, microcirculation, stability, laser Doppler flowmetry.

612.821:612.822.3

АДАПТИВНАЯ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ, МОДУЛИРУЕМАЯ СОБСТВЕННЫМИ РИТМИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЧЕЛОВЕКА, В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

© 2022 г. А. И. Федотчев¹, *, А. Т. Бондарь¹

¹Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ
“Пушкинский научный центр биологических исследований РАН”,
Московская обл., Пушкино, Россия

*E-mail: fedotchev@mail.ru

Поступила в редакцию 04.12.2020 г.

После доработки 18.03.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

Рассмотрены особенности нового перспективного направления в развитии технологий неинвазивной стимуляции мозга – адаптивной нейростимуляции, основу которого составляет принцип замыкания контура обратной связи от собственных электрофизиологических характеристик человека. Основное внимание уделяется анализу исследований, в которых осуществляется автоматическая модуляция параметров адаптивной нейростимуляции собственными ритмическими процессами человека – ритмом дыхания, ритмом сердцебиений и ритмами электроэнцефалограммы (ЭЭГ). В обзоре показано, что самонастройка в реальном времени параметров стимуляции этими ритмами приводит к высокой персонализации лечебных воздействий и повышению их эффективности. Обоснованы преимущества данного подхода при разработке музыкальных нейроинтерфейсов, использующих комплексную обратную связь от эндогенных ритмов для коррекции широкого спектра функциональных расстройств.

Ключевые слова: адаптивная нейростимуляция, замыкание обратной связи, ритм дыхания, ритм сердцебиений, ритмы ЭЭГ, самонастройка параметров стимуляции, коррекция функциональных расстройств.

DOI: 10.31857/S0131164622010052

Создание и совершенствование технологий неинвазивной стимуляции мозга – захватывающая и быстро развивающаяся область нейрофизиологии. В настоящее время неинвазивные методы стимуляции мозга, включая транскраниальную магнитную стимуляцию, транскраниальную стимуляцию постоянным током и разнообразные методы сенсорной стимуляции, широко используются в психиатрии и неврологии в качестве терапевтического инструмента [1], для активации процессов нейропластичности путем реорганизации корковых сетей под влиянием афферентной стимуляции [2, 3], восстановления нарушенных функций [4] и когнитивной реабилитации пациентов неврологической клиники [5, 6].

Большинство существующих систем неинвазивной стимуляции мозга используют режим разомкнутого контура (*open-loop*), где эмпирически заданные параметры остаются постоянными по ходу стимуляции и не реагируют на какие-либо физиологические переменные в реальном времени [7]. Однако при этом не учитывается дина-

мическая природа физиологических функций, и несвоевременно примененная нейростимуляция может быть неэффективной или даже вызывать нежелательные побочные эффекты, обусловленные чрезмерным воздействием, такие, как нарушения речи, психиатрические симптомы и двигательные расстройства [8].

Особенности методов адаптивной нейростимуляции

В последние годы благодаря развитию технологических возможностей сформировался инновационный подход к организации стимуляционных процедур, получивший название адаптивная нейростимуляция или нейростимуляция с замкнутым контуром (*closed-loop*) обратной связи [9]. Данный подход позволяет в реальном времени осуществлять персонализированные лечебные воздействия с учетом специфических для данного пациента динамических процессов [10, 11]. Такая адаптивная нейростимуляционная терапия с замкнутым контуром обратной связи имеет пре-

имущества по сравнению с терапией с разомкнутым контуром, увеличивая эффективность стимуляции, улучшая клинические последствия стимуляции и уменьшая побочные эффекты стимуляции [12].

Важно подчеркнуть, что замыкание контура обратной связи от индивидуальных характеристик пациента предусмотрено также в методах адаптивного биоуправления (*neurofeedback*), где человек с помощью сенсорных стимулов получает информацию о текущей активности определенных нервных структур, которые лежат в основе его поведения или патологии, и постепенно обучается произвольно контролировать собственные физиологические функции [13, 14]. Таким образом, коренное отличие адаптивного биоуправления заключается в том, что в этих методах сенсорные стимулы (зрительные, слуховые, тактильные, электрические) несут не лечебную, а лишь информационную нагрузку, позволяя выявлять причинные взаимоотношения между мозговой активностью и поведением для обучения осознанной саморегуляции функционального состояния [15, 16].

В идеале устройства нейростимуляции должны в реальном времени детектировать физиологические параметры пациента и осуществлять стимуляцию только тогда, когда есть терапевтическая необходимость, что сводит к минимуму побочные эффекты при сохранении адекватного уровня лечения [17]. Основной проблемой при разработке автоматизированных адаптивных систем с замкнутым контуром считается выбор высокоспецифичных биомаркеров, связанных с заболеванием, для обеспечения обратной связи и формирования адекватных параметров стимуляции. В качестве таких биомаркеров, чаще всего рассматриваются текущие электрофизиологические показатели деятельности мозга и сердечно-сосудистой системы, температура тела, электропроводность кожи и другие [18, 19].

Адаптивная нейростимуляция, модулируемая эндогенными ритмами

Ранее [20, 21] в качестве таких биомаркеров, замыкающих петлю обратной связи при проведении процедур адаптивной нейростимуляции, мы предложили использовать собственные ритмические процессы пациента, такие, как ритм дыхания, ритм сердцебиений и ритмы электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Эти ритмические процессы тесно взаимосвязаны и составляют основу гомеостатической устойчивости, эффективности физиологических процессов и адаптации к внутренним/внешним изменениям и требованиям [22], они участвуют в сенсорной обработке ритмических сигналов [23] и в процессах нейрореабилитации [24]. Важно подчеркнуть, что эти ритмиче-

ские процессы являются источником интероцептивных сигналов, которые обеспечивают восприятие внутренних телесных ощущений [25]. Нарушения интероцепции в настоящее время рассматривают в качестве патогенетического механизма психосоматических заболеваний и потенциальной мишени терапевтического воздействия [26].

Перечисленные свойства эндогенных ритмических процессов человека позволяют утверждать, что модуляция этими ритмами параметров сенсорных лечебных воздействий может сопровождаться выраженными физиологическими эффектами. Благодаря современным технологическим достижениям такая модуляция может осуществляться автоматически в режиме реального времени, что приводит к автоматической настройке сенсорной стимуляции на происходящие в организме человека физиологические изменения [27, 28].

Эффективность самонастройки стимуляции ритмическими процессами человека

В настоящее время преимущества использования автоматической обратной связи от эндогенных ритмов человека для самонастройки параметров сенсорной лечебной стимуляции продемонстрированы в целом ряде работ. Так, например, показано, что позитивные релаксационные эффекты достигаются путем комплексных акустических воздействий, автоматически управляемых текущими показателями вариабельности сердечного ритма пациента [29]. Показано также, что быстрое снятие болевых синдромов и сохранение эффектов обезболивания на длительный срок наблюдается даже при однократном применении транскутанной электронейростимуляции с импульсами, амплитуда которых автоматически управляется ритмом дыхания пациента [30]. Для мониторинга и коррекции функционального состояния человека разработан нейроинтерфейс, в котором физиологические параметры организма преобразуются в музыкальные характеристики: электрокожная активность — в мелодию, температура кожи — в музыкальную тональность, частота сердечных сокращений — в звуки барабана, а дыхание — в благозвучные подсвистывания, напоминающие звуки при выдохе [31].

Особенно активное развитие получили методы адаптивной нейростимуляции, использующие обратную связь от ЭЭГ-ритмов пациента. Например, показано, что предъявление акустических стимулов, генерируемых в реальном времени программно-управляемой трансформацией доминирующих ритмов ЭЭГ субъекта в звуковой ряд, вызывает клинически значимое уменьшение таких симптомов посттравматического стресса, как бессонница, депрессия и тревожность [32, 33].

Авторы пришли к выводу, что быстрое обновление собственных ритмических паттернов и резонанс между слышимыми акустическими сигналами и осцилляторными мозговыми сетями предоставляют организму возможность автокалибровки, релаксации и преодоления устойчивых патологических состояний [34].

Литературные данные показывают, что одним из наиболее популярных способов формирования обратной связи от ЭЭГ-ритмов человека является их компьютерное преобразование в музыку или музыкаподобные стимулы. Дело в том, что музыкальная стимуляция обладает рядом когнитивных, психосоциальных, поведенческих и двигательных достоинств, особенно для людей с неврологическими расстройствами, обеспечивая основу для разработки немедикаментозных методов лечения [35]. Ритмические компоненты ЭЭГ способны синхронизироваться с временными закономерностями внешних воздействий, что может приводить к терапевтическим эффектам музыки на когнитивные или моторные симптомы [36]. Так, например, показано, что предъявление человеку музыкаподобных акустических сигналов, получаемых путем компьютерного преобразования текущей ЭЭГ, позволяет “услышать” работу мозга в реальном времени, что позволяет корректировать неблагоприятные функциональные состояния организма при неврозах, гипертонической болезни, постинфарктных расстройствах и вялотекущей шизофрении [37]. Показано также, что успешная когнитивная реабилитация, а также улучшение исполнительских и двигательных функций у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом или инсультом ствола мозга могут быть достигнуты при предъявлении им музыкаподобных стимулов, автоматически генерируемых путем трансформации затылочного α - или сенсомоторного μ -ритма ЭЭГ [38].

Разработка музыкальных нейроинтерфейсов, управляемых эндогенными ритмами человека

Методы адаптивной нейростимуляции, основанные на музыкальной обратной связи от ЭЭГ-ритмов пациента, активно применяются в наших исследованиях. Ранее музыкальные воздействия, управляемые текущей амплитудой ЭЭГ ритмов, были применены для коррекции стресс-индуцированных осложнений беременности у 65 пациенток акушерско-гинекологической клиники [39]. Однако из-за высокой гетерогенности использованных традиционных ритмов ЭЭГ (α -, θ -, β -) положительные эффекты снижения стресса и достижения состояния релаксации были достигнуты лишь после многочисленных (до 12) лечебных сеансов. Был сделан вывод о необходимости использования значимых для субъекта узкочастотных спектральных компонентов ЭЭГ (ЭЭГ-ос-

цилляторов) вместо заранее задаваемых, излишне широкополосных традиционных ритмов ЭЭГ.

Данный подход был реализован при разработке музыкального нейроинтерфейса, в котором используется музыкаподобная лечебная стимуляция, генерируемая в реальном времени на основе ЭЭГ-осцилляторов пациента. Для этого у каждого испытуемого определяется доминирующий спектральный пик в диапазоне α -ритма ЭЭГ, или α -ЭЭГ осциллятор. В ходе стимуляции его текущая амплитуда преобразуется компьютером в музыкаподобные сигналы, которые по тембру напоминают звуки флейты и плавно варьируют по высоте тона и интенсивности. Разработанный музыкальный нейроинтерфейс успешно прошел апробацию при коррекции расстройств, вызванных стрессом, у 15 добровольцев. Под влиянием лечебных процедур было отмечено увеличение мощности затылочного α -ритма ЭЭГ относительно фона, сопровождаемое ростом показателей самочувствия и настроения, снижением степени эмоциональной дезадаптации и уровня стрессированности испытуемых [40, 41].

В дальнейшем можно предположить, что эффективность музыкального нейроинтерфейса может быть повышена, если лечебные музыкальные воздействия будут управляться не только ЭЭГ-осцилляторами пациента, но и ритмом его сердцебиений. Для проверки этого предположения был разработан нейроинтерфейс, в котором музыкаподобные сигналы, формируемые по описанным выше алгоритмам на основе ЭЭГ-осциллятора, дополняются слабыми щелчками, соответствующими частоте пульса испытуемого. В сравнительных исследованиях показано, что введение дополнительного контура обратной связи от сердечного ритма вызывает наиболее выраженные изменения ЭЭГ-показателей и показателей вариабельности сердечного ритма относительно фона. Только при таких воздействиях выявлены значимые позитивные сдвиги оценок самочувствия и настроения (опросник “самочувствие, активность, настроение” – САН), а также уменьшение уровня эмоциональной дезадаптации и стрессированности испытуемых [42].

В настоящее время разработан еще один вариант музыкального нейроинтерфейса, в котором музыкальная стимуляция, формируемая на основе ритмических компонентов ЭЭГ и ритма сердцебиений человека, производится одновременно с предъявлением ритмических световых воздействий, получаемых в реальном времени путем прямой трансформации оцифрованной ЭЭГ в светодиодные мелькания [43]. Сравнительными исследованиями показано, что применение музыкального нейроинтерфейса с комплексной обратной связью от биопотенциалов мозга и сердца человека приводит к достоверному росту

мощности α -ритма ЭЭГ относительно фона, увеличению оценок самочувствия и настроения в опроснике САН, а также к снижению уровня эмоциональной дезадаптации испытуемых (тест УЭД — уровень эмоциональной дезадаптации) уже после однократной лечебной процедуры [44].

С целью выявления возможных механизмов были проведены контролируемые исследования, в которых эффекты светомузыкальных воздействий, управляемых собственными биопотенциалами мозга и сердца испытуемого, сравнивались с эффектами воздействий, модулируемых биопотенциалами мозга и сердца другого человека. Для этого 30 добровольцев, находящихся в состоянии стресса, попарно участвовали в двух экспериментах. В первом эксперименте светомузыкальные воздействия, предъявляемые обоим испытуемым пары, формировались на основе биопотенциалов мозга и сердца одного из них, а во втором — другого испытуемого. Установлено, что только при светомузыкальной стимуляции, управляемой собственными биопотенциалами мозга и сердца испытуемых, наблюдался достоверный рост мощности основных ритмов ЭЭГ, сопровождаемый значимыми позитивными сдвигами показателей психологического тестирования (тесты САН и УЭД) и положительно-эмоциональной субъективной оценкой примененных воздействий [45]. На основании литературных данных был сделан вывод, что повышенная эффективность музыкального нейроинтерфейса с комплексной обратной связью от ритмических компонентов ЭЭГ и ритма сердца может объясняться вовлечением процессов восприятия значимых для человека interoцептивных сигналов в механизмы мультисенсорной интеграции [46], нейропластичности [47] и резонансные механизмы ЦНС [48], обеспечивающие нормализацию функционального состояния под влиянием светомузыкальных воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные данные убедительно свидетельствуют о том, что методы адаптивной нейростимуляции, реализующие принцип замыкания обратной связи от собственных электрофизиологических характеристик человека, являются перспективным направлением в развитии неинвазивных средств стимуляции мозга. Главное достоинство этих методов заключается в том, что они обеспечивают предельную персонализацию и динамический характер лечебных воздействий. Дополнительными достоинствами обладают методы адаптивной нейростимуляции, использующие автоматическую модуляцию сенсорных воздействий собственными ритмическими процессами человека — ритмом дыхания, ритмом сердцебиений и ритмами ЭЭГ. Комплексная обратная связь

от этих ритмов способствует участию значимых для человека interoцептивных сигналов в механизмах мультисенсорной интеграции, нейропластичности и резонансных механизмах мозга, обеспечивающих нормализацию функционального состояния под влиянием стимуляционных процедур. Еще одним достоинством этого вида адаптивной нейростимуляции является автоматическое, без осознанных усилий пациента, управление лечебными сенсорными воздействиями, особенно музыкальными. При этом открывается возможность его применения в условиях, не требующих осознанных усилий испытуемых, что особенно важно при проведении лечебных сеансов с детьми и с пациентами, для которых характерны измененные психические состояния или противопоказана медикаментозная терапия. Нейроинтерфейсы, реализующие данный подход, найдут применение в реабилитационных мероприятиях широкого профиля, в образовательных учреждениях для активизации познавательной деятельности человека и процессов его обучения [49], в военной и спортивной медицине, медицине катастроф, научных исследованиях.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 19-013-00095).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mansouri F., Fettes P., Schulze L. et al. A Real-Time Phase-Locking System for Non-invasive Brain Stimulation // Front. Neurosci. 2018. V. 12. P. 877.
2. Гречко А.В., Шевцова Е.Е., Ковалева Г.А., Родионова А.Д. Вариативность применения методов сенсорной стимуляции в реабилитации пациентов с минимальными проявлениями сознания // Вестник восстановительной медицины. 2018. № 2(84). С. 129.
3. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю. Управляемая нейропластичность // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 112.
Naryshkin A.G., Galanin I.V., Egorov A.Yu. Controlled neuroplasticity // Human Physiology. 2020. V. 46. № 2. P. 216.
4. Бакулин И.С., Лагода Д.Ю., Пойдашева А.Г. и др. Транскраниальная стимуляция постоянным током при постинсультной гемипарезии // Анналы экспериментальной и клинической неврологии. 2020. Т. 14. № 2. С. 5.
5. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Кадыков А.С. и др. Неинвазивная стимуляция мозга в реабилитации пациентов с постинсультной афазией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 3-2. С. 23.
6. Draaisma L.R., Wessel M.J., Hummel F.C. Non-invasive brain stimulation to enhance cognitive rehabilitation after stroke // Neurosci. Lett. 2020. V. 719. P. 133678.

7. *Edwards C.A., Kouzani A., Lee K.H., Ross E.K.* Neurostimulation Devices for the Treatment of Neurologic Disorders // *Mayo Clin. Proc.* 2017. V. 92. № 9. P. 1427.
8. *Zanos S.* Closed-Loop Neuromodulation in Physiological and Translational Research // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019. V. 9. № 11. P. a034314.
9. *Oxley T., Opie N.* Closed-Loop Neuromodulation: Listen to the Body // *World Neurosurg.* 2019. V. 122. P. 415.
10. *Lo M.C., Widge A.S.* Closed-loop neuromodulation systems: next-generation treatments for psychiatric illness // *Int. Rev. Psychiatry.* 2017. V. 29. № 2. P. 191.
11. *Frank J.A., Antonini M.J., Anikeeva P.* Next-generation interfaces for studying neural function // *Nat. Biotechnol.* 2019. V. 37. № 9. P. 1013.
12. *Sun F.T., Morrell M.J.* Closed-loop neurostimulation: the clinical experience // *Neurotherapeutics.* 2014. V. 11. № 3. P. 553.
13. *Джос Ю.С., Меньшикова И.А.* Возможности применения нейробиоуправления для повышения функциональных способностей головного мозга // *Журн. медико-биологических исследований.* 2019. Т. 7. № 3. С. 338.
14. *Dessy E., Mairesse O., van Puyvelde M. et al.* Train Your Brain? Can We Really Selectively Train Specific EEG Frequencies With Neurofeedback Training // *Front. Hum. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 22.
15. *Sitaram R., Ros T., Stoeckel L. et al.* Closed-loop brain training: the science of neurofeedback // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. V. 18. № 2. P. 86.
16. *Papo D.* Neurofeedback: Principles, appraisal, and outstanding issues // *Eur. J. Neurosci.* 2019. V. 49. № 11. P. 1454.
17. *Lee M.B., Kramer D.R., Peng T. et al.* Clinical neuroprosthetics: Today and tomorrow // *J. Clin. Neurosci.* 2019. V. 68. P. 13.
18. *Hoang K.B., Turner D.A.* The Emerging Role of Biomarkers in Adaptive Modulation of Clinical Brain Stimulation // *Neurosurgery.* 2019. V. 85. № 3. P. E430.
19. *Price J.B., Rusheen A.E., Barath A.S. et al.* Clinical applications of neurochemical and electrophysiological measurements for closed-loop neurostimulation // *Neurosurg. Focus.* 2020. V. 49. № 1. P. E6.
20. *Федотчев А.И.* Эндогенные ритмы организма как фактор модуляции параметров стимуляции // *Биофизика.* 1996. Т. 41. № 3. С. 718.
Fedotchev A.I. Endogenous body rhythms as a factor of modulation of the parameters of stimulation // *Biophysics.* 1996. V. 41. № 3. P. 721.
21. *Salansky N., Fedotchev A., Bondar A.* Responses of the nervous system to low frequency stimulation and EEG rhythms: clinical implications // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1998. V. 22. № 3. P. 395.
22. *Riganello F., Prada V., Soddu A. et al.* Circadian Rhythms and Measures of CNS/Autonomic Interaction // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. V. 16. № 13. P. 2336.
23. *Haegens S., Zion Golumbic E.* Rhythmic facilitation of sensory processing: A critical review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 86. P. 150.
24. *Abiri R., Borhani S., Sellers E.W. et al.* A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms // *J. Neural. Eng.* 2019. V. 16. № 1. P. 011001.
25. *Quadt L., Critchley H.D., Garfinkel S.N.* The neurobiology of interoception in health and disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018. V. 1428. № 1. P. 112.
26. *Добрушина О.Р., Добрынина Л.А., Арина Г.А. и др.* Взаимосвязь interoцептивного восприятия и эмоционального интеллекта: функциональное нейровизуализационное исследование // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2020. Т. 70. № 2. С. 206.
27. *Zhou X., Miller J.P.* The Emerging Role of Biomarkers in Adaptive Modulation of Clinical Brain Stimulation // *Neurosurgery.* 2019. V. 85. № 3. P. E440.
28. *Fleming J.E., Orłowski J., Lowery M.M., Chaillet A.* Self-Tuning Deep Brain Stimulation Controller for Suppression of Beta Oscillations: Analytical Derivation and Numerical Validation // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 639.
29. *Yu B., Funk M., Hu J., Feijs L.* Unwind: a musical biofeedback for relaxation assistance // *Behav. Inform. Tech.* 2018. V. 37. № 8. P. 800.
30. *Fedotchev A.I., Kruk V.M., Oh S.J., Semikin G.I.* Eliminating the Risks of Specialist Functional Reliability via Utilization of Forward and Backward Links in the Man-Machine Systems // *Int. J. Industrial Ergonomics.* 2018. V. 68. P. 256.
31. *Cheung S., Han E., Kushki A. et al.* Biomusic: An Auditory Interface for Detecting Physiological Indicators of Anxiety in Children // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 401.
32. *Tegeler C.H., Cook J.F., Tegeler C.L. et al.* Clinical, hemispheric, and autonomic changes associated with use of closed-loop, allostatic neurotechnology by a case series of individuals with self-reported symptoms of post-traumatic stress // *BMC Psychiatry.* 2017. V. 17. № 1. P. 141.
33. *Shaltout H.A., Lee S.W., Tegeler C.L. et al.* Improvements in Heart Rate Variability, Baroreflex Sensitivity, and Sleep After Use of Closed-Loop Allostatic Neurotechnology by a Heterogeneous Cohort // *Front. Public Health.* 2018. V. 6. P. 116.
34. *Tegeler C.L., Shaltout H.A., Lee S.W. et al.* Pilot Trial of a Noninvasive Closed-Loop Neurotechnology for Stress-Related Symptoms in Law Enforcement: Improvements in Self-Reported Symptoms and Autonomic Function // *Glob. Adv. Health Med.* 2020. V. 9. P. 2164956120923288.
35. *Brancatisano O., Baird A., Thompson W.F.* Why is music therapeutic for neurological disorders? The Therapeutic Music Capacities Model // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 112. P. 600.
36. *Laffont I., Dalla Bella S.* Music, rhythm, rehabilitation and the brain: From pleasure to synchronization of biological rhythms // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2018. V. 61. № 6. P. 363.
37. *Константинов К.В., Леонова М.К., Мирошников Д.Б., Клименко В.М.* Особенности восприятия акустического образа собственной биоэлектрической активности головного мозга // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2014. Т. 100. № 6. С. 710.

38. *Deuel T.A., Pampin J., Sundstrom J., Darvas F.* The Encephalophone: A Novel Musical Biofeedback Device using Conscious Control of Electroencephalogram (EEG) // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 213.
39. *Федотчев А.И., Ким Е.В.* Коррекция психоэмоциональных расстройств при беременности методом биоуправления с обратной связью по ЭЭГ // *Физиология человека.* 2006. Т. 32. № 6. С. 28.
Fedotchev A.I., Kim E.V. Correction of Functional Disturbances during Pregnancy by the Method of Adaptive EEG Biofeedback Training // *Human Physiology.* 2006. V. 32. № 6. P. 652.
40. *Fedotchev A.I.* Stress coping via musical neurofeedback // *Adv. Mind-Body Med.* 2018. V. 32. № 2. P. 22.
41. *Fedotchev A., Radchenko G., Zemlianaia A.* On one approach to health protection: Music of the brain // *J. Integr. Neurosci.* 2018. V. 17. № 3–4. P. 309.
42. *Федотчев А.И., Журавлев Г.И., Ексина К.И. и др.* Оценка эффективности музыкального ЭЭГ нейроинтерфейса с дополнительным контуром управления от сердечного ритма // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2018. Т. 104. № 1. С. 122.
43. *Федотчев А.И., Парин С.Б., Громов К.Н. и др.* Комплексная обратная связь от биопотенциалов мозга и сердца в коррекции стресс-индуцированных состояний // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2019. Т. 69. № 2. С. 187.
44. *Федотчев А.И., Парин С.Б., Полевая С.А., Земляная А.А.* Эффекты аудио-визуальной стимуляции, автоматически управляемой биопотенциалами мозга и сердца человека // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 5. С. 75.
Fedotchev A.I., Parin S.B., Poleyaya S.A., Zemlianaia A.A. Effects of Audio-Visual Stimulation Automatically Controlled by the Bioelectric Potentials from Human Brain and Heart // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 5. P. 523.
45. *Федотчев А.И., Парин С.Б., Савчук Л.В., Полевая С.А.* Механизмы свето-музыкальной стимуляции, управляемой собственными или чужими биопотенциалами мозга и сердца // *Современные технологии в медицине.* 2020. Т. 12. № 4. С. 23.
Fedotchev A.I., Parin S.B., Savchuk L.V., Poleyaya S.A. [Mechanisms of Light and Music Stimulation Controlled by a Person's own Brain and Heart Biopotentials or Those of another Person] // *Sovremennye Tehnologii v Medicine.* 2020. V. 12. № 4. P. 23.
46. *Головин М.С., Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г., Айзман Р.И.* Интеграция функциональных, психофизиологических и биохимических процессов в организме спортсменов после аудиовизуальной стимуляции // *Физиология человека.* 2018. Т. 44. № 1. С. 64.
Golovin M.S., Balioz N.V., Krivoshekov S.G., Aizman R.I. Integration of functional, psychophysiological, and biochemical processes in athletes after audiovisual stimulation // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 1. P. 54.
47. *Пирадов М.А., Черникова Л.А., Супонева Н.А.* Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации // *Вестник РАН.* 2018. Т. 88. № 4. С. 299.
48. *Федотчев А.И.* Анализ резонансных ЭЭГ-реакций при оценке эффективности сенсорных воздействий // *Физиология человека.* 1997. Т. 23. № 4. С. 117.
Fedotchev A.I. Application of EEG resonance responses for improvement of sensory stimulation efficiency // *Human Physiology.* 1997. V. 23. № 4. P. 491.
49. *Земляная А.А., Федотчева Т.А., Федотчев А.И.* Современные подходы к активизации познавательной деятельности человека // *Успехи физиол. наук.* 2010. Т. 41. № 4. С. 45.

Adaptive Neurostimulation, Modulated by Person's own Rhythmic Processes, in the Correction of Functional Disorders

A. I. Fedotchev^{a, *}, A. T. Bondar^a

^a*Institute of Cell Biophysics RAS, Moscow Region, Pushchino, Russia*

^{*}*E-mail: fedotchev@mail.ru*

The distinctive features of a new promising direction in the development of technologies for non-invasive brain stimulation, i.e. adaptive neurostimulation, which is based on the principle of closed-loop feedback from a person's own electrophysiological characteristics, are considered. The main attention is paid to the analysis of studies in which the parameters of adaptive neurostimulation are automatically modulated by a person's own rhythmic processes – breathing rhythm, heart rate and electroencephalogram (EEG) rhythms. It is shown that real-time self-tuning of the parameters of stimulation by these rhythms leads to a high personalization of therapeutic interventions and an increase in their effectiveness. The advantages of this approach in the development of musical neurointerfaces that use complex feedback from endogenous rhythms to correct a wide range of functional disorders have been substantiated.

Keywords: adaptive neurostimulation, closed-loop feedback, breathing rhythm, heart rate, EEG rhythms, self-tuning of stimulation parameters, correction of functional disorders.

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА “ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА”, ТОМ 47, 2021 г.

DOI: 10.31857/S0131164622010155

№ 1

Рожков В.П., Трифонов М.И., Сороко С.И. Контроль функционального состояния мозга на основе оценки динамики интегральных параметров многоканальной ЭЭГ у человека в условиях гипоксии. С. 5.

Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Каратыгин Н.А., Бирюкова Е.В., Венерина Я.А. Динамика спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с разной личностной тревожностью при когнитивной деятельности. С. 20.

Вагин Ю.Е., Деунежева С.М., Хлытина А.А. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. С. 31.

Мирошников А.Б., Смоленский А.В., Форменов А.Д. Высокоинтенсивная интервальная аэробная работа для спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертонией: рандомизированное контролируемое исследование. С. 43.

Моисеев С.А., Городничев Р.М. Особенности синергетического взаимодействия скелетных мышц при выполнении сложной координационной двигательной задачи. С. 53.

Соснина И.С., Ляховецкий В.А., Зеленский К.А., Шошина И.И., Карпинская В.Ю., Томиловская Е.С. Влияние 21-суточной “сухой” иммерсии на иллюзии Понзо и Мюллер-Лайера. С. 63.

Городничев Р.М., Пухов А.М., Моисеев С.А., Иванов С.М., Маркевич В.В., Богачева И.Н., Гришин А.А., Мошонкина Т.Р., Герасименко Ю.П. Регуляция фаз шагательного цикла при неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга. С. 73.

Наумов И.А., Корнилова Л.Н., Глухих Д.О., Екимовский Г.А., Козловская И.Б., Васин А.В., Вайтс Ф.Л. Влияние афферентации различных сенсорных входов на отолито-окулярный рефлекс в условиях реальной и моделируемой невесомости. С. 84.

Пастушкова Л.Х., Ларина И.М., Фомина Е.В., Русанов В.Б., Гончарова А.Г., Носовский А.М., Каширина Д.Н., Лысова Н.Ю., Дидковская Н.С., Бржозовский А.Г., Гончаров И.Н., Орлов О.И. Изменение профиля белков мочи, ассоциированных с сердечно-сосудистой системой у здоровых юношей в ответ на локомоторный тест со ступенчато-возрастающей нагрузкой. С. 94.

ОБЗОРЫ

Шемякина Н.В., Нагорнова Ж.В. Нейрофизиологические характеристики соревнования в навыках и кооперации при выполнении творческих задач — обзор исследований с использованием технологии гиперсканнинга. С. 104.

Столбков Ю.К., Герасименко Ю.П. Когнитивная двигательная реабилитация: воображение и наблюдение моторных действий. С. 123.

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА “ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА”, ТОМ 46, 2020 г. С. 133.

№ 2

Киренская А.В., Мямлин В.В., Ткаченко А.А. Психофизиологическое исследование механизмов нарушений устойчивости внимания при шизофрении. С. 5.

Бочаров А.В., Князев Г.Г., Савостьянов А.Н., Сапрыгин А.Е., Прошина Е.А., Таможников С.С. Связь депрессии, тревожности и руминации с показателями коннективности осцилляторных сетей покоя. С. 16.

Зигмантович А.С., Окнина Л.Б., Копачка М.М., Машеров Е.Л., Александрова Е.В. Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. С. 22.

Криволапчук И.А., Чернова М.Б. Особенности факторной структуры функционального состояния организма мальчиков и девочек 6–7 лет. С. 32.

Павленко С.И., Ведясова О.А., Кретьова И.Г. Связь показателей внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма при умственной нагрузке у студентов с разными хронотипами. С. 45.

Иржак Л.И., Русских Н.Г. Интервально-амплитудные показатели электрических свойств миокарда у человека при физической нагрузке. С. 56.

Мошонкина Т.Р., Шандыбина Н.Д., Моисеев С.А., Гришин А.А., Герасименко Ю.П. Феномен коактивации мышц при модуляции ходьбы с помощью электрической стимуляции спинного мозга. С. 63.

Мейгал А.Ю., Третьякова О.Г., Герасимова-Мейгал Л.И., Саенко И.В. Вертикальная ориентация в пространстве у больных паркинсонизмом

при воздействии однократной “сухой” иммерсии и курса иммерсий. С. 72.

Сергеева К.В., Тамбовцева Р.В. Анализ нелинейных свойств ЭМГ для обнаружения изменений синхронизации двигательных единиц при эксцентрическом и концентрическом режимах мышечного сокращения. С. 83.

Орлова Е.А., Тарасова О.С., Виноградова О.Л., Боровик А.С. Оценка барорефлекторной регуляции сердечного ритма при велоэргометрической работе с различной мощностью. С. 92.

ОБЗОРЫ

Крыжановский С.А., Мирошкина И.А. Роль сигма-1 рецепторов в регуляции деятельности сердца. Часть 1. Структура, локализация и функциональная активность сигма-1 рецепторов в кардиомиоцитах. С. 101.

Гаврилова Е.А., Чурганов О.А., Белодедова М.Д. Аутопсия-негативная сердечная смерть в спорте и ее причины. С. 116.

Котов—Смоленский А.М., Хижникова А.Е., Клочков А.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Поверхностная ЭМГ: применимость в биомеханическом анализе движений и возможности для практической реабилитации. С. 122.

№ 3

Памяти Инесы Бенедиктовны Козловской. С. 5.

Талис В.Л. Нервно-мышечный тонус: представления “московской школы двигательного контроля” от Николая Александровича Бернштейна до наших дней. С. 7.

Бадаква А.М., Миллер Н.В., Зобова Л.Н., Рошин В.Ю. Влияние водной иммерсии обезьян на активность структур заднетеменной коры, участвующих в планировании и коррекции движений руки при выполнении моторной задачи. С. 13.

Киренская А.В., Рябова А.М., Грудень М., Новотоцкий—Власов В.Ю., Сторожева З.И. Асимметрия показателей окуломоторного контроля при выполнении антисаккад у носителей полиморфных *Val158Met* вариантов гена катехоламин-о-метилтрансферазы. С. 20.

Мельников А.А., Смирнова П.А., Николаев Р.Ю., Подоляка О.Б., Андреева А.М. Влияние стретчинг-тренировки нижних конечностей на устойчивость вертикальной позы. С. 31.

Носикова И.Н., Рябова А.М., Дмитриева Л.Е., Закирова А.З., Китов В.В., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. Особенности вызванных магнитной стимуляцией моторных потенциалов мышц голени в условиях 5-суточной “сухой” иммерсии у здоровых добровольцев. С. 44.

Мейгал А.Ю., Герасимова—Мейгал Л.И., Пескова А.Е. Постактивационный эффект дельтовидной мышцы здорового молодого человека после краткосрочной “сухой” иммерсии. С. 52.

Васильева Г.Ю., Гордиенко К.В., Сидоренко Д.П., Щелькалина С.П., Баталова Е.В., Томиловская Е.С., Гимадиев Р.Р., Носовский А.М., Ларина И.М. Динамика показателей состава тела и некоторых биохимических параметров у участников 21-суточной “сухой” иммерсии без применения средств профилактики. С. 60.

Катунцев В.П., Баранов М.В., Захаров С.Ю., Сухоставцева Т.В., Пучкова А.А., Ставровская Д.М. Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции. С. 72.

Пискунов И.В., Городничев Р.М., Моисеев С.А. Особенности координационной структуры бегового шага у спринтеров различного уровня спортивного мастерства в состоянии утомления. С. 80.

Фомина Е.В., Лысова Н.Ю., Савинкина А.О., Жедяев Р.Ю., Сенаторова Н.А., Кукоба Т.Б. Роль стимуляции рецепторов опоры в локомоторных тренировках для профилактики гипогравитационных нарушений. С. 88.

Ярманова Е.Н. Разработка и модификация средств профилактики неблагоприятных эффектов невесомости в длительных космических полетах на международной космической станции. С. 98.

ОБЗОРЫ

Левик Ю.С. Управление движениями на основе системы внутреннего представления на Земле и в космосе. С. 105.

Ездакова М.И., Матвеева Д.К., Буравков С.В., Андреева Е.Р. Роль щелевых контактов во взаимодействии эндотелиальных и стромальных клеток. С. 124.

№ 4

Шапкова Е.Ю., Емельяников Д.В., Ларионова Ю.Е. Сенсомоторные и локомоторные перестройки при хроническом посттравматическом поражении взрослого спинного мозга человека как свидетельство активности-зависимой нейропластичности. С. 5.

Тимофеева О.П., Андреева И.Г. Особенности поддержания вертикальной позы полезависимых и полenezависимых испытуемых в условиях отсутствия зрительной и звуковой информации. С. 17.

Полтавская М.Г., Свириденко В.П., Бранд А.В., Андреев Д.А., Коряк Ю.А., Велиев Г.О., Дикур О.Н., Куликов В.М., Вайсман Ю.Д., Томиловская Е.С. Применение “космической” электромиостимуляции в земной клинической кардиологии. С. 26.

Ермаков А.М., Грицына Ю.В., Белова С.П., Немовская Т.Л., Шенкман Б.С., Вихлянец И.М. Альтернативный сплайсинг мРНК титина в *m. soleus* крысы после семисуточной гравитационной разгрузки. С. 36.

Негуляев В.О., Орлова Е.А., Шарова А.П., Тарасова О.С., Виноградова О.Л., Боровик А.С. Увеличение синхронизации барорефлекторных волн артериального давления и частоты сердечных сокращений при воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела. С. 44.

Герасимова–Мейгал Л.И., Сиренева Н.В., Мейгал А.Ю. Оценка эффекта курса краткосрочных сеансов “сухой” иммерсии на автономную регуляцию у больных с паркинсонизмом. С. 51.

Бабанов Н.Д., Меркурьев И.В., Кубряк О.В. Баланс тела человека в “гибридных позах” между стоянием и сидением в пассивном экзоскелете нижних конечностей. С. 58.

Шпаков А.В., Воронов А.В., Артамонов А.А., Орлов Д.О., Пучкова А.А. Биомеханические характеристики ходьбы и бега при разгрузке опорно-двигательного аппарата человека методом вертикального вывешивания. С. 68.

Кривошеков С.Г., Урюмцев Д.Ю., Гуляева В.В., Зинченко М.И. Кардио-респираторная координация при острой гипоксии у легкоатлетов-бегунов. С. 80.

Ларина И.М., Бржозовский А.Г., Носовский А.М., Индейкина М.И., Кононихин А.С., Николаев Е.Н., Орлов О.И. Посттрансляционные окислительные модификации белков плазмы крови космонавтов после продолжительного полета. Часть II. С. 91.

Наточин Ю.В. Физиологии почки и водно-солевого гомеостаза человека: новые проблемы. С. 103.

Никишенина И.С., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Потенциалы, связанные с событиями, в тесте на сравнение пар слов в зрительной и слуховой модальности. С. 115.

ОБЗОРЫ

Крыжановский С.А., Мирошкина И.А., Ионова Е.О. Роль сигма-1 рецепторов в регуляции деятельности сердца. Часть 2. Роль сигма-1 рецепторов в кардиопротекции. С. 124.

№ 5

Ньюкиктен Ч., ван Грюнсен В., Остербос Э., Нуйц Э. Является ли транзиторный лево-правосторонний антагонизм архаичным признаком незрелости нервной системы? С. 5.

Лушекина Е.А., Лушекин В.С., Стрелец В.Б. Исследование когерентности ЭЭГ у детей с рас-

стройствами аутистического спектра: неоднородность группы. С. 17.

Приводнова Е.Ю., Вольф Н.В. Решение образных креативных задач изменяет фоновую ЭЭГ покоя у пожилых людей (пилотное исследование). С. 28.

Семенова В.В., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Функциональная асимметрия при различении направления движения звуковых стимулов в условиях дихотической стимуляции. С. 37.

Шошина И.И., Мухитова Ю.В., Трегубенко И.А., Пронин С.В., Исаева Е.Р. Контрастная чувствительность зрительной системы и когнитивные функции при шизофрении и депрессии. С. 48.

Мезенцева Л.В. Математическая модель регуляции показателей микрокровотока в сосудах симметричных областей парных органов человека. С. 61.

Кривоногова Е.В., Кривоногова О.В., Поскотина Л.В. Индивидуально-типологические особенности реактивности ЭЭГ-ритмов, сердечно-сосудистой системы и уровня лактоферрина в условиях общего воздушного охлаждения человека. С. 67.

Маркин А.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С., Вострикова Л.В., Заболотская И.В., Логинов В.И., Смирнова Т.А. Исследование метаболических реакций у участников эксперимента с 4-месячной изоляцией в гермообъеме на фоне стрессорных воздействий. С. 77.

Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Адаптационные изменения функции внешнего дыхания у спортсменов различных специализаций. С. 87.

Королев Д.С., Архангельская А.Н., Фесюн А.Д., Гуревич К.Г. Особенности изменений гематологических и биохимических показателей у спортсменов-борцов. С. 95.

Плахова В.Б., Рогачевский И.В., Пеннийнен В.А., Подзорова С.А., Калинина А.Д., Крылов Б.В., Ноздрачев А.Д. Модуляция потенциалочувствительности медленных натриевых каналов синтетическим циклическим пептидом. С. 102.

ОБЗОРЫ

Александров В.Г., Кокурина Т.Н., Рыбакова Г.И., Туманова Т.С. Автономные функции префронтальной коры. С. 110.

Берлов Д.Н., Никитина Е.А. Функциональные ансамбли в мозге человека и животных. С. 118.

Жуйкова С.Е., Наговицын Р.С. Влияние бега на некоторые физиологические и молекулярно-биологические маркеры старения человека. С. 128.

№ 6

Киреев М.В., Машарипов Р.С., Коротков А.Д., Медведев С.В. Роль скрытых звеньев в работе мозговых систем обеспечения идентификации и категоризации зрительных стимулов. С. 5.

Изнак Е.В., Изнак А.Ф., Олейчик И.В., Зозуля С.А. Клинико-нейробиологические корреляции у пациенток юношеского возраста с несуицидальным самоповреждающим поведением. С. 18.

Макаров И.А., Воронков Ю.И., Богомолов В.В., Алферова И.В. Микрогравитационный нейроофтальмологический синдром. Особенности клинической картины и классификации. С. 25.

Потапова Е.В., Михайлова М.А., Королева А.К., Ставцев Д.Д., Дремин В.В., Дунаев А.В., Якушкина Н.Ю., Крупаткин А.И., Маргарянц Н.Б. Мультипараметрический подход к оценке кожной микроциркуляции у пациентов дерматологического профиля (на примере псориаза). С. 33.

Панкова Н.Б., Алчинова И.Б., Ковалёва О.И., Лебедева М.А., Хлебникова Н.Н., Черепов А.Б., Носкин Л.А., Карганов М.Ю. Влияние компьютерной нагрузки и сезонного фактора на показатели сердечно-сосудистой системы у младших школьников. С. 43.

Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г. Метаболические изменения в организме студентов под действием учебной нагрузки, профилактика нарушений. С. 56.

Гейн С.В., Кадочникова Я.А. Влияние эндоморфинов-1,2 на функциональную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови *in vitro*. С. 65.

Кострова Г.Н., Малявская С.И., Лебедев А.В. Взаимосвязи уровней 25(OH)D и компонентов состава тела у лиц юношеского возраста. С. 72.

Разумникова О.М., Тарасова И.В., Трубникова О.А. Особенности функций систем внимания и самооценки состояния здоровья, связанные с возрастом и ишемической болезнью сердца. С. 79.

Кондратьева Д.С., Арчаков Е.А., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Попов С.В. Взаимосвязь уровня экспрессии кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов и структурно-функционального состояния сердца пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. С. 88.

Маркина Е.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С., Поляков А.В., Маркин А.А., Вострикова Л.В., Заболотская И.В., Логинов В.И. Динамика обмена липидов у испытуемых в ходе 120-суточной изоляции в гермообъеме. С. 95.

ОБЗОРЫ

Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г., Галагудза М.М. Сезонная динамика массы тела у здоровых людей: мета-анализ. С. 100.

Тонян К.А., Орлов О.И., Бояринцев В.В., Огнева И.В. Молекулярно-клеточные изменения в патогенезе эндометриоза. С. 115.

Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. В поисках структурно-функционального следа эффектов перекрестной адаптации: проблемы трансляционной физиологии. С. 125.

ХРОНИКА

Памяти Веры Михайловны Владимирской. С. 134.

Памяти Александра Николаевича Шеповальникова. С. 135.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на правила
оформления рукописей
для журнала “Физиология человека”

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ:

Для подачи рукописи в редакцию должны быть **подписи всех авторов** (как согласие на участие в подготовке результатов исследований к публикации), а также **официальное направление учреждения** (где работают авторы).

Одним из обязательных условий публикации в журнале “Физиология человека” является соблюдение **авторской этики**.

“Физиология человека”/”Human Physiology” является членом Committee on Publication Ethics (COPE) и в обязательном порядке проверяет все входящие рукописи на предмет некорректного заимствования в системе **Антиплагиат**. Для экспериментальных и клинических статей допустимый уровень заимствования не должен превышать 25%, для обзорных – не более 30%.

• **ОБЪЕМ РУКОПИСИ:** обобщающих теоретико-экспериментальных и обзорных работ, а также экспериментальных – не более одного авторского листа (т.е. 40000 знаков), включая список цитированной литературы, таблицы и подписи к рисункам; методических и кратких сообщений – до 9000 знаков. Рукописи большего размера, присланные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

• **ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ:** перед статьей ставится индекс УДК, после помещаются заглавие, инициалы и фамилии авторов, название учреждений, *E-mail* автора для связи с редакцией и издательством, а также читателей с авторским коллективом. Обязательна краткая **аннотация и ключевые слова** на русском языке, а также **перевод аннотации на английский язык**, включая название статьи, фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа и ключевые слова.

Изложение материала в статье экспериментального характера строится в определенном порядке: краткое **ВВЕДЕНИЕ, МЕТОДИКА, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ** (возможно объединение с результатами в одном разделе), **ЗАКЛЮЧЕНИЕ/ ВЫВОДЫ, СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**, **английская аннотация, таблицы, подписи к рисункам**. Рукопись предоставляется в формате DOC, размер шрифта 12–14, через 1.5 интервала.

• **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** составляется в **порядке цитирования** (в статье литература дается нумерацией в квадратных скобках, например [1]). Для журнальных статей указываются: фамилии и инициалы авторов *курсивом* (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции, как в списке литературы, так и в тексте), если авторов – 4, то указываются все, а если 5 и более – то указываются фамилии первых трех авторов, а затем “и др.” или “et al.”, название статьи, название журнала, год, том (Т.), выпуск (Вып.), номер (№), начальная страница (С.).

Важные требования к библиографии статей на русском языке:

1. Если цитируется статья из журнала, переводящегося на английский язык и/или, может быть найдена в международных текстовых базах данных (Pubmed/WoS/Scopus) ссылку необходимо указывать в списке литературы в двух вариантах используя переводное название статьи и журнала ИЛИ транслитерацию в том виде, как представлено в текстовых базах данных.

Образец:

1. Капилевич Л.В., Ложкина М.Б., Кривошеков С.Г. Электрофизиологические характеристики нервно-мышечной системы у спортсменов в тренировочном процессе силовой направленности // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 4. С. 51.

Kapilevich L.V., Lojkina M.B., Krivoschekov S.G. Electrophysiological neuromuscular systemic characteristics of athletes in power training // Human Physiology. 2016. V. 42. № 4. P. 392.

или:

1. Гурфинкель В.С., Дебрева Е.Е., Левик Ю.С. Роль внутренней модели в восприятии положения и планировании движения // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 5. С. 769.

Gurfinkel V.S., Debreva E.E., Levik Y.S. [Role of internal model in the position perception and planning of arm movement] // Fiziologiya Cheloveka. 1986. V. 12. № 5. P. 769.

2. Если цитируется статья из журнала, который НЕ полностью переводится на английский язык и журнал НЕ включен в международные текстовые базы данных, но по требованиям журнала заглавие и абстракт статьи переводятся авторами на английский язык, ссылку необходимо указывать в списке литературы в двух вариантах, используя транслитерацию и заглавие статьи на английском языке. При этом следует второй вариант выделить.

Образец:

1. Гурфинкель В.С., Дебрева Е.Е., Левик Ю.С. Роль внутренней модели в восприятии положения и планировании движения // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 5. С. 769.

Gurfinkel V.S., Debreva E.E., Levik Y.S. [Role of internal model in the position perception and planning of arm movement] // Fiziologiya Cheloveka. 1986. V. 12. № 5. P. 769.

3. Для монографий и сборников указываются фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания, издательство, год, страница. Ссылка указывается на двух языках, если это перевод с английского, при этом следует второй вариант выделить.

Образец:

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. М., 1999. 864 с.

Sherlock Sh., Dooley G. Diseases of the liver and biliary system. Moscow, 1999. 864 p.

4. Если цитируется статья, малопредставленная в текстовых базах данных, необходимо к ссылке добавлять DOI или ссылку на интернет ресурс (PMID).

5. Не менее 50% цитируемой в статье литературы должно быть новой, т.е. опубликованной за 5 последних лет (за исключением особых случаев, согласованных с редакцией).

6. Настоятельно просим ссылаться на работы, опубликованные в журнале “Физиология человека”, но цитирование не должно превышать 15%.

7. Самоцитирование (ссылки на работы авторов и соавторов статьи) не должно превышать 15%.

8. В библиографических ссылках на диссертации и авторефераты необходимо указывать их тип (канд., докт.), город и год.

9. Ссылки на Интернет-ресурсы (URL), патенты на изобретения и научные отчеты **не выносятся** в список литературы, а даются в тексте в круглых скобках с указанием ссылки, авторов, № и даты.

• **ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ рубрики** должны быть представлены после заключения **по данному шаблону**:

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики и одобрены локальным этическим комитетом «_____» (**ОБЯЗАТЕЛЬНО УКАЗАТЬ учреждение и город!!!**).

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. В этом разделе упомянуть гранты, которыми поддержано исследование.

Благодарности. Общая информация о любой помощи в проведении и подготовке статьи.

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

Вклад авторов в публикацию. В этом разделе необходимо указать роль каждого автора в подготовке публикации.

• **Иллюстрации** принимаются высокого разрешения не менее **300 dpi** (не более пяти), в отдельных файлах только в формате TIFF или JPEG. Иллюстрации должны иметь размеры, соответ-

ствующие их информативности: **8–8.5 см** (на одну колонку), либо **17–17.5 см** (на две колонки). В тексте указываются только ссылки на рисунки, н/р: (**рис. 1**). На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи, где **не допускается** воспроизведение небуквенных и нецифровых знаков (квадраты, кружки и т. д.), используемых на рисунке.

Подробное описание: <https://www.pleiades.online/ru/authors/guidlines/prepare-electronic-version/images/>

• **Оформление подписей к рисункам:** порядковый номер рисунка, его название и объяснение

значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений.

• **Контакты.** На последней странице должны быть указаны телефоны с кодами городов и адреса авторов, а также действующий адрес электронной почты для оперативной связи.

Несоблюдение этих требований может стать причиной отклонения или задержки выхода статьи!

Дополнительную информацию смотрите на сайтах:

<https://www.pleiades.online/ru/authors/guidlines/>

<http://sciencejournals.ru/journal/chelfiz/>