

СОДЕРЖАНИЕ

Том 47, номер 2, 2021

Март–Апрель

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

Психофизиологическое исследование механизмов нарушений устойчивости внимания при шизофрении

А. В. Киренская, В. В. Мямлин, А. А. Ткаченко

5

Связь депрессии, тревожности и руминации с показателями коннективности осцилляторных сетей покоя

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

16

Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

А. С. Зигмантович, Л. Б. Окнина, М. М. Копачка, Е. Л. Машеров, Е. В. Александрова

22

Особенности факторной структуры функционального состояния организма мальчиков и девочек 6–7 лет

И. А. Криволапчук, М. Б. Чернова

32

Связь показателей внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма при умственной нагрузке у студентов с разными хронотипами

С. И. Павленко, О. А. Ведясова, И. Г. Кретьова

45

Интервально-амплитудные показатели электрических свойств миокарда у человека при физической нагрузке

Л. И. Иржак, Н. Г. Русских

56

Феномен коактивации мышц при модуляции ходьбы с помощью электрической стимуляции спинного мозга

Т. Р. Мошонкина, Н. Д. Шандыбина, С. А. Моисеев, А. А. Гришин, Ю. П. Герасименко

63

Вертикальная ориентация в пространстве у больных паркинсонизмом при воздействии однократной “сухой” иммерсии и курса иммерсий

А. Ю. Мейгал, О. Г. Третьякова, Л. И. Герасимова-Мейгал, И. В. Саенко

72

Анализ нелинейных свойств ЭМГ для обнаружения изменений синхронизации двигательных единиц при эксцентрическом и концентрическом режимах мышечного сокращения

К. В. Сергеева, Р. В. Тамбовцева

83

Оценка барорефлекторной регуляции сердечного ритма при велоэргометрической работе с различной мощностью

Е. А. Орлова, О. С. Тарасова, О. Л. Виноградова, А. С. Боровик

92

ОБЗОРЫ

Роль сигма-1 рецепторов в регуляции деятельности сердца.
Часть 1. Структура, локализация и функциональная активность
сигма-1 рецепторов в кардиомиоцитах

С. А. Крыжановский, И. А. Мирошкина

101

Аутопсия-негативная сердечная смерть в спорте и ее причины	
<i>Е. А. Гаврилова, О. А. Чурганов, М. Д. Белодедова</i>	116
Поверхностная ЭМГ: применимость в биомеханическом анализе движений и возможности для практической реабилитации	
<i>А. М. Котов-Смоленский, А. Е. Хижникова, А. С. Клочков, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов</i>	122
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ	135

CONTENTS

Vol. 47, No. 2, 2021

March–April

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

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

Psychophysiological Study of Mechanisms of Sustained Attention Deficit
in Schizophrenia

A. V. Kirenskaya, V. V. Myamlin, A. A. Tkachenko 5

Relationship of Depression, Anxiety and Rumination Scores with EEG Connectivity
of Resting State Networks

*A. V. Bocharov, G. G. Knyazev, A. N. Savostyanov, A. E. Saprygin,
E. A. Proshina, S. S. Tamozhnikov* 16

Functional Wavelet-Connectivity in Resting State Reflects Consciousness Recovery
in Patients with Severe Traumatic Brain Injury

A. S. Zigmantovich, L. B. Oknina, M. M. Kopachka, E. L. Masherov, E. V. Alexandrova 22

Peculiarities of Factor Structure of Functional State
of 6–7 Aged Girls' and Boys' Organisms

I. A. Krivolapchuk, M. B. Chernova 32

Links of Parameters of External Respiration and Heart Rate Variability
During Mental Load in Students With Different Chronotypes

S. I. Pavlenko, O. A. Vedyasova, I. G. Kretova 45

Interval-Amplitude Indicators of Electrical Properties of Myocardium in Human
under Physical Load

L. I. Irzhak, N. G. Russkikh 56

Phenomenon of Muscle Co-Activation Under Stepping Modulation
by Electrical Spinal Cord Stimulation

T. R. Moshonkina, N. D. Shandybina, S. A. Moiseev, A. A. Grishin, Yu. P. Gerasimenko 63

Vertical Spatial Orientation in Patients with Parkinsonism under the State
of a Single “Dry” Immersion and a Course of Immersions

A. Yu. Meigal, O. G. Tretjakova, L. I. Gerasimova-Meigal, I. V. Sayenko 72

Analysis of Non-Linear Properties of EMG to Detect Changes in Synchronization
of Motor Units During Eccentric and Concentric Contraction

K. V. Sergeeva, R. V. Tambovtseva 83

Estimation of Heart Rate Baroreflex Control During Bicycle Exercise
with Various Power

E. A. Orlova, O. S. Tarasova, O. L. Vinogradova, A. S. Borovik 92

REVIEWS

The Role of Sigma-1 Receptors in the Heart Activities Regulation.
Part 1. The Structure, Localization and Functional Activity
of Sigma-1 Receptors in Cardiomyocytes

S. A. Kryzhanovskii, I. A. Miroshkina 101

Autopsy-Negative Cardiac Death in Sports and its Causes

E. A. Gavrilova, O. A. Churganov, M. D. Belodedova 116

Surface EMG: Applicability in the Motion Analysis and Opportunities
for Practical Rehabilitation

*A. M. Kotov-Smolenskiy, A. E. Khizhnikova, A. S. Klochkov,
N. A. Suponeva, M. A. Piradov*

122

RULES FOR AUTHORS OF THE HUMAN PHYSIOLOGY

135

УДК 612.821

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВНИМАНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2021 г. А. В. Киренская^{1, *}, В. В. Мямлин^{1, **}, А. А. Ткаченко^{1, 2}

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

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

*E-mail: neuro11@yandex.ru

**E-mail: vad.myamlin@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.05.2020 г.

После доработки 23.06.2020 г.

Принята к публикации 02.09.2020 г.

С целью изучения психофизиологических механизмов процессов внимания в норме и при шизофрении проведено исследование показателей выполнения теста на устойчивость внимания (версия *IMT* – *immediate memory task*), связанных с событиями вызванных потенциалов (ВП) *N100* и *P300* и их взаимосвязи с участием 34 больных шизофренией и 50 здоровых добровольцев. Стимулы (5-значные числа) длительностью 500 мс предъявлялись на экране монитора с интервалом 500 мс в течение 10 мин. При совпадении текущего числа с предыдущим следовало нажимать на клавишу. ВП получали при усреднении от целевых стимулов в 2-стимульной парадигме *oddball*. У больных по сравнению с нормой обнаружено существенное снижение качества выполнения теста на устойчивость внимания (увеличение процента ошибочных ответов, снижение сенсорной чувствительности (*A'*), повышение вариативности времени реакции) и изменения характеристик ВП (снижение амплитуды *N100* и *P300*, увеличение латентности *P300*). В группе нормы большинство значимых корреляций ($p < 0.01$) относилось к компоненту *N100*. В группе больных все корреляции относились только к компоненту *P300* – снижение амплитуды и удлинение латентности ассоциировались со снижением качества выполнения теста на устойчивость внимания. Разные паттерны корреляционных взаимосвязей могут быть обусловлены изменениями психофизиологических механизмов, обеспечивающих устойчивость внимания при шизофрении.

Ключевые слова: тест на устойчивость внимания, слуховые вызванные потенциалы *N100* и *P300*, шизофрения.

DOI: 10.31857/S0131164621010069

В последние годы многочисленные исследования направлены на изучение нейробиологических механизмов когнитивных нарушений при шизофрении, которые демонстрируют генетическую обусловленность, выявляются еще на стадии продрома и характеризуются прогрессирующей и резистентностью к терапии [1, 2].

Нарушения внимания рассматриваются как центральный компонент когнитивного дефицита при шизофрении и включают такие аспекты как снижение устойчивости и концентрации, нарушения избирательности внимания, и не зависят от модальности внешних стимулов [3–5].

Continuous Performance Task (CPT) относится к наиболее распространенным тестам на устойчивость внимания, или поддержание бдительности к внешним стимулам во времени. У больных шизофренией наблюдается выраженное ухудшение

выполнения тестов на устойчивость внимания, в том числе на ранних стадиях заболевания [6–10]. Кроме того, нарушения выполнения *CPT* выявляются также у здоровых родственников больных [11–13], что свидетельствует о генетической обусловленности нарушений.

Разработаны различные модификации *CPT*, которые отличаются модальностью и характеристиками стимулов, темпом их предъявления, вероятностью целевых стимулов, нагрузкой на рабочую память, длительностью стимуляции (обычно варьирует в пределах от 6 до 22 мин) [6, 14].

Тест *IMT (immediate memory task)* является модификацией усложненной версии теста на устойчивость внимания – *CPT-IP* (с идентичными парами – *identical pairs*) [15, 16]. В качестве стимулов в тесте *IMT* используются 5-значные числа, предъявляемые на экране монитора. Задача ис-

пытуемого состоит в нажатии на клавишу при совпадении двух последовательных стимулов. Данный тест позволяет оценивать устойчивость внимания, рабочую память, центральные тормозные процессы, и показал свою эффективность в исследованиях нормативных и клинических популяций [15–17]. В настоящее время дефицит внимания, обнаруживаемый при выполнении *CPT*, в том числе *CPT-IP*, включен в список нейрокогнитивных эндофенотипов шизофрении [7, 18], т.е. рассматривается как генетический маркер заболевания.

Несмотря на актуальность, нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие устойчивость внимания, особенно при шизофрении, изучены недостаточно. Очевидно, что низкое качество выполнения теста *CPT* больными может быть обусловлено поражением нейронных систем, вовлеченных в решение этой задачи [19, 20].

Вызванные потенциалы (ВП) широко применяются для изучения нейрофизиологических коррелятов внимания и обработки информации. Парадигма *oddball* традиционно используется для регистрации связанных с событиями ВП. Двух-стимульная парадигма *oddball* соответствует простой версии теста *CPT*, в которой чередуются целевые и нецелевые стимулы с вероятностью 20 и 80%, соответственно [6]. ВП в ответ на целевой стимул включает несколько компонентов, которые отражают функциональную активность сетей мозга на последовательных функционально детерминированных этапах обработки информации [21–23]. Амплитуда и латентность компонентов слуховых ВП *N100* и *P300*, позволяют оценить количественно уровень активации нейронных сетей мозга и временные параметры базовых когнитивных процессов, связанных с регистрацией, сенсорной дискриминацией, детекцией целевых стимулов, рабочей памятью, принятием решения.

Регистрация ВП непосредственно при выполнении *CPT* позволяет оценивать активность мозга в связи с выполнением данного теста [19, 24, 25]. Однако одновременная регистрация ЭЭГ накладывает существенные ограничения на сложность задачи, прежде всего на длительность стимулов и темп стимуляции, увеличивая интервал между стимулами (до 2 с и более), которые, однако, являются важными параметрами для оценки устойчивости внимания.

В настоящей работе для изучения механизмов нарушений устойчивости внимания при шизофрении была исследована взаимосвязь между показателями выполнения теста *IMT* и ВП, зарегистрированными в отдельной сессии в парадигме *oddball*. Тест *IMT* у больных шизофренией ранее не исследовался. Задачей настоящего исследования явился сравнительный анализ в группах нормы и больных шизофренией: 1) качества выпол-

нения тестов *IMT* и *oddball*, 2) характеристик ВП *N100* и *P300*, 3) взаимосвязи показателей выполнения теста *IMT* и функциональной активности мозга по параметрам *N100* и *P300*.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 50 психически здоровых лиц и 34 больных шизофренией (рубрика *F20* по МКБ-10, длительность заболевания от года до 20 лет). Все исследуемые были праворукими мужчинами в возрасте от 22 до 40 лет. Средний возраст здоровых лиц составлял 27.0 ± 0.5 года, больных шизофренией — 28.6 ± 0.9 лет. В течение 7 дней до проведения исследования больные не получали психотропных препаратов.

Экспериментальная схема включала: 1) тест на устойчивость внимания, и 2) регистрацию вызванных потенциалов при выполнении задачи *oddball*. Интервал между исследованиями (1) и (2) составлял 30–40 мин.

Тест на устойчивость внимания CPT-IMT. Стимульную информацию предъявляли на мониторе персонального компьютера. Тест состоял из последовательности 5-значных чисел, отображаемых черным цветом на белом экране монитора (рис. 1). Каждая цифра имела размеры 2.8×4.3 см. Числа генерировали в псевдослучайном порядке, и каждое число предъявляли на 500 мс с межстимульным интервалом в 500 мс.

В тесте использовали три типа стимулов:

1) Целевые стимулы — 5-значное число, идентичное предыдущему. Нажатие на клавишу в ответ на целевой стимул учитывали как правильный ответ.

2) Стимулы-ловушки — число, отличающееся от предыдущего на одну цифру, положение которой выбиралось случайно. Ответы на такие стимулы учитывались как ложные тревоги, увеличение количества которых рассматривается как признак импульсивности [15, 16].

3) Простые стимулы (наполнители) — случайные 5-значные числа, все цифры которых отличались от предыдущего стимула.

Перед началом исследования испытуемые выполняли короткую ознакомительную серию.

Основной этап исследования включал 2 экспериментальных блока по 300 стимулов в каждом, длительностью по 5 мин. Перерыв между блоками составлял около 30 с.

В каждом блоке вероятность появления целевого стимула и стимула ловушки составляла 33%, а стимула-наполнителя — 34%.

Для оценки качества выполнения теста вычисляли количество (в %) пропусков целевых стимулов (Пр), ложных тревог на стимул-ловушку (ЛТр_лов) и ложных тревог на простой стимул

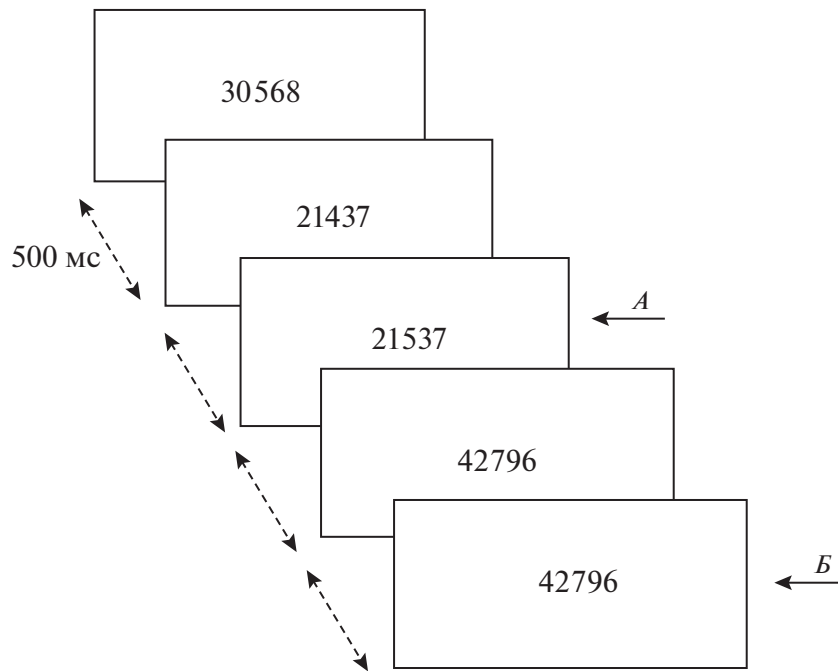


Рис. 1. Пример последовательности стимулов в тесте *CPT-IMT*.

A — стимул-ловушка, отличается от предыдущего стимула на одну цифру; *B* — целевой стимул, идентичен предыдущему. Длительность предъявления стимулов 500 мс, межстимульный интервал — 500 мс.

(ЛТр_ст), а также время реакции (мс) правильных ответов (ВР1) и его вариативность (как стандартное отклонение, мс). Наряду с этим, вычисляли интегральные показатели сенсорной чувствительности (*A'*) и сенсорной стратегии (*B''*).

Показатель сенсорной чувствительности *A'* выявляет способность субъекта к детекции целевых стимулов на фоне нецелевых. Эта величина

основывается на чувствительности субъекта к стимулу, которая включает аспекты восприятия и внимания. Величина показателя лежит в пределах от 0 до 1. Более высокие значения *A'* соответствуют лучшей способности отличать целевые стимулы от нецелевых. *A'* вычисляется по следующей формуле [15]:

$$A' = \frac{1/2 + (pHits - pFalse\ Alarms)(1 + pHits - pFalse\ Alarms)}{4[pHits(1 - pFalse\ Alarms)]}, \quad (1)$$

где *Hits* — реакции на целевые стимулы; *False Alarms* — реакции на нецелевые стимулы; *pHits* — отношение количества целевых реакций к общему количеству стимулов (вероятность правильного ответа); *pFalse Alarms* — отношение количества нецелевых реакций к общему количеству стимулов (вероятность ложной тревоги).

Показатель *B''* отражает критерий стратегии выполнения теста, возникающей в процессе принятия решения. Либеральная стратегия проявляется в большом числе реакций на нецелевые сти-

мулы (ложные тревоги) в попытке среагировать на большее число целевых, в то время как консервативная стратегия выражается в тенденции пропускать целевые стимулы в попытке избежать ошибочных реакций на нецелевые стимулы и увеличивая, таким образом, количество ошибок-пропусков. Величина параметра *B''* лежит в пределах от -1 до 1. Значения ниже нуля указывают на либеральную стратегию, а выше нуля — на консервативную. Формула вычисления показателя сенсорной стратегии *B''* [15]:

$$B'' = \frac{(1 - pHits)(1 - pFalse\ Alarms) - (pHits)(pFalse\ Alarms)}{(1 - pHits)(1 - pFalse\ Alarms) + (pHits)(pFalse\ Alarms)}. \quad (2)$$

Вызванные потенциалы. Регистрацию слуховых ВП проводили в затемненном экранированном помещении, испытуемые сидели в кресле с закрытыми глазами.

Для стимуляции использовали стимулятор *STIM2 (Compumedics Neuroscan, США)*. Звуковые стимулы (75 дБ, 50 мс) подавали в соответствии со стандартной 2-стимульной парадигмой “*oddball*” через наушники бинаурально. Вероятность предъявления целевого стимула (тон 2000 Гц) составляла 20%, нецелевого (тон 1000 Гц) – 80%, при общем числе стимулов – 360. Стимулы подавали с межстимульным интервалом от 1800 до 2200 мс.

Испытуемому давали инструкцию как можно быстрее нажимать на клавишу в ответ на целевой стимул. Перед началом исследования проводили тренировочную серию.

Качество выполнения теста *oddball* оценивали по количеству допущенных ошибок (в %), которые делили на пропуски и задержанные ответы (с латентностью более 600 мс). Также определяли время реакции (BP2) правильных ответов и его вариативность.

ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе *Neuroscan Synamps System (Compumedics, США)* от 19 отведений (по системе 10–20) с референтными электродами, расположенными на мочках ушей. Использовали фильтр низких частот – 70 Гц, высоких – 1 Гц, частота дискретизации сигнала составляла 1000 Гц.

ВП получали с помощью специализированного программного блока системы *Scan 4.5*. После выделения свободных от артефактов реализаций, проводили усреднение, триггером для которого служил момент включения целевого стимула. Запись сегментировалась на эпохи анализа в 1000 мс (200 мс до целевого стимула и 800 мс после), которые перед усреднением подвергали низкочастотной фильтрации (с частотой среза 16 Гц для компонента *N100*, и 8.5 Гц для компонента *P300*). Всего в усреднение от целевого стимула включали 30 реализаций.

Компонент *N100* определяли как максимальное негативное отклонение в диапазоне от 60 до 140 мс после предъявления стимула, компонент *P300* – как максимальное позитивное отклонение в интервале от 250 до 400 мс после стимула. В качестве базовой линии использовали среднее значение потенциалов в предстимульном интервале (200 мс). Анализировали пиковые латентности и амплитуды *N100* и *P300* относительно базовой линии.

В анализ *N100* были включены данные лобных (F_z, F_3, F_4) и центральных (C_z, C_3, C_4) отведений, в которых этот компонент регистрируется наиболее стабильно. *P300* анализировали по 9 отведениям, включая также теменные (P_3, P_4, P_z).

Статистический анализ зависимых переменных проводили с помощью пакета статистических программ *SPSS 11.5* по стандартной схеме, включающей дисперсионный анализ *ANOVA* и анализ средних.

Корреляционный анализ между показателями тестов *CPT, oddball* и ВП и проводили с использованием непараметрического метода Спирмена. После введения поправки на множественность корреляций (общее число корреляций для каждого испытуемого составляло 330) [26] в анализ вошли корреляции с уровнем значимости $p < 0.01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели выполнения теста ИМТ. Сравнение показателей выполнения теста на устойчивость внимания в исследуемых группах обнаружило значительное снижение качества выполнения у больных шизофренией по сравнению с психически здоровыми лицами (табл. 1). В группе больных было существенно выше количество пропусков целевых стимулов ($p < 0.001$) и ложных тревог на простой стимул ($p < 0.01$); вместе с тем, количество ложных тревог на стимул-ловушку было близким к значениям группы нормы. Также в группе больных наблюдалось выраженное увеличение вариативности времени реакции (BP1) на целевые стимулы ($p < 0.001$) по сравнению с нормой, при близких значениях показателя BP1.

Анализ интегральных показателей выполнения теста обнаружил у больных шизофренией снижение сенсорной чувствительности (A' , $p < 0.001$) и повышение показателя сенсорной стратегии (B'' , $p < 0.001$), свидетельствующее о более консервативной стратегии выполнения.

Показатели выполнения теста oddball. Качество выполнения теста *oddball* у больных шизофренией также было снижено по сравнению с группой нормы – общее количество ошибок на целевой стимул было достоверно увеличено ($p < 0.01$). При этом количество пропусков целевого стимула в исследуемых группах было близким, а процент задержанных ответов (правильные реакции с BP > 600 мс) в группе больных более чем в 7 раз превышал значения группы нормы ($p < 0.001$) (табл. 2). Кроме того у больных по сравнению с группой нормы было увеличено время реакции на целевые стимулы (BP2, $p < 0.01$) и его вариативность ($p < 0.001$) (табл. 2).

Характеристики вызванных потенциалов. Сравнение характеристик потенциала *N100* показало значительное снижение амплитуды в группе больных шизофренией по сравнению с группой нормы (“Группа”: $F(1,62) = 5.35, p = 0.024$) (рис. 2, А). Латентность *N100* в группе больных была укорочена относительно нормы, при значимости фактора “Группа” на уровне тенденции ($F(1,62) =$

Таблица 1. Показатели теста на устойчивость внимания в группах нормы и больных шизофренией

Показатели СРТ		Группа нормы ($n = 47$)	Группа больных шизофренией ($n = 30$)	Уровень значимости (Т-тест)
Ошибки-пропуски, %		19.69 ± 1.73	52.14 ± 4.29	$p < 0.001$
Ложные тревоги	на стимул-ловушку, %	17.78 ± 1.12	19.76 ± 2.01	—
	на простой стимул, %	0.98 ± 0.16	7.29 ± 2.96	$p < 0.01$
А' — сенсорная чувствительность		0.92 ± 0.01	0.73 ± 0.05	$p < 0.001$
В' — сенсорная стратегия		0.32 ± 0.06	0.66 ± 0.06	$p < 0.001$
Правильные ответы	Время реакции (ВР1), мс	505.71 ± 7.95	509.37 ± 17.40	—
	Вариативность ВР1 (ст. откл.), мс	137.43 ± 4.43	191.18 ± 9.08	$p < 0.001$

Таблица 2. Показатели выполнения теста *oddball* в группах нормы и больных шизофренией

Поведенческие показатели в методике <i>oddball</i>		Группа нормы ($n = 40$)	Группа больных шизофренией ($n = 29$)	Уровень значимости (Т-тест)
Ошибки	Все, %	9.32 ± 1.82	22.92 ± 4.70	$p < 0.01$
	Пропуски, %	7.12 ± 1.44	6.18 ± 1.45	—
	Задерж. ответы, %	2.21 ± 0.75	16.74 ± 4.41	$p < 0.001$
ВР2	ВР2	373.55 ± 8.37	416.98 ± 10.84	$p < 0.01$
	Станд. отклонение	60.20 ± 1.77	80.67 ± 7.25	$p < 0.001$

$= 3.81$, $p = 0.055$) (рис. 2, А). При включении в анализ только лобных отведений (F_2 , F_3 , F_4) эффект “Группы” был достоверным ($F(1,62) = 5.73$, $p = 0.020$).

При анализе $P300$ у больных шизофренией найдено выраженное снижение амплитуды (“Группа”: $F(1,66) = 24.32$, $p < 0.001$), и удлинение латентности (“Группа”: $F(1,66) = 17.14$, $p < 0.001$) (рис. 2, Б).

Корреляции параметров ИМТ и вызванных потенциалов. У здоровых испытуемых большинство корреляций между показателями теста на устойчивость внимания ИМТ обнаружено для амплитуды $N100$, с величиной которой (по абсолютной величине) отрицательно коррелировало количество пропусков целевого стимула, и показатель сенсорной стратегии, и положительно — сенсорная чувствительность (табл. 3). Ложные тревоги на простой стимул отрицательно коррелировали с латентным периодом $N100$ ($n = 2$) в центральных отведениях (C_3 , C_4) (табл. 3).

С $P300$ выявлены значимые положительные корреляции только между количеством ложных тревог на стимул-ловушку и латентным периодом $P300$ в 8 из 9 отведений, включенных в анализ (табл. 3).

У больных шизофренией достоверные корреляционные связи между показателями теста ИМТ и параметрами компонента $N100$ не обнаружены, однако значительное число ($n = 24$) достоверных

корреляций выявлено для волны $P300$ (табл. 4). Количество ошибок-пропусков и показатель сенсорной чувствительности отрицательно коррелировали с амплитудой и положительно — с латентным периодом $P300$. Вариативность времени реакции (ВР1) отрицательно коррелировала с амплитудой $P300$. Зональной специфичности корреляционных связей не выявлено.

Корреляции параметров теста *oddball* и вызванных потенциалов. В группе нормы статистически достоверные корреляции между поведенческими показателями методики *oddball* и ВР не найдены.

В группе больных значимые корреляции показателей выполнения теста *oddball*, также как и для теста ИМТ, выявлены только для компонента $P300$ ($n = 19$). Количество задержанных ответов отрицательно коррелировало с амплитудой и положительно — с латентным периодом $P300$. Вариативность ВР2, напротив, отрицательно коррелировала с амплитудой $P300$ и положительно — с латентным периодом $P300$ (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, сравнительный анализ функции внимания у психически здоровых лиц и больных шизофренией по показателям теста на устойчивость внимания ИМТ обнаружил существенное снижение качества выполнения теста у больных. Прежде всего, это проявилось в увеличении количества двух типов ошибок — пропусков целе-

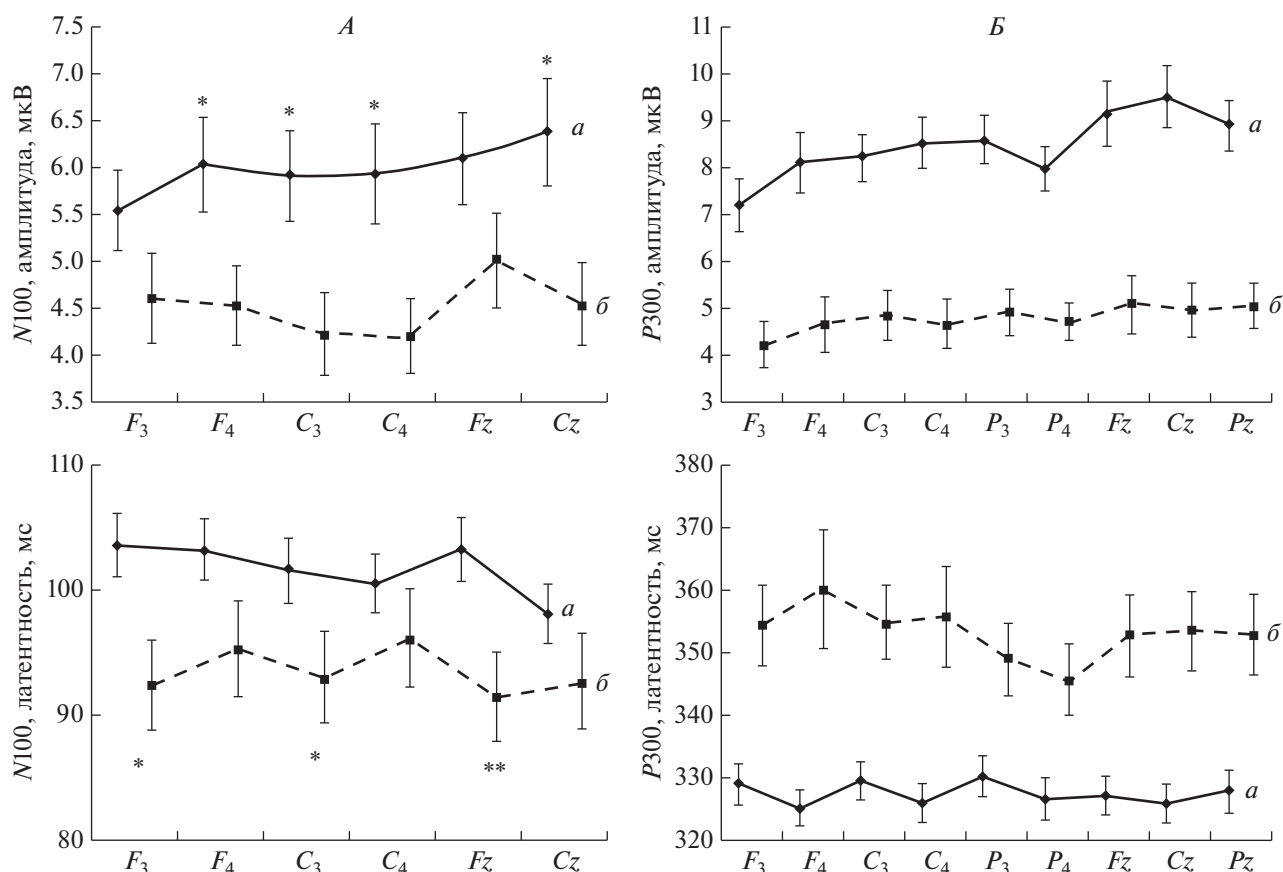


Рис. 2. Характеристики вызванных потенциалов N100 (А) и P300 (Б) в группах нормы (а, сплошная линия) и больных шизофренией (б, пунктир).

Ось ординат: вверху — амплитуда (мкВ) (для N100 амплитуда представлена по абсолютной величине), внизу — латентность (мс). Ось абсцисс — отведения ЭЭГ. Уровень значимости. P300 — различия по средним во всех случаях $p < 0.01$; N100: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$. Разбросы даны как ошибка среднего.

вых стимулов и ложных тревог на простые стимулы (ЛТр_ст), при этом количество ложных тревог на стимулы-ловушки (ЛТр_лов) было близким к нормативным значениям. Именно ошибки типа пропусков и ЛТр_ст отражают снижение устойчивости внимания во времени, или бдительности, в то время как увеличение ЛТр_лов свидетельствует о повышенной импульсивности [6, 9, 15, 16, 19]. Также в группе больных найдены значимые отличия от группы нормы интегральных показателей выполнения теста А' и В': снижение показателя сенсорной чувствительности А', т.е. способности идентифицировать целевые стимулы, и значительное увеличение показателя В'', свидетельствующее о более консервативной стратегии выполнения теста. Следует отметить, что ВР правильных ответов у больных шизофренией не отличалось от нормативных значений, тогда как его вариативность была значительно увеличена. Увеличение вариативности ВР при выполнении тестов СРТ согласуется с данными других авторов и рассматривается, наряду с ошибками-

пропусками, как проявление флуктуаций в уровне активации мозга, которые и приводят к снижению устойчивости внимания [14, 15, 19].

Тест *oddball* больные шизофренией также выполняли хуже, чем здоровые испытуемые: выявлено значительное увеличение процента задержанных ответов (с ВР более 600 мс), удлинение ВР правильных ответов и повышение его вариативности. По данным литературы увеличение ВР с увеличением межстимульных интервалов (как в случае *oddball* в нашей работе) отражает тенденцию к снижению бдительности (*vigilance*) [14].

Таким образом, анализ выполнения тестов *IMT* и *oddball* показал снижение устойчивости внимания, способности к идентификации значимых стимулов и флуктуации уровня бдительности у больных шизофренией.

Анализ ВП N100 и P300 выявил выраженное снижение амплитуды N100 и P300 и увеличение латентности P300 у больных шизофренией. Нарушения компонентов N100 и P300 при шизофрении широко освещены [27–32] и свидетельствуют

Таблица 3. Достоверные ($p < 0.01$) корреляции (по Спирмену) между показателями теста *IMT* и характеристиками ВП в группе нормы ($n = 40$)

Показатели <i>IMT</i>	Отведения ЭЭГ (коэффициенты корреляции, r)	
	амплитуда ВП	латентность ВП
	<i>N100</i> (абсолютные значения)	
Ошибки-пропуски, %	$F_z (r = -.570); F_3 (r = -.470); F_4 (r = -.527);$ $C_z (r = -.560); C_3 (r = -.540); C_4 (r = -.536)$	—
Ложные тревоги на простой стимул	—	$C_z (r = -.384); C_3 (r = -.468)$
<i>A'</i> — сенсорная чувствительность	$C_z (r = .512)$	—
<i>B'</i> — сенсорная стратегия	$F_z (r = -.482); F_3 (r = -.459); F_4 (r = -.500);$ $C_3 (r = -.491)$	—
<i>P300</i>		
Ложные тревоги на стимул-ловушку	—	$F_3 (r = .415); F_4 (r = .432);$ $C_z (r = .479); C_3 (r = .418); C_4 (r = .559);$ $P_z (r = .492); P_3 (r = .448); P_4 (r = .572)$

Таблица 4. Достоверные ($p < 0.01$) корреляции (по Спирмену) между показателями тестов *IMT* и *oddball* и характеристиками ВП в группе больных шизофренией ($n = 25$)

Показатели <i>IMT</i>	Отведения ЭЭГ (коэффициенты корреляции, r)	
	амплитуда ВП	латентность ВП
	<i>IMT</i> — <i>P300</i>	
Ошибки-пропуски, %	$F_4 (r = -.49); C_4 (r = -.52);$ $P_z (r = -.48); P_4 (r = -.63)$	$F_3 (r = .47); F_4 (r = .53);$ $C_3 (r = .52); C_4 (r = .51)$
<i>A'</i> — сенсорная чувствительность	$F_z (r = .66); F_3 (r = .55); F_4 (r = .71);$ $C_z (r = .71); C_3 (r = .64); C_4 (r = .74);$ $P_z (r = .74); P_3 (r = .64); P_4 (r = .80)$	$F_3 (r = -.51);$ $C_3 (r = -.50); C_4 (r = -.54)$
Вариативность ВР1 (ст. откл.)	$F_4 (r = -.51); C_4 (r = -.52);$ $P_3 (r = -.57); P_z (r = -.60)$	—
<i>oddball</i> — <i>P300</i>		
Задержанные ответы, % (ВР > 600 мс)	$F_z (r = -.51); F_4 (r = -.49)$	$F_z (r = .49); F_3 (r = .54);$ $C_z (r = 0.48); C_3 (r = 0.53)$
Вариативность ВР2 (ст. откл.)	$F_z (r = -.72); F_3 (r = -.72); F_4 (r = -.70);$ $C_z (r = -.72); C_3 (r = -.74); C_4 (r = -.70);$ $P_z (r = -.72); P_3 (r = -.72); P_4 (r = -.64)$	$F_4 (r = .73); C_3 (r = .47);$ $C_4 (r = .53); P_3 (r = .50)$

о нарушениях функциональной активности систем мозга, участвующих в обеспечении процессов внимания. Снижение амплитуды *P300* и *N100* включено в список нейрофизиологических эндотипов шизофрении [29–32].

В работе также найдено уменьшение латентности *N100* у больных шизофренией, более значительное в лобных отведениях. Согласно данным В.Б. Стрелец и др. укорочение латентности

ВП ниже нормативных значений может указывать на дефицитарность некоторых стадий процесса обработки информации [33].

С тем, чтобы ближе подойти к пониманию нейрофизиологических механизмов, вовлеченных в выполнение теста на устойчивость внимания и их нарушений при шизофрении, проведен анализ взаимосвязи между характеристиками выполнения теста *IMT* и ВП. Обнаружены различ-

ные паттерны корреляционных связей в группах здоровых лиц и больных шизофренией.

В группе нормы преобладали корреляции с показателями *N100*. При этом более высокие значения амплитуды *N100* (по абсолютной величине) соотносились с повышением качества выполнения теста — снижением числа пропусков и увеличением сенсорной чувствительности. Ранее в смешанной выборке здоровых испытуемых и больных шизофренией была найдена ассоциация снижения амплитуды *N100* с более низким качеством выполнения набора тестов на внимание, включавшего *CPT* [34].

Снижение латентности *N100* коррелировало с увеличением ложных тревог на простые стимулы, что подтверждает предположение об ассоциации укорочения латентности *N100* и нарушений в обработке информации.

Таким образом, все показатели, для которых обнаружены ассоциации с параметрами *N100* отражают, прежде всего, поддержание необходимого уровня бдительности. Эти корреляции вполне объяснимы, поскольку *N100* отражает ранние этапы активности системы внимания, отвечающей за распределение внимания, анализирующей специфические черты стимула, и связанной с неспецифической активацией (*arousal*) мозга [35–37].

Увеличение латентности *P300* в группе нормы коррелировало с увеличением количества ложных тревог на стимулы-ловушки, т.е. ассоциировалось с ошибочной идентификацией стимула и принятием неверного решения. Известно, что латентность *P300* отражает скорость центральных процессов [22], следовательно, ее увеличение при высоком темпе предъявления стимулов, как в тесте *IMT*, является критичным. Кроме того, в исследованиях здоровых лиц была выявлена взаимосвязь между латентностью *P300* и бдительностью [38].

В группе больных значимые корреляции параметров выполнения *IMT* и *N100* отсутствовали. Корреляции с *P300* найдены для тех показателей теста, которые относятся к индексам устойчивости внимания. Увеличение числа пропусков и снижение сенсорной чувствительности ассоциировались со снижением амплитуды и увеличением латентности *P300*, а увеличение вариативности ВР — только со снижением амплитуды.

Анализ корреляций параметров выполнения теста *oddball* и ВР не обнаружил в группе нормы статистически достоверных корреляций, что может быть обусловлено низким уровнем сложности данного теста для психически здоровых лиц. Однако в группе больных шизофренией найдено значительное количество корреляций с компонентом *P300*, при этом повышение процента задержанных ответов и вариативности ВР ассоции-

ровалось со снижением амплитуды и увеличением латентности *P300*.

Таким образом, согласно результатам анализа снижение качества выполнения тестов *IMT* и *oddball* у больных шизофренией тесно связано с нарушениями характеристик *P300*.

Анализ паттернов корреляций выполнения теста *IMT* и ВР в группах нормы и больных шизофренией не обнаружил ни одной одинаковой ассоциации, что свидетельствует о различиях в центральных механизмах обеспечения устойчивости внимания. Наиболее важным представляется отсутствие взаимосвязей между параметрами выполнения теста и компонентом *N100* в группе больных. Если в группе нормы устойчивость внимания обеспечивалась через активность нейронных сетей, вовлеченных в генерацию *N100*, то в группе больных — через активность сетей, вовлеченных в генерацию *P300*.

N100 генерируется в распределенной нейронной сети коры мозга, включающей отделы височной, префронтальной (ПФК) и моторной коры [39]. Исследования, направленные на определение локализации генераторов *N100* (методом *LORETA*), обнаружили источники в височной коре (первичной и ассоциативной аудиторной коре) и в передней поясной извилине [40–42]. При этом сравнение здоровых лиц и больных шизофренией не выявило различий в активности височных генераторов, а активность генераторов в поясной извилине у больных была существенно снижена.

Сведения о вовлечении в генерацию *N100* поясной извилины и некоторых других отделов ПФК [39, 40] предполагают модуляцию сенсорных областей коры со стороны ПФК, структурные и функциональные нарушения которой рассматривают как ключевой фактор когнитивного дефицита при шизофрении [4]. В исследовании активности мозга методом ПЭТ при выполнении *CPT* также показано снижение активности ПФК у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами [43].

С полученными результатами согласуются сведения о характерных для шизофрении нарушениях ранних этапов обработки слуховой и зрительной информации, которые не включают осознанный контроль и ассоциируются с сенсорной перегрузкой, нарушениями рабочей памяти и концептуальной дезорганизацией, риском психотических состояний [29, 44]. Это относится к дефициту торможения слухового ВР *P50* и предстимульного торможения акустической стартл-реакции (наиболее выраженного при интервале между предстимулом и стартл-стимулом в 60 мс) [29, 45], и к увеличению пороговой длительности опознания тестовых стимулов в экспериментах с обратной зрительной маскировкой [46, 47].

Регистрация ВП при выполнении задач, связанных с привлечением внимания, показала, что у больных шизофренией, в отличие от здоровых лиц, отсутствовала модуляция параметров *N100* в зависимости от уровня сложности и контекста задачи [39, 48]. Анализ ВП, зарегистрированных в парадигме торможения *P50* (предъявление парных стимулов с межстимульным интервалом 500 мс), обнаружил существенное снижение у больных уровня торможения как компонента *P50*, так и *N100* в ответ на второй стимул в паре [34]. Эти данные также свидетельствуют о дефиците ранних этапов обработки информации при шизофрении и соотносятся с результатами настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разные паттерны корреляционных взаимосвязей, полученные в группах психически здоровых лиц и больных шизофренией, по-видимому, обусловлены изменениями психофизиологических механизмов, обеспечивающих устойчивость внимания при шизофрении. Проведенный анализ позволил выделить 2 основных фактора снижения устойчивости внимания при шизофрении: 1) дефицит вовлечения нейронных сетей мозга, обеспечивающих ранние этапы обработки информации, вследствие нарушения центральных процессов, связанных с генерацией *N100*; 2) снижение функционального состояния сетей мозга, участвующих в генерации *P300*, которое проявилось в выраженном снижении амплитуды и увеличении латентности ВП.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России (Москва).

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов М.В., Незнамов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. СПб.: Европейский Дом, 2008. 288 с.

2. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction // Psychol. Med. 1987. V. 17. № 1. P. 49.
3. Seidman L.J., Van Manen K.J., Turner W.M. et al. The effects of increasing resource demand on vigilance performance in adults with schizophrenia or developmental attentional/learning disorders: a preliminary study // Schizophr. Res. 1998. V. 34. № 1–2. P. 101.
4. Eisenberg D.P., Berman K.F. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2010. V. 35. № 1. P. 258.
5. Tan H.Y., Callicott J.H., Weinberger D.R. Prefrontal cognitive systems in schizophrenia: towards human genetic brain mechanisms // Cogn. Neuropsychiatry. 2009. V. 14. № 4. P. 277.
6. Cornblatt B.A., Keilp J.G. Impaired attention, genetics, and pathophysiology of schizophrenia // Schizophr. Bull. 1994. V. 20. № 1. P. 31.
7. Cornblatt B.A., Malhotra A.K. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia // Am. J. Med. Genet. 2001. V. 105. № 1. P. 11.
8. Cremasco L., Cappa S.F. Attentional dysfunction of chronic schizophrenia: no association with long-term institutionalization // Psychiatry Clin. Neurosci. 2002. V. 56. № 4. P. 419.
9. Suwa H., Matsushima E., Ohta K., Mori K. Attention disorders in schizophrenia // Psychiatry Clin. Neurosci. 2004. V. 58. № 3. P. 249.
10. Hilti C.C., Delko T., Orosz A.T. et al. Sustained attention and planning deficits but intact attentional set-shifting in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenia patients // Neuropsychobiology. 2010. V. 61. № 2. P. 79.
11. Laurent A., Biloa-Tang M., Bougerol T. et al. Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives // Schizophr. Res. 2000. V. 46. № 2–3. P. 269.
12. Finkelstein J.R., Cannon T.D., Gur R.E. et al. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naïve and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings // J. Abnorm. Psychol. 1997. V. 106. № 2. P. 203.
13. Chen W.J., Chang C.H., Liu S.K. et al. Sustained attention deficits in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a recurrence risk ratio analysis // Biol. Psychiatry. 2004. V. 55. № 10. P. 995.
14. Egeland J., Kovalik-Gran I. Measuring several aspects of attention in one test: the factor structure of Conners's continuous performance test // J. Atten. Disord. 2010. V. 13. № 4. P. 339.
15. Dougherty D.M., Marsh D.M., Moeller F.G. et al. Effects of moderate and high doses of alcohol on attention, impulsivity, discriminability, and response bias in immediate and delayed memory task performance // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000. V. 24. № 11. P. 1702.
16. Dougherty D.M., Marsh D.M., Mathias C.W. Immediate and delayed memory tasks: a computerized behavioral measure of memory, attention, and impulsivity // Behav. Res. Methods Instrum. Comput. 2002. V. 34. № 3. P. 391.
17. Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L. et al. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhi-

- bition, attention, and working memory // *Psychophysiology*. 2009. V. 46. № 5. P. 1059.
18. *Nuechterlein K.H., Green M.F., Calkins M. et al.* Attention/vigilance in schizophrenia: performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) // *Schizophr. Res.* 2015. V. 163. № 1. P. 38.
 19. *Riccio C.A., Reynolds C.R., Lowe P., Moore J.J.* The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2002. V. 17. № 3. P. 235.
 20. *Tana M.G., Montin E., Cerutti S., Bianchi A.M.* Exploring cortical attentional system by using fmri during a continuous performance test // *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2010. V. 2010. Article ID 329213. 6 p.
 21. *Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А.* Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: Наука, 1984. 135 с.
 22. *Polich J.* Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // *Clinic. Neurophysiol.* 2007. V. 118. № 10. P. 2128.
 23. *Rissling A.J., Light G.A.* Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination, and selection in schizophrenia patients / *Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment* // Ed. Swerdlow N.R. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 284.
 24. *Behzadnia A., Ghassimi F., Chermahini S.A. et al.* The neural correlation of sustained attention in performing conjunctive continuous performance task: an event-related potential study // *Neuroreport*. 2018. V. 1. № 1. P. 1.
 25. *Verbaten M.N., Overtom C.C., Koelega H.S. et al.* Methylphenidate influences on both early and late ERP waves of ADHD children in a continuous performance test // *J. Abnorm. Child Psychol.* 1994. V. 22. № 5. P. 561.
 26. *Zaykin D.V., Zhivotovsky L.A., Westfall P.H., Weir B.S.* Truncated product method for combining p-values // *Genet. Epidemiol.* 2002. V. 22. № 2. P. 170.
 27. *Ford J.M.* Schizophrenia: The broken P300 and beyond // *Psychophysiology*. 1999. V. 36. № 6. P. 667.
 28. *Jeon Y.W., Polich J.* Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications // *Psychophysiology*. 2003. V. 40. № 5. P. 684.
 29. *Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A. et al.* Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures // *Schizophr. Bull.* 2007. V. 33. № 1. P. 69.
 30. *Turetsky B.I., Greenwood T.A., Olincy A. et al.* Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 64. № 12. P. 1051.
 31. *Luck S.J., Mathalon D.H., O'Donnell B.F.* A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research // *Biol. Psychiatry*. 2011. V. 70. № 1. P. 28.
 32. *Лебедева И.С., Каледа В.Г., Абрамова Л.И.* Нейрофизиологические аномалии в парадигме P300 как эндофенотипы шизофрении // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009. № 1. С. 61.
 33. *Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Марьина И.В. и др.* Временные характеристики начальной стадии обработки вербальной информации в норме и при шизофрении // *Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2012. Т. 62. № 2. С. 165.
 34. *Smith K.A., Edgar C., Huang M. et al.* Cognitive abilities and 50 and 100 ms paired-click processes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2010. V. 167. № 10. P. 1264.
 35. *Näätänen R., Picton T.* The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and analysis of component structure // *Psychophysiology*. 1987. V. 24. № 4. P. 375.
 36. *Hansen J.C., Hillyard S.A.* Temporal dynamics of human auditory selective attention // *Psychophysiology*. 1988. V. 25. № 3. P. 316.
 37. *Rockstroh B., Müller M., Wagner M. et al.* Event-related and motor responses to probes in a forewarned reaction time task in schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 1994. V. 13. № 1. P. 23.
 38. *Ramautar J.R., Romeijn N., Gomez-Herrero G. et al.* Coupling of infraslow functions in autonomic and central vigilance markers; skin temperature, EEG beta power, and ERP P300 latency // *Int. J. Psychophysiol.* 2013. V. 89. № 2. P. 158.
 39. *Rosburg T., Boutros N.N., Ford J.M.* Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — a critical review // *Psychiatry Res.* 2008. V. 161. № 3. P. 259.
 40. *Gallinat J., Mulert C., Bajbouj M. et al.* Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia // *Neuroimage*. 2002. V. 17. № 1. P. 110.
 41. *Giard M.H., Perrin F., Echallier J.F. et al.* Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: A scalp current density and dipole model analysis // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994. V. 92. № 3. P. 238.
 42. *Mulert C., Gallinat J., Pascual-Marqui R. et al.* Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia // *NeuroImage*. 2001. V. 13. № 4. P. 589.
 43. *Buchsbaum M.S., Haier R.J., Potkin S.G. et al.* Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992. V. 49. № 12. P. 935.
 44. *Киренская А.В., Сторожева З.И., Мямлин В.В., Ткаченко А.А.* Концепция эндофенотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении // *Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013. Т. 63. № 6. С. 625.
 45. *Storozheva Z.I., Kirenskaya A.V., Novototsky-Vlasov V.Y. et al.* Startle modification and P50 gating in schizophrenia patients and controls: Russian population // *Span. J. Psychol.* 2016. V. 19. P. E8.
 46. *Захаров И.М., Мямлин В.В., Киренская А.В.* Изучение психофизиологических механизмов восприя-

- тия и внимания в условиях обратной маскировки в норме и при шизофрении // Российский психиатрический журн. 2011. № 5. С. 37.
47. Мямлин В.В., Киренская А.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Применение теста с обратной маскировкой для изучения процессов обработки зрительной информации в норме и при шизофрении // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 5. С. 31.
48. Iwanami A., Isono H., Okajima Y. et al. Event-related potentials during a selective attention task with short interstimulus intervals in patients with schizophrenia // J. Psychiatry Neurosci. 1998. V. 23. № 1. P. 45.
- Myamlin V.V., Kirenskaya A.V., Novototsky-Vlasov V.Y. Use of backward masking test for the study of visual information processing in healthy subjects and schizophrenic patients // Human Physiology. 2016. V. 42. № 5. P. 492.

Psychophysiological Study of Mechanisms of Sustained Attention Deficit in Schizophrenia

A. V. Kirenskaya^{a, *}, V. V. Myamlin^{a, **}, A. A. Tkachenko^{a, b}

^aFederal State Budgetary Institution V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

^bSechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*E-mail: neuro11@yandex.ru

**E-mail: vad.myamlin@yandex.ru

To investigate the psychophysiological mechanisms of attentional processes the study of the measures of Continuous Performance Test (CPT), Immediate Memory Task (IMT) version, auditory event-related potentials (ERP) N100 and P300, and their relationship was conducted with the participation of 34 schizophrenic patients and 50 healthy volunteers. The sequence of 5-digit numbers was presented on a computer screen during 10 minutes (500 ms presentation, 500-ms inter-trial interval). Participants were told to press the key when the current number coincided with the previous one. N100 and P300 evoked potentials were obtained in 2-stimulus oddball paradigm by averaging from target stimuli. IMT performance was significantly worse in patients compared to controls: elevated percent of error responses, reduced sensory sensitivity value (A'), and increased reaction time variability were observed. Amplitudes of N100 and P300 peaks were lower, and P300 latency was longer in patients in comparison with control subjects. The most of significant ($p < 0.01$) correlations between IMT and ERP measures were related to N100 peak in the control group. In the patients group, all correlations were related to P300 component only: decreased amplitude and lengthened latency were associated with an increase of missing targets and a decrease in A' value. The revealed differences in the profiles of correlations indicated to abnormal psychophysiological mechanisms involved in the sustained attention in schizophrenia.

Keywords: Continuous Performance Test, auditory evoked potentials N100 and P300, schizophrenia.

УДК 612.821

СВЯЗЬ ДЕПРЕССИИ, ТРЕВОЖНОСТИ И РУМИНАЦИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ КОННЕКТИВНОСТИ ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ СЕТЕЙ ПОКОЯ

© 2021 г. А. В. Бочаров^{1,2, *}, Г. Г. Князев¹, А. Н. Савостьянов^{1,2},
А. Е. Сапрыгин¹, Е. А. Прошина¹, С. С. Таможников¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины,
Новосибирск, Россия

²ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

*E-mail: bocharov@physiol.ru

Поступила в редакцию 26.02.2020 г.

После доработки 22.06.2020 г.

Принята к публикации 20.08.2020 г.

Целью исследования было изучение влияния выраженности депрессии, тревожности и руминации на баланс активности дефолтной системы (ДС) мозга и сетей внимания (СВ) ЭЭГ покоя. 45 здоровых добровольцев (24 мужчины в возрасте от 18 до 25 лет), приняли участие в записи ЭЭГ покоя и заполнили опросник Бека (*A.T. Beck*) на выраженность депрессивной симптоматики (BDI II), опросник на выраженность руминаций и опросник Айзенка (*H.J. Eysenck*). Показатели коннективности сетей покоя оценивались по ЭЭГ-данным, сети покоя выявляли, используя метод “семени”. Анализ влияния депрессивной симптоматики, тревожности и руминаций на показатели коннективности сетей выявляли методом регрессии. Выраженность депрессивной симптоматики и выраженность руминации коррелировали с доминированием ДС в правой височной коре. Выраженность депрессивной симптоматики и выраженность тревожности коррелировали с доминированием СВ в передней части поясной извилины. Можно предположить, что специфичными для депрессивной симптоматики являются процессы руминации, отражающиеся в доминировании дефолтной сети в структурах мозга, связанных с обработкой процессов эмоциональной интроспекции. Общим для депрессивной и тревожной симптоматики является состояние настороженности, которое отражается в доминировании сетей внимания в структурах мозга, связанных с принятием решений.

Ключевые слова: ЭЭГ, дефолтная сеть, сети внимания, депрессия, тревожность, руминация.

DOI: 10.31857/S0131164621010021

Важным вопросом в психиатрии является дифференциальная диагностика тревожных и депрессивных расстройств. Симптомы тревожности и депрессии сильно коррелируют друг с другом в популяции, поэтому некоторые психиатры даже предлагают объединить тревожные и депрессивные расстройства в одну группу аффективных расстройств [1]. На уровне механизмов мозга, однако, эти два вида расстройств могут существенно отличаться друг от друга. Открытие сетей покоя дает новую перспективу в изучении этого вопроса.

Когнитивные процессы, происходящие в отсутствии задачи, требующей сознательной обработки, составляют значительную часть психической жизни человека и могут определять поведение человека в долговременной перспективе [2].

В настоящее время известно, что ряд структур головного мозга показывает высокую метаболическую активность в покое и устойчивый паттерн деактивации во время большого разнообразия специфического целенаправленного поведения. Совокупность таких структур, в состав которой входят медиальная часть префронтальной коры, задняя поясная кора, предклинье, боковая, медиальная и нижняя части теменной коры, имеют сильные функциональные взаимосвязи между собой и образуют сеть, которую назвали дефолтной сетью (ДС) [3]. В то же время было показано, что ДС увеличивает свою активность во время задач, связанных с личными воспоминаниями, при обдумывании отношений с другими людьми, в заданиях на самопроеекцию, например, при восприятии себя с точки зрения других людей или воображая свое будущее [2, 4].

В противоположность ДС, сети, участвующие в регуляции внимания (сети внимания, СВ), увеличивают активность при переходе от состояния покоя к восприятию информации извне [5]. Важным показателем адекватного функционирования мозга является баланс активности ДС и СВ. Доминирование ДС над СВ часто сопровождается патологическими состояниями и может быть связано с нарушением внимания. Такое доминирование, в частности, обнаружено у пациентов с большим депрессивным расстройством, а также у клинически здоровых испытуемых с выраженной депрессивной симптоматикой [6–9]. Данные о влиянии тревожности и руминации на соотношение активности ДС и СВ отсутствуют.

Большинство исследований в этой области было выполнено с помощью методов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Эти методы чрезвычайно важны и необходимы для точной пространственной локализации процессов в мозге, но не дают возможности исследовать динамику мозговых процессов в миллисекундном масштабе времени. Известно, что функционирование мозга основано на принципе объединения структур мозга в функциональные системы, необходимые для выполнения текущих функций. Согласно одной из точек зрения роль интеграции в функциональные системы выполняют осцилляции биоэлектрической активности мозга [10, 11]. Поэтому изучение сетей покоя электрофизиологическими методами очень важно для понимания их роли как в функции здорового мозга, так и в возникновении разного рода отклонений.

Цель исследования — изучение влияния выраженности депрессии, тревожности и руминации на ЭЭГ-корреляты показателей коннективности сетей покоя. Задачей исследования было выявление влияния тревожной и депрессивной симптоматики и руминаций на баланс активности ДС и СВ, показатели связности которых оценивались в состоянии покоя на основе ЭЭГ-данных. Поскольку повышенная тревожность считается фактором риска возникновения депрессии и сопровождается депрессивными состояниями [12], однако, с другой стороны, депрессия не сводится к тревожности, мы предполагали выявить как элементы сходства, так и различия во влиянии этих двух факторов. Также известно, что для людей с наличием депрессивных симптомов характерно доминирование негативных мыслей, а также трудности освобождения от них [13]. Мы предполагали выявить сходство во влиянии выраженности симптомов депрессии и выраженности руминации на баланс активности ДС и СВ.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 45 здоровых праворуких добровольцев (24 мужчины в возрасте от 18 до 25 лет, среднее = 20.8, стандартное отклонение = 2.6). Участники исследования были правшами с нормальным или скорректированным до нормы зрением, они были здоровые и не употребляли психоактивных веществ.

Перед исследованием участники заполняли анкету, в которой отмечали, имеются ли у них психические и физические недостатки или нарушения здоровья, оценивали свое текущее самочувствие, а также отвечали на вопросы об употреблении психоактивных веществ. Женщины отвечали на вопросы о фазе менструального цикла и о применении гормональных контрацептивов.

Запись ЭЭГ и экспериментальная парадигма. Запись ЭЭГ проводили с использованием шапочки со 128 электродами. Координаты электродов у каждого участника исследования определяли с помощью дигитайзера (“Polhemus”, США). Участники исследования во время записи ЭЭГ сидели в слабо освещенной и звукоизолированной комнате. Запись ЭЭГ покоя проводили в течение 12 мин (6 мин с закрытыми и 6 мин с открытыми глазами). После записи испытуемые заполняли опросники: опросник Бека (Beck) на выраженность депрессивной симптоматики [14], личностный опросник Айзенка (Eysenck) [15] и опросник на выраженность руминаций [16].

Анализ ЭЭГ-данных. Артефакты удалялись с помощью анализа независимых компонент в программе *EEGlab*. После удаления артефактов ЭЭГ-данные фильтровались в пяти стандартных частотных диапазонах. После фильтрации производилась локализация корковых источников электрической активности методом пространственной фильтрации. Корегистрация позиций электродов с *MNI* стандартом производили в программе *SPM-12* на основе замеренных координат электродов и референтных точек на поверхности головы (*nasion, preauricular points*). Это позволило впоследствии проводить групповой статистический анализ. Следующим этапом являлась коррекция “утечки сигнала”, возникающей вследствие плохого пространственного разрешения метода локализации источников. Для этого применяли метод ортогонализации [17, 18]. После ортогонализации применяли трансформацию Гилберта и рассчитывали огибающую сигнала (*envelope*), которую после снижения частоты оцифровки до 1 с использовали для построения карт коннективности [19]. Для построения карт коннективности мы использовали метод “семени”. Важно выявление трех сетей, наиболее прямо относящихся к теме нашего исследования. Это, прежде всего, ДС, которая наиболее активна в состоянии покоя и связана с психологическими

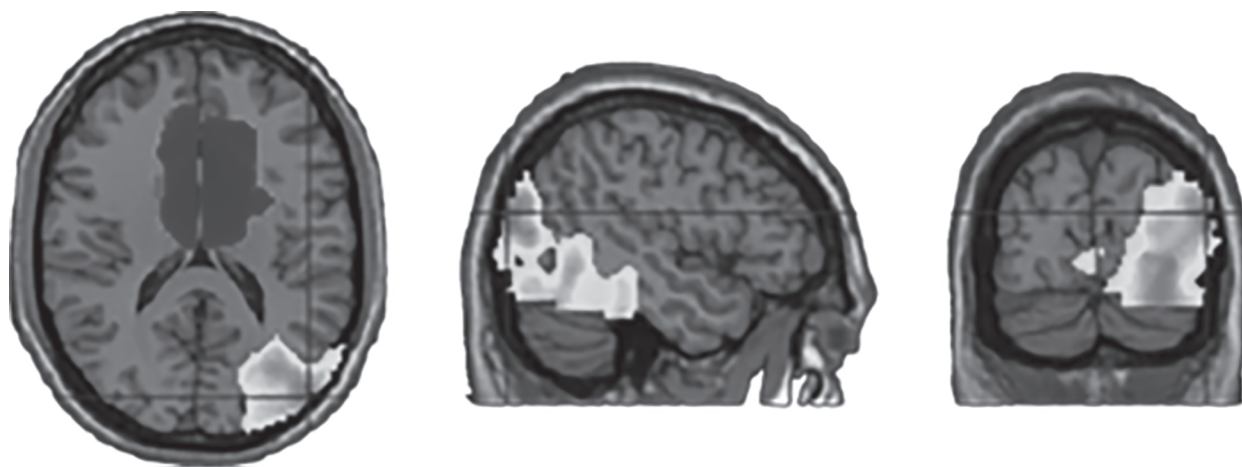


Рис. 1. Регрессия оценок депрессивной симптоматики на контраст ДС > СВ (светлый тон) и на контраст ДС < СВ (темный тон).

процессами самосознания. Кроме того, это сети, участвующие в регуляции внимания и процессах рабочей памяти — центральная исполнительная сеть (ЦИС, *central executive network*) и сеть мотивационной значимости (СМЗ, *salience network*). Для выявления сетей покоя мы использовали метод “семени”, применявшийся ранее [8, 9]. Для ДС в качестве “семени” были выбраны медиальная префронтальная кора, задняя часть поясной извилины и левая и правая париетальная кора [20]. Для ЦИС в качестве “семени” были использованы левая и правая дорсолатеральная кора, а для СМЗ — левая и правая островковая кора [5]. Карты коннективности рассчитывали для каждого испытуемого и далее использовали для статистического анализа в пакете *SPM-12*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа влияния депрессивной симптоматики, тревожности и руминаций на показатели коннективности ДС и СВ был использован многофакторный дизайн в пакете *SPM-12*. Связь психометрических переменных с показателями коннективности выявляли методом регрессии. Контроль ложноположительных эффектов проводился путем двойного порога достоверности — на уровне вокселя ($p < 0.001$) и на уровне кластера (скорректированная $p < 0.001$). Чтобы выявить эффект психометрических переменных на соотношение коннективности ДС и СВ, проводилась их регрессия на контраст ДС > СВ, или ДС < СВ. Контраст ДС > СВ выявляет эффекты доминирования ДС над СВ, а контраст ДС < СВ выявляет эффекты доминирования СВ над ДС.

Регрессия оценок депрессивной симптоматики на контраст ДС > СВ выявила достоверный эффект в правой височной области, включая миндалину, островок и парагиппокампальную

извилину. Регрессия оценок депрессивной симптоматики на контраст ДС < СВ выявила достоверный кластер в передней части поясной извилины (рис. 1). На рис. 1 связь депрессии с доминированием ДС показана в светлых тонах, а с доминированием СВ — в темных.

Регрессия оценок тревожности на контраст ДС > СВ не выявила достоверных эффектов. Регрессия оценок тревожности на контраст ДС < СВ выявила достоверный кластер с центром в передней части поясной извилины (рис. 2).

Регрессия оценок руминации на контраст ДС > СВ выявила достоверный кластер в правой париетальной области (рис. 3). Регрессия оценок шкалы руминации на контраст ДС < СВ не выявила достоверных эффектов.

Под контролем шкалы руминации регрессия оценок депрессивной симптоматики на контраст ДС > СВ не выявила достоверных эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По полученным данным, выраженность депрессивной симптоматики коррелировала с доминированием ДС в правой височной коре. Достоверный кластер включал не только корковые области височной доли, но и более глубоко расположенные участки серого вещества, в том числе, миндалину. Все эти структуры участвуют в широком спектре эмоциональных процессов. Можно предположить, что доминирование ДС над СВ в этой области мозга свидетельствует о том, что эмоциональная сфера находится под большим контролем интроспективных процессов и меньше реагирует на сигналы, приходящие извне. В исследовании был проверен эффект руминации на баланс активности сетей покоя, и было получено сходство с эффектом депрессив-

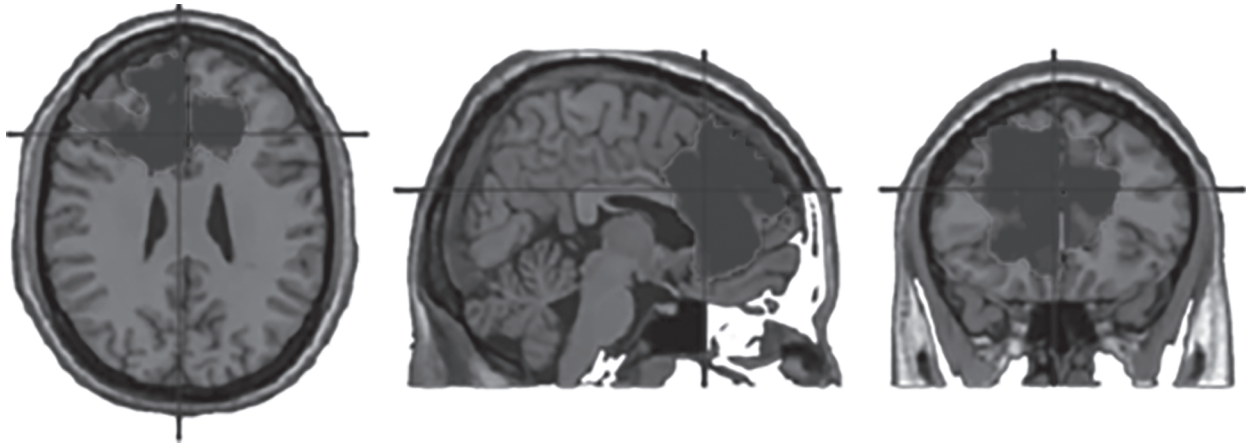


Рис. 2. Регрессия оценок тревожности на контраст ДС < СВ (темный тон).



Рис. 3. Регрессия оценок депрессивной симптоматики на контраст ДС > СВ (светлый тон).

ной симптоматики в доминировании ДС в правой височной коре. Можно предположить, что специфичными для депрессивной симптоматики и руминации являются процессы эмоциональной интроспекции [21], которые отражаются в доминировании ДС в структурах мозга, связанных с эмоциональной обработкой. Полученные результаты соответствуют хорошо известному факту о преобладании процессов эмоциональной руминации при депрессии и о сниженной чувствительности к сигналам внешнего мира [6, 7].

В то же время депрессивная симптоматика в нашей выборке коррелировала с доминированием СВ над ДС в передней части поясной извилины. Эта область коры участвует в широком спектре процессов, связанных с принятием решений и контролем поведения, в том числе с контролем эмоциональных реакций. Интересно, что для тревожности выявлен только последний эффект. Доминирование СВ в этой области мозга может свидетельствовать о склонности принимать ре-

шения, ориентируясь на внешние обстоятельства. Это может быть связано с состоянием настороженности, характерным для тревожных индивидов. Таким образом, можно думать, что общим для депрессии и тревожности является состояние настороженности, которое отражается в доминировании СВ в сфере принятия решений, а специфичными для депрессивной симптоматики и руминации являются процессы эмоциональной интроспекции, отражающиеся в доминировании ДС в сфере обработки эмоциональной информации. При интерпретации этих данных нужно иметь в виду, что наша выборка состояла из здоровых испытуемых, у которых депрессивная симптоматика не доходит до клинического уровня. Можно предположить, что на стадии клинической депрессии проявления, связанные с тревожностью, могут уже играть меньшую роль и доминирующим становится процесс эмоциональной руминации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, общим для депрессии и тревожности является состояние настороженности, которое отражается в доминировании СВ в сфере принятия решений. Специфичными для депрессивной симптоматики и руминации являются процессы эмоциональной интроспекции, отражающиеся в доминировании ДС в сфере обработки эмоциональной информации.

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 физиологии и фундаментальной 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 за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (№ темы АААА-А16-116021010228-0, проведение исследования, сбор и анализ данных) и РФФИ (проект № 18-00-00939, разработка методов анализа данных, проект № 20-013-00404, подготовка статьи, проект № 18-415-140021, дополнительный сбор данных).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Надежде Васильевне Дмитриенко за помощь в проведении исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Bolle M., De Fruyt F. The tripartite model in childhood and adolescence: Future directions for developmental research // *Child Dev. Perspect.* 2010. V. 4. № 3. P. 174.
2. 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.
3. 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.
4. Raichle M.E. The brain's default mode network // *Annu. Rev. Neurosci.* 2015. V. 38. P. 433.
5. 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.
6. 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.
7. Hamilton J.P., Chen M.C., Gotlib I.H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective // *Neurobiol. Dis.* 2013. V. 52. P. 4.
8. 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.
9. 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.
10. Buzsáki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // *Science*. 2004. V. 304. № 5679. P. 1926.
11. Nunez P.L. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG // *Behav. Brain Sci.* 2000. V. 23. № 3. P. 371.
12. McElroy E., Fearon P., Belsky J. et al. Networks of depression and anxiety symptoms across development // *J. Am. Acad. Child. Psy.* 2018. V. 57. № 12. P. 964.
13. Joormann J., Yoon K.L., Zetsche U. Cognitive inhibition in depression // *Appl. Prev. Psychol.* 2007. V. 12. № 3. P. 128.
14. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio: Psychological Corporation, 1996. 82 p.
15. Eysenck H.J., Wilson G.D. Manual of the Eysenck Personality Profiler. Guildford: Psi-Press, 2000. 225 p.
16. Treynor W., Gonzalez R., Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: A psychometric analysis // *Cognitive Ther. Res.* 2003. V. 27. № 3. P. 247.
17. Brookes M.J., Liddle E.B., Hale J.R. et al. Task induced modulation of neural oscillations in electrophysiological brain networks // *Neuroimage*. 2012. V. 63. № 4. P. 1918.
18. Hipp J.F., Hawellek D.J., Corbetta M. et al. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity // *Nat. Neurosci.* 2012. V. 15. № 6. P. 884.
19. 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.
20. Gusnard D.A., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. V. 2. № 10. P. 685.
21. Nolen-Hoeksema S., Wisco B.E., Lyubomirsky S. Rethinking rumination // *Perspect. Psychol. Sci.* 2008. V. 3. № 5. P. 400.

Relationship of Depression, Anxiety and Rumination Scores with EEG Connectivity of Resting State Networks

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

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

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

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

The aim of the research was to study the effect of depression, anxiety and rumination scores on the balance of activity of the default mode network and attention networks revealed in the resting state EEG records. 45 healthy volunteers (24 men aged from 18 to 25 years), participated in the resting state EEG recording. Participants filled in the Beck Depression Inventory-II (BDI II), Ruminative Responses Scale and the Eysenck Personality Profiler. The connectivity measures of resting state networks were calculated in EEG data. Networks were detected by the “seed” method. The effects of depressive symptoms, anxiety, and rumination on the connectivity of networks were analyzed by regression method. The depressive symptoms scores and the rumination scores correlated with the dominance of the default mode network over attention networks in the right temporal cortex. The depression scores and the anxiety scores correlated with the dominance of attention networks over the default mode network in the anterior cingulate cortex. It could be suggested that rumination processes are specific for depressive symptoms and are reflected in the dominance of the default mode network in brain structures associated with the processing of emotional introspection. Common to depressive and anxious symptoms is a state of alertness, which is reflected in the dominance of attention networks in brain structures associated with decision-making.

Keywords: EEG, default mode network, attention networks, depression, anxiety, rumination.

УДК 612.821

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЕЙВЛЕТ-СВЯЗИ В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ, ОТРАЖАЮЩИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОЗНАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

© 2021 г. А. С. Зигмантович^{1,*}, Л. Б. Окнина¹, М. М. Копачка²,
Е. Л. Машеров², Е. В. Александрова²

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

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

*E-mail: alexzig@ihna.ru

Поступила в редакцию 03.05.2020 г.

После доработки 19.06.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

В течение последних лет отмечается увеличение числа пациентов с длительным нарушением сознания вследствие травмы мозга. При этом точная оценка сохранности когнитивных функций и перспектив их восстановления важна для правильной стратегии лечения и реабилитационных мероприятий особенно, когда клинически тяжело оценить степень сохранности когнитивных функций. В данном исследовании проанализированы биоэлектрические потенциалы у 24 пациентов с травмой мозга. Пациенты находились в состоянии ареактивного бодрствования и минимального сознания. У 15 из них проводилась лечебная транскраниальная магнитная стимуляция. Выявлены особенности функциональных вейвлет-связей в состоянии покоя и при прослушивании реалистичных стимулов (песен), характерные для каждого из рассматриваемых состояний. Показано, что благоприятным прогностическим признаком для дальнейшего восстановления сознания является наличие межполушарных и диагональных функциональных связей в префронтальных и затылочных областях.

Ключевые слова: вейвлет-синхронность, состояние ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, тяжелая черепно-мозговая травма.

DOI: 10.31857/S0131164621020144

Тяжелая черепно-мозговая травма (тЧМТ) является одной из распространенных причин длительного нарушения сознания. При этом восстановление может занимать долгое время и часто ведет к развитию нарушений сознания. Среди них особый интерес представляют состояние ареактивного бодрствования (*unresponsive wakefulness syndrome, UWS*), которое до недавнего времени рассматривали как вегетативное состояние (*BC*) и состояние минимального сознания (*minimally conscious state, MCS*) [1, 2]. Последнее в зависимости от сохранности поведенческих реакций, включающих способность выполнять инструкции и наличие эмоциональных реакций, подразделяется на *MCS–* и *MCS+* [3]. Основная проблема четкого разделения данных состояний состоит в отсутствии надежных критериев, доказывающих наличие сознания у пациента при отсутствии с ним вербальной связи. В настоящее время для точной оценки сохранности когнитивных функций у пациентов с длительным нарушением сознания разрабатывают неинвазивные методы, основанные на анализе мозговой активности. За

последние 20 лет было показано, что восстановление сознания вызывает взаимодействие различных областей головного мозга или активацию нейронных сетей, причем данная активация достаточно устойчива [4].

Для лечения и реабилитации пациентов с нарушением сознания все чаще применяют транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) и психостимулотерапию, которые являются неинвазивными методами нейромодуляции [5, 6]. При этом встает необходимость точной оценки вовлечения в когнитивную деятельность определенных областей мозга как во время спокойного бодрствования, так и во время предполагаемой когнитивной нагрузки. Кроме того, необходимо максимально точно оценивать активность областей мозга и их взаимодействие до и после использования методов стимуляции. Одними из самых доступных и неинвазивных методов выявления активности мозга является электроэнцефалография (ЭЭГ) и вызванные потенциалы (ВП). Ответы мозга при этом используются для оценки сохранности когнитивных функций и прогноза их пол-

ного восстановления [7, 8]. Исследование функциональной связанности при таких воздействиях способно оценить связь между областями мозга и их интеграцию [5].

Функциональные сети или нейронные сети изначально рассматривались как отражение корреляции между *voxels* в состоянии спокойного бодрствования (*resting state*) на основе данных фМРТ [9]. Однако в последнее время сети могут быть вычислены на основе анализа ЭЭГ [10, 11] и при различных когнитивных нагрузках [12], т.е. в состоянии активации. При этом данные нейронные сети включают в себя области активации (коры больших полушарий и подкорковых структур) и функциональные связи между ними (статистически рассчитанные взаимодействия между областями активации). В настоящее время их рассматривают как меру целостности анатомических сетей, вовлеченных в когнитивную деятельность [13, 14].

При когнитивной нагрузке возможна реорганизация функциональных связей. Выявление активированных нейронных сетей можно рассматривать как нейрофизиологические маркеры текущего состояния пациентов и использовать при прогнозировании уровня восстановления когнитивных функций [15, 16].

Однако прежде чем анализировать особенности функциональных связей, возникающих при стимуляции или предъявлении стимулов, целесообразно оценить особенность мозговой активности в состоянии покоя. Настоящая работа сосредоточена на анализе функциональных связей у пациентов с тЧМТ и нарушением сознания в состоянии покоя. Учитывая, что биоэлектрическая активность представляет собой нестационарный процесс, для анализа функциональных связей использовали вейвлет-анализ, который позволяет рассчитать фазовую синхронизацию [17, 18]. Оценивались особенности вейвлет-синхронности у пациентов до и после курса ТМС-терапии. Кроме того, были проанализированы функциональные связи у пациентов, не проходивших курс ТМС.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 24 пациента с тЧМТ и нарушением сознания. Из них у 9 пациентов от 20 до 72 лет (33.8 ± 18.3 года) регистрацию биопотенциалов проводили без лечебной ТМС. У 15 пациентов в возрасте от 17 до 49 лет (30.2 ± 9.1 года) регистрацию проводили до и после курса ТМС. Характеристики пациентов, их функциональное состояние во время первой записи ЭЭГ и исход травматической болезни представлены в табл. 1.

Исследование проводили на базе Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко (г. Москва). Учитывая, что пациенты находились без сознания, письменное информированное согласие на проведение исследования подписывали родственники пациента, которые получили полную информацию о методах и целях исследования.

Курс ТМС. Параметры стимуляции, область стимуляции, количество сеансов определялись индивидуально неврологами и зависели от состояния пациента и неврологической динамики. ТМС проводили с использованием аппарата *Mag-Pro x 100 (MagVenture, Дания)*. Перед проведением ТМС все пациенты проходили клиническое обследование. Параметры частоты подбирали, основываясь на результатах изменения частоты ЭЭГ под действием ритмической стимуляции. Более подробно метод подбора частоты стимуляции описан в работе [19]. Появление эпилептиформной активности на ЭЭГ во время диагностических процедур было критерием исключения пациентов из исследования. Каждый сеанс ТМС включал 1000–4000 импульсов с 30% максимальной мощностью стимулятора (ММС). До лечебной терапии проводили двустороннюю диагностическую стимуляцию моторной коры (*MI*) и области шеи (*CVII*) с регистрацией ответов со стороны контралатеральной *Musculus abductor pollicis brevis*. ММС, вызывающую минимальный моторный ответ (порог двигательного покоя) в 50% случаев, рассматривали как пороговое значение. 50% от установленного моторного порога в состоянии покоя принимали за значение мощности для терапевтической стимуляции. Область стимуляции была фронтальной (F_3 , F_4 , F_z) и зависела от травматической области и целостности головного мозга [20]. Количество сеансов ТМС и области стимуляции представлены в табл. 1.

Пациенты с ТМС-терапией были разделены на две группы. В первую ($n = 11$) вошли пациенты с положительной клинической динамикой после курса стимуляции. Вторая группа ($n = 4$) включала пациентов без клинической динамики.

Клиническую оценку состояния пациентов проводили на основе шкал комы Глазго (*GCS*) и *FOUR*, шкалы сложности реабилитации (*RCS*), модифицированной шкалы Эшворта для оценки спастичности, модифицированной *Bohannon*, шкалы мышечного тонуса *MAS* и разработанной в нейрохирургическом центре Бурденко шкалы восстановления сознания [21, 22].

ЭЭГ и ВП. Регистрацию ЭЭГ проводили на оборудовании фирмы Нейроботикс (Россия) от 32 электродов. Использовали электроды Fp_z , F_z , C_z , P_z , O_z , F_3 , F_7 , F_4 , F_8 , C_3 , C_4 , P_3 , P_4 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , два мастоидальных электрода, FC_z , CP_z (сагит-

Таблица 1. Характеристика пациентов, их функциональное состояние во время первого ЭЭГ-исследования после ЧМТ, исход травматической болезни и особенности вейлет-синхронности в состоянии покоя

Пациент	Пол	Состояние на момент исследования**	Исход***	Возраст	Межполушарные связи до ТМС	Межполушарные связи после ТМС	Области ТМС	Количество сессий ТМС
1*	М	MCS—	Восстановление сознания (5 мес.)	34	+			
2*	Ж	UWS	UWS (5 лет)	72	—			
3*	М	MCS—	MCS— (5 лет)	20	—			
4*	Ж	MCS—	Восстановление сознания (4 года)	63	+			
5*	М	UWS	Восстановление сознания (5 мес.)	56	+			
6*	Ж	MCS+	Восстановление сознания (5 мес.)	36	+			
7*	М	UWS	UWS/смерть (1.2 года)	37	+			
8*	М	MCS—	Восстановление сознания (3 года)	23	+			
9*	Ж	UWS	Восстановление сознания (5 лет)	21	+			
1	М	UWS	MCS— (2 мес.)	31	—	+	F_3	5
2	М	UWS	UWS (1 мес.)	17	—	—	F_4	4
3**	М	UWS	MCS+ (1 мес.)	34	—	—	$1 - F_3, F_4; 4 - F_3$	1 + 4
4	М	MCS—	Восстановление сознания (2 нед.)	36	—	+	$1 - Fp_1, Fp_2; 1 - F_3, F_4$	1 + 1
5	М	MCS+	Восстановление сознания (2 нед.)	23	—	+	$4 - F_3, F_4; 4 - F_3$	4 + 4
6	М	MCS—	Восстановление сознания (2 нед.)	19	—	+	F_3, F_4	2 placebo TMS
7	Ж	MCS—	MCS+ (2 нед.)	35	+	+	$5 - F_3; 1 - F_4$	1 + 1
8	М	MCS—	MCS— (1 нед.)	24	—	+	F_3, F_4	7
9	М	MCS+	MCS+ (8 мес.)	42	—	+	1 курс: F_3	1 курс: 4
							2 курс: $2 - F_3, F_4;$	2 курс (6 мес.
							$2 - Pz; - 2 - P_3, P_4$	после 1 курса):
								$2 + 2 + 2$
10**	М	UWS	UWS (1 мес.)	18	—	—	1 курс: F_z	1 курс: 7
							2 курс: F_3, F_4	2 курс (6 мес.
								после 1 курса): 6
11	М	MCS—	Восстановление сознания (1.5 мес.)	26	—	+	$4 - F_3, F_4; 5 - F_3$	4 + 5
12**	М	MCS—	MCS— (3 нед.)	49	—	—	F_3, F_4	1
13**	М	MCS—	MCS— (2 нед.)	34	+	+	F_4	4
14	Ж	MCS—	Восстановление сознания (3 нед.)	34	+	+	$1 - F_3; 8 - F_3; F_4$	1 + 8
15	М	MCS—	MCS— (2.5 нед.)	31	+	+	F_3, F_4	10

Примечание: * — пациенты без ТМС-терапии, ** — пациенты без клинической динамики после ТМС. UWS — синдром ареактивного бодрствования, MCS— — состояние минимального сознания, MCS+ — состояние минимального сознания с неустойчивым выполнением отдельных инструкций.

тальные электроды), FT_7 – FT_8 (лобно-височные), FC_3 – FC_4 (лобно-центральные), CP_3 – CP_4 (центрально-теменные) и TP_7 – TP_8 (теменно-височные). Вертикальную и горизонтальную окулограмму регистрировали от супра-орбитального гребня и от наружного угла глазной щели правого глаза для мониторингирования морганий и глазных движений и последующей коррекции артефактов (>50 мкВ). Регистрацию проводили относительно ушных электродов, используя цифровое объединение. ЭЭГ регистрировали при импедансе менее 5 кОм и частотной полосой пропускания от 0.1 до 70 Гц, использовали аналого-цифровое преобразование с точностью 16 бит. Частота опроса составляла 1024 Гц. Использовали режекторный фильтр 50 Гц.

Запись биопотенциалов включала регистрацию ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования. Регистрацию проводили до, в середине курса и после курса ТМС.

Всего проанализировали 45 записей биопотенциалов у пациентов с ТМС и 22 записи у пациентов без ТМС.

Контрольная группа. Контрольная группа состояла из 38 здоровых испытуемых. Все они были правшами, не имели в анамнезе неврологических, психиатрических заболеваний, ЧМТ. Все испытуемые были осведомлены о цели и методах исследования. У 8 из них проводили один сеанс ТМС в лобной области (в возрасте от 22 до 30 лет, 26 ± 3 года). У 30 (от 18 до 59 лет, 30 ± 13 лет) регистрацию биопотенциалов проводили без стимуляции. Подробно результаты анализа биопотенциалов у здоровых испытуемых были описаны в работах [20, 23]. В настоящем исследовании основной акцент был сделан не на сравнение полученных данных с нормой, а на оценку динамических изменений, которые выявляли вне зависимости от схожести функциональных связей с таковыми в норме.

Дизайн исследования. Работа является частью большого исследования, в котором помимо оценки биопотенциалов в состоянии спокойного бодрствования покоя выявляли изменения активности мозга, связанные с восприятием простых тонов и реалистичных слуховых стимулов, таких как музыка и речь. Можно предположить, что изменения активности мозга во время прослушивания реалистичных стимулов будут касаться областей, вовлеченных в восприятие музыки и речи, в частности лобных, височных и теменных областей [24]. Необходимо отметить, что данная публикация ограничена анализом функциональных связей только в состоянии покоя. Однако полностью исключить влияние прослушивания слуховых стимулов, предположительно оказывающих влияние на функциональные сети,

вовлеченные в распознавание слуховых стимулов, нельзя.

Анализ данных. Предварительная обработка ЭЭГ включала визуальный анализ и удаление артефактов. К дальнейшему анализу принимали только безартефактные участки записи.

Для оценки функциональных связей были вычислены аналоги слухового ВП в ответ на каждый стимул. Эпоха усреднения составляла 100 мс предстимульного интервала и 600 мс после его подачи. Усреднение проводили *off-line*.

Трехминутную ЭЭГ без артефактов использовали для анализа вейвлет-синхронности в состоянии покоя до и после подачи стимулов. Для этого выбирали 30 случайных точек на ЭЭГ, на основе которых были построены псевдо-ВП. Вейвлет-синхронность была рассчитана с интервалами, включающими 100 до и 600 мс после выбранной точки, и была усреднена.

Вычисление вейвлет-связей проводили по алгоритму, реализованному в программе *Brain Connection* (Россия) [18]. Вейвлет-синхронность принимает значения от 0 до 1, где максимальная степень синхронизации, равная единице, соответствует двум сигналам с одинаковым поведением фаз.

Значения синхронности рассчитывали для всех пар электродов в диапазоне частот 1–15 Гц, который включает ритмы, информативные при прогнозе восстановления сознания [25]. Кроме того, фильтр низких частот 1 Гц убирает медленные колебания, которые связаны с движением глаз, а фильтр высоких частот 15 Гц позволяет отсеять высокочастотные мышечные колебания.

Дальнейшему статистическому анализу подвергали значения всех выявленных связей. Для статистического анализа применяли программу *Statistica 10*.

С учетом ограниченной выборки исследование рассматривали как пилотное, а статистический анализ носил разведочный характер. Зависимость значений вейвлет-синхронности от сохранности когнитивных функций внутри бессознательного состояния была выявлена в работе [26]. Предварительный анализ данных в настоящем исследовании показал увеличение вейвлет-синхронности по мере восстановления сознания от *UWS* к *MCS*. Причем у пациентов с *UWS* значения вейвлет-синхронности были ниже таковых в норме, тогда как у пациентов в *MCS* – выше. Важно, что отмеченная тенденция проявляется для всех пар отведений. В работе было сделано допущение, что вариации вейвлет-связи между отведениями могут рассматриваться как случайная величина. То есть от модели вида:

$$S = \mu_i + p_{k,j} + g_l + \varepsilon,$$

где μ_i — средний уровень вейвлет-синхронности, характерный для i -того состояния сознания, $p_{k,j}$ — среднее отклонение вейвлет-синхронности от среднечастотного уровня для пары отведений (k, j), g_i — индивидуальные отличия i -того пациента, ε — случайные отклонения, принятием допущения, что все слагаемые, кроме первого, могут рассматриваться, как случайные величины с нулевым математическим ожиданием и постоянной дисперсией, перешли к модели:

$$S = \mu_i + \varepsilon',$$

отнеся межиндивидуальные различия и различия между парами отведений к случайным. Этим искусственным приемом объем выборки значительно увеличили. Для анализа данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), позволяющий оценить изменения вейвлет-синхронности в зависимости от состояния (UWS и MCS) или проведения курса ТМС. Уровень значимости выбирали 5%, с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения.

Для оценки вейвлет-синхронности до и после курса ТМС в состоянии спокойного бодрствования использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ вейвлет-синхронности по всем возможным парам связей в состоянии покоя у пациентов с UWS и MCS выявил особенности, характерные для каждого состояния. Для пациентов с UWS характерны более низкие значения вейвлет-синхронности, чем для пациентов с MCS. Более того, для UWS значения вейвлет-синхронности ниже тех, что характерны для нормы, тогда как для MCS значения вейвлет-синхронности выше тех, которые в норме.

Изменения вейвлет-синхронности в состоянии покоя в зависимости от уровня сознания пациента (UWS, MCS) на основе дисперсионного анализа (ANOVA, $F(1,22091) = 173.75$, $p < 0.0001$) представлены на рис. 1.

Оценка значений вейвлет-синхронности выявила, что у пациентов с положительной динамикой и без выраженной клинической динамики характерны противоположные изменения вейвлет-синхронности под воздействием ТМС. Для пациентов с положительной динамикой отмечено повышение вейвлет-синхронности по сравнению с фоновыми записями после проведения лечебного курса ТМС (рис. 2, Б). Для пациентов без выраженной клинической динамики не выявлено значимых изменений вейвлет-синхронности после ТМС (рис. 2, А).

Для оценки изменений функциональных связей сравнили значения вейвлет-синхронности до

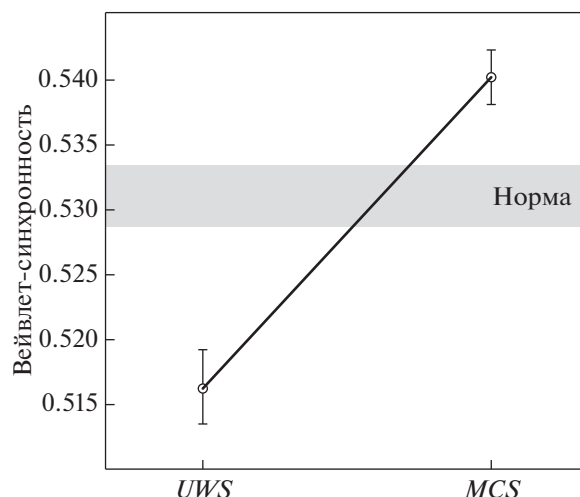


Рис. 1. Изменения усредненных по всем отведениям значений вейвлет-синхронности в состоянии покоя в зависимости от уровня сознания пациента (UWS, MCS) на основе дисперсионного анализа (ANOVA, $F(1,22091) = 173.75$, $p < 0.0001$).

UWS — состояние ареактивного бодрствования, MCS — состояние минимального сознания. Серым цветом обозначен уровень значений вейвлет-синхронности, характерный для здоровых испытуемых.

и после курса ТМС. Значимые отличия вейвлет-синхронности были выявлены только у пациентов с положительной динамикой. Причем выраженность изменений соответствовала степени положительных изменений. В табл. 2 приведены связи, которые изменяются после проведения ТМС у пациентов с положительной динамикой. Схематичное отображение данных вейвлет-связей приведено на рис. 3.

У пациентов с положительной динамикой отмечается изменение межполушарных связей в лобно-центрально-теменных и височных отведениях. В состоянии спокойного бодрствования после ТМС у пациентов с положительной динамикой наблюдались достоверно более высокие значения вейвлет-синхронности в префронтальных и теменных отведениях, с тенденцией к их нормализации. Можно предположить, что выявленные функциональные вейвлет-связи могут отражать активность лобно-теменных и слуховых функциональных сетей.

У пациентов без клинической динамики связи обладали достаточно высокой вариативностью как в покое, так и при прослушивании стимулов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Было продемонстрировано, что вейвлет-анализ может быть применен в качестве инструмента для разделения состояния ареактивного бодрствования и минимального сознания в тех случа-

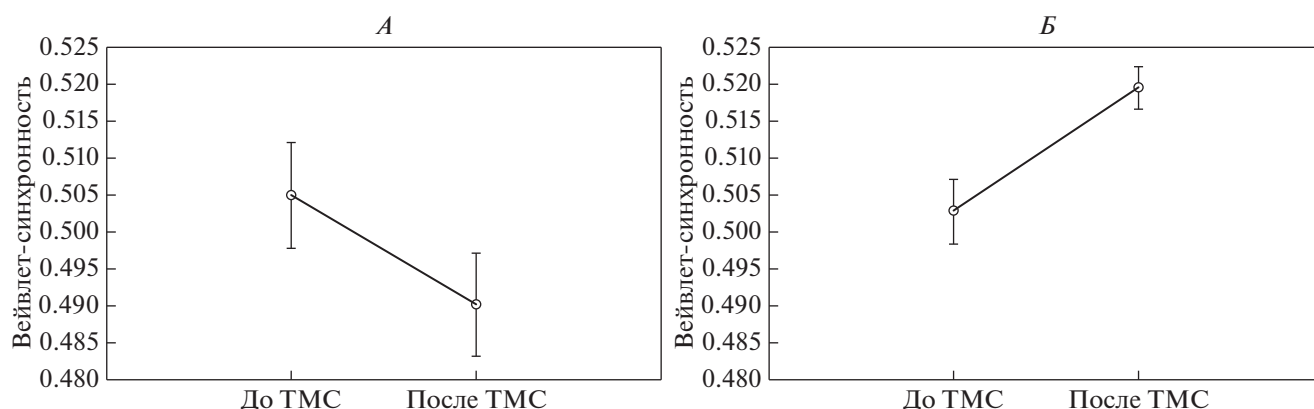


Рис. 2. Изменения усредненных по всем отведениям значений вейвлет-синхронности в состоянии спокойного бодрствования после курса ТМС.

A – группа пациентов без клинической динамики ($F(1,1950) = 8.2563, p < 0.0001$), *B* – группа пациентов с положительной клинической динамикой ($F(1,9622) = 39.505, p = 0.00001$).

ях, когда клиническая картина недостаточно выражена и требует подтверждения другими методами. В настоящем исследовании анализировали только состояние спокойного бодрствования. Кроме того, были оценены изменения биопотенциалов после применения лечебной ТМС. Показано, что выявленные для каждого состояния значения вейвлет-синхронности могут быть использованы для уточнения сохранности когнитивных функций. При этом вейвлет-анализ не дает возможность делать прогноз о перспективах восста-

новления сознания. В работе [26] были выявлены особенности вейвлет-синхронности при прослушивании реалистичных стимулов по сравнению со спокойным бодрствованием на меньшей группе пациентов. Полученные данные не позволяют говорить о связи выявленных особенностей функциональных связей с произвольными процессами. При этом необходимо отметить наличие функциональных связей между лобными, теменными и височными отделами, предположительно отражающими активацию лобно-теменной и слуховой нейронной сети, у пациентов с положительной клинической динамикой. Можно полагать, что для таких пациентов будет адекватным использование слуховых стимулов и речевых, в частности, для оценки сохранности их когнитивных функций.

Таблица 2. Значимые вейвлет-связи и значения *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок у пациентов с положительной динамикой до и после курса ТМС в состоянии спокойного бодрствования

Вейвлет-связь	<i>t</i> -критерий Стьюдента
F_3-F_4	$t(16) = -2.65732, p = 0.017$
F_4-CP_3	$t(16) = -2.43539, p = 0.027$
F_4-FT_7	$t(16) = -2.19991, p = 0.043$
FT_7-TP_7	$t(15) = 2.778341, p = 0.014$
$Fz-F_4$	$t(15) = -2.28481, p = 0.037$
P_3-P_4	$t(16) = -3.80625, p = 0.002$
P_3-TP_7	$t(16) = -2.76668, p = 0.014$
P_4-F_8	$t(16) = -3.71852, p = 0.002$
T_3-FT_7	$t(15) = 4.091762, p = 0.001$
T_3-T_4	$t(17) = 2.451084, p = 0.025$
T_3-TP_7	$t(17) = 3.715922, p = 0.002$
T_4-FCz	$t(8) = -3.97481, p = 0.005$
T_6-P_4	$t(16) = -2.12066, p = 0.049$

Примечание: приведены только те значения, которые имеют статистическую значимость. Схематическое представление таблицы представлено на рис. 2.

Выявленные изменения межполушарных функциональных связей предполагают способность переключения с одной функциональной сети на другую и взаимодействия между несколькими функциональными сетями при выполнении когнитивной деятельности, что характерно также для здоровых испытуемых. Лобно-теменные сети, как правило, представлены в обоих полушариях. Они состоят из нижней, средней лобной, нижней теменной извилин, предклинья. Считается, что они связаны с памятью, вниманием, речью [27]. Слуховая сеть включает в себя извилину Гешля, постцентральную и верхе-височную извилины, островковую долю. Все еще остается неясным, как происходит взаимодействие с языковыми функциями [27, 28].

Для пациентов с положительной динамикой в спокойном бодрствовании характерно установление связей в лобно-теменных областях обоих полушарий (рис. 3). После ТМС выявлено увеличение значений синхронности межполушарных

связей. Стоит отметить снижение значений вейвлет-связей между правой и левой височными областями после ТМС-терапии. Можно предположить, что пациенты после ТМС-терапии в спокойном бодрствовании меньше подвержены влиянию посторонних стимулов, и наблюдается более строгая фильтрация информации о внешнем мире.

Отмеченное увеличение значений лобно-теменных функциональных связей может быть использовано для выбора области стимуляции. В настоящем исследовании зона стимуляции была в лобной области (F_3 , F_4 , F_z). Можно предположить, что данная область оказалась оптимальной для пациентов с положительной клинической динамикой. В результате стимуляции были активированы сохраненные области и анатомические тракты, что позволило вовлечь в процесс восприятия информации целую нейронную сеть. Ранее было показано, что у пациентов с положительной динамикой при прослушивании песенных отрывков отмечались вейвлет-связи в лобных и теменных отделах, что также характерно и для здоровых испытуемых [26]. Полученные данные согласуются с исследованием об анатомических проводящих путях, задействованных при восприятии слуховой информации [29], а также с исследованием [30], описывающим проводящие пути между префронтальными и теменными областями. Также данные области являются ассоциативными зонами, ответственными за эмоциональный компонент анализируемой информации [31].

Появление межполушарных диагональных связей может отражать разные этапы переработки слуховой информации, что коррелирует с данными о связи длинных диагональных связей с осознанием информации и появлением произвольной когнитивной деятельности [32]. Можно предположить, что появление диагональных связей отражает активацию нескольких функциональных сетей, вовлекая в процесс переработки информации большее число корковых зон. Тем самым, предположительно, активируются произвольные процессы [33]. Отмеченные вейвлет-связи между височными и лобно-височными отделами могут отражать активацию областей, вовлеченными в процесс распознавания звуков и речи [34]. Хотя в настоящем исследовании акцент сделан на анализ состояния спокойного бодрствования, полностью исключить влияние окружающей обстановки нельзя. В частности, это касается наличия различных звуков, окружающих пациента, и речевых стимулов. Кроме того, у пациентов в рамках проводимых клинико-диагностических исследований проводилась регистрация биопотенциалов во время прослушивания простых тонов и реалистичных стимулов, таких как музыка и речь. Данные слуховые последовательности, хотя и являются диагностическими для записи биопотен-

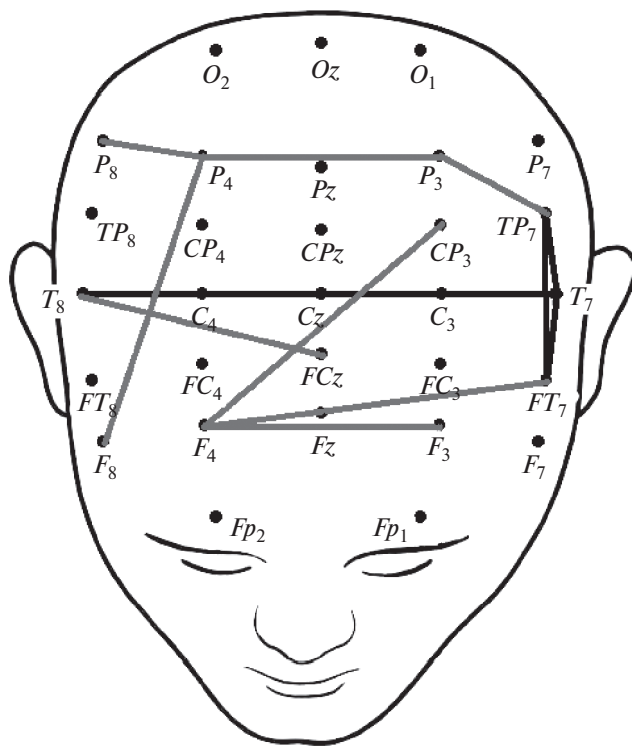


Рис. 3. Схематичное изображение вейвлет-связей у пациентов с ЧМТ, имеющих положительную клиническую динамику после ТМС в состоянии спокойного бодрствования. Светлые связи — имеют статистически большее значение вейвлет-синхронности после ТМС-терапии; темные — имеют большее значение до курса ТМС.

циалов, способны изменять активность мозга. Причем длительность данных изменений на настоящий момент не исследована. В рамках настоящего исследования полностью разделить эффекты от прослушивания музыкально-речевых стимулов и ТМС невозможно. Можно предполагать, что два вида неинвазивной стимуляции могут усиливать воздействие друг на друга. Однако данное положение требует дальнейшего подтверждения. Полученные данные коррелируют с работами, использующими методы нейровизуализации и отмечающими активацию левой лобно-височной и верхневисочной области при прослушивании речи [35].

В настоящем исследовании не анализировались вейвлет-связи в затылочных отведениях, ввиду невозможности отделить мышечный артефакт. Однако после ТМС отмечалось, что усиление значений вейвлет-синхронности может отражать активацию задней системы внимания [36].

У пациентов с положительной клинической динамикой было выявлено повышение значений вейвлет-связей после ТМС. Можно полагать, что стимуляция активировала нейронные сети, участвующие в поддержании ясного сознания [37].

Стоит отметить, что значения вейвлет-синхронности после ТМС были увеличены. Вероятно, низкий уровень синхронности (до ТМС) не позволяет установить стабильные функциональные связи, что препятствует восстановлению сознания и активации произвольных процессов. Можно полагать, что стимуляция способствует усилению нейрональной активности, повышению общего уровня активации и установлению большего количества различных функциональных связей, из которых выделяются вовлеченные в активность одной или нескольких нейрональных сетей, вовлеченных в текущую задачу. Данное положение подкрепляется клиническими данными. У пациентов с положительной динамикой было отмечено улучшение двигательной активности, появление фиксации взгляда и способности отслеживать движущиеся объекты. У пациентов с более высоким уровнем сознания отмечалось появление следования за инструкцией, выраженное с разной степенью устойчивости и, в отдельных случаях, попытки речи.

У пациентов без клинической динамики состояния изменений вейвлет-связей после ТМС выявлено не было. Кроме того, недостаточный объем выборки не позволил выявить зависимости отсутствия изменений от характера поражения или тяжести состояния пациентов. Кроме того, в работе была использована статистическая модель, предполагающая сильное сглаживание индивидуальной вариативности данных и выявляющая только сильно выраженные отличия (изменения) вейвлет-синхронности. Необходимо подчеркнуть, что такое “загрубление” модели оправдано лишь в качестве первого, разведочного этапа анализа, который необходим для дальнейшей корректировки методик стимуляции и ужесточения критериев отбора пациентов в исследование. По мере накопления данных и увеличения количества пациентов на разных стадиях восстановления сознания предполагается перейти к использованию *MANOVA*, что позволит рассматривать межиндивидуальные различия как самостоятельные факторы, а также учесть взаимодействие факторов. В настоящее время можно предполагать, что отсутствие эффекта было следствием недостаточно точного персонифицированного подбора параметров стимуляции, не позволившего в полной мере учесть индивидуальные особенности состояния и поражения мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены функциональные вейвлет-связи, характерные для синдрома ареактивного бодрствования и минимального сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Значения вейвлет-синхронности у пациентов с синдромом ареактивного бодрствования ниже по сравнению

с таковыми в норме, тогда как у пациентов с минимальным уровнем сознания — выше.

У пациентов с положительной клинической динамикой после ТМС отмечено появление межполушарных функциональных связей между лобными и теменными отделами. Выявлено повышение значений вейвлет-синхронности. Выявленные изменения вейвлет-связанности могут отражать активацию функциональных сетей мозга и их переклечение с одной на другую, что способствует повышению уровня сознания.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко (Москва) на базе которого было проведено исследование.

Информированное согласие. Учитывая, что пациенты находились без сознания, письменное информированное согласие на проведение исследования подписывали родственники пациента после разъяснения им потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа поддержана средствами государственного бюджета по госзадачу на 2019–2021 гг. (АААА-А17-117092040004-0).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Giaccino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D.* Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science // *Nature Reviews Neurology*. 2014. V. 10. № 2. P. 99.
2. *Vanhoose J., Hariz M.* Deep brain stimulation for disorders of consciousness: systematic review of cases and ethics // *Brain stimulation*. 2017. V. 10. № 6. P. 1013.
3. *Bruno M.A., Majerus S., Boly M. et al.* Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients // *J. Neurol.* 2012. V. 259. № 6. P. 1087.
4. *Naccache L.* Minimally conscious state or cortically mediated state? // *Brain*. 2018. V. 141. № 4. P. 949.
5. *Demirtas-Tatlidede A., Vahabzadeh-Hagh A.M., Bernabeu M. et al.* Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury // *J. Head Trauma Rehabilitation*. 2012. V. 27. № 4. P. 274.
6. *Oliveira F.T.P., Diedrichsen J., Verstynen T. et al.* Transcranial magnetic stimulation of posterior parietal cortex affects decisions of hand choice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 41. P. 17751.
7. *Monti M., Schnakers C., Korb A. et al.* Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness

- ness after severe brain injury: a first-in-man report // *Brain Stimul.* 2016. V. 9. № 6. P. 940.
8. *Magee W.L., Tillmann B., Perrin F., Schnakers C.* Music and disorders of consciousness: Emerging research, practice and theory // *Front. Psychol.* 2016. V. 7. P. 1273.
 9. *Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V.M., Hyde J.S.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI // *Magn. Reson. Med.* 1995. V. 34. № 4. P. 537.
 10. *Coquelet N., De Tiege X., Destoky F. et al.* Comparing MEG and high-density EEG for intrinsic functional connectivity mapping // *NeuroImage.* 2020. V. 210. P. 116556.
 11. *Siems M., Pape A.A., Hipp J.F., Siegel M.* Measuring the cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity with EEG and MEG // *NeuroImage.* 2016. V. 129. P. 345.
 12. *Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L. et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. V. 106. № 31. P. 13040.
 13. *Greicius M.* Resting-state functional MRI: a novel tool for understanding brain networks in neuropsychiatric disorders // *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry.* Academic Press, 2016. P. 247.
 14. *Kliemann D., Adolphs R., Tysza J.M. et al.* Intrinsic functional connectivity of the brain in adults with a single cerebral hemisphere // *Cell Reports.* 2019. V. 29. № 8. P. 2398.
 15. *Zoppis I., Corchs S., Chioma G. et al.* Corrigendum: Computational Methods for resting-state EEG of patients with disorders of consciousness // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 1323.
 16. *Chennu S., Annen J., Wannez S. et al.* Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness // *Brain.* 2017. V. 140. № 8. P. 2120.
 17. *Wang B., Zhang M., Bu L. et al.* Posture-related changes in brain functional connectivity as assessed by wavelet phase coherence of NIRS signals in elderly subjects // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 312. P. 238.
 18. *Романов А.С., Шарова Е.В., Кузнецова О.А. и др.* Возможности метода вейвлет-синхронизации в оценке длиннотентных компонентов акустического вызванного потенциала здорового человека // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2011. Т. 61. № 1. С. 112.
Romanov A., Sharova E., Kuznetsova O. et al. [Possibility of wavelet synchronization methods for estimation of spatial distribution of components of auditory evoked potentials in healthy subjects] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2011. V. 61. № 1. P. 112.
 19. *Копачка М.М., Шарова Е.В., Александрова Е.В. и др.* В поисках эффективного алгоритма ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в нейрореабилитации после тяжелой черепно-мозговой травмы // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2019. Т. 83. № 6. С. 111.
 20. *Копачка М.М., Шарова Е.В., Трошина Е.М. и др.* Асимметрии длиннотентных компонентов слухового вызванного потенциала на фоне рТМС у здоровых испытуемых и пациентов с посттравматическим угнетением сознания // *Асимметрия.* 2015. Т. 9. № 2. С. 18.
Kopachka M.M., Sharova E.V., Troshina E.M. et al. [Asymmetries of long-latent components of auditory evoked potential on the background of rTMS in healthy subjects and patients with post-traumatic depression of consciousness] // *Asimmetriya.* 2015. V. 9. № 2. P. 18.
 21. *Доброхотова Т.А., Поманов А.А., Зайцев О.С., Лухтерман Л.Б.* Обратимые посткоматозные бессознательные состояния // *Социальная и клиническая психиатрия.* 1996. Т. 2. С. 26.
 22. *Wannez S., Heine L., Thonnard M. et al.* The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness // *Ann. Neurol.* 2017. V. 81. № 6. P. 883.
 23. *Окнина Л.Б., Купцова С.В., Романов А.С. и др.* Сравнительный анализ изменений коротких отрезков ЭЭГ при восприятии музыки на основе методов вызванной синхронизации, десинхронизации и вейвлет-синхронности // *Физиология человека.* 2012. Т. 38. № 4. С. 348.
Oknina L.B., Kuptsova S.V., Romanov A.S. et al. Comparative analysis of changes in short EEG segments during music perception based on event-related synchronization/desynchronization and wavelet synchronicity // *Human Physiology.* 2012. V. 38. № 4. P. 348.
 24. *Rosenthal M.A.* Hemispheric asymmetry in the hierarchical perception of music and speech // *Psychol. Bull.* 2016. V. 142. № 11. P. 1165.
 25. *Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. и др.* фМРТ-ЭЭГ исследование реакций мозга здорового человека на функциональные нагрузки // *Физиология человека.* 2009. Т. 35. № 3. С. 20.
Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V. et al. fMRI-EEG study of healthy human brain responses to functional loads // *Human Physiology.* 2009. V. 35. № 3. P. 274.
 26. *Oknina L.B., Zigantovich A.S., Zaitsev O.S.* Could the wavelet synchrony of resting-state EEG discriminate between vegetative state and akinetic mutism in patients with severe brain injury // *J. Neurol. Stroke.* 2018. V. 8. № 3. P. 174.
 27. *Rosazza C., Minati L.* Resting-state brain networks: literature review and clinical applications // *Neurol. Sci.* 2011. V. 32. № 5. P. 773.
 28. *Turken U., Dronkers N.F.* The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses // *Front. Syst. Neurosci.* 2011. V. 5. P. 1.
 29. *Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al.* Detecting awareness in the vegetative state // *Science.* 2006. V. 313. № 5792. P. 1402.
 30. *Oechslin M.S., Meyer M., Jäncke L.* Absolute pitch—Functional evidence of speech-relevant auditory acuity // *Cereb. Cortex.* 2010. V. 20. № 2. P. 447.
 31. *Juslin P.N., Västfjäll D.* Emotional responses to music: The need to consider underlying mechanisms // *Behav. Brain Sci.* 2008. V. 31. № 5. P. 559.
 32. *Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Добронравова И.С.* Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии // *Журн. высш.*

- нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2003. Т. 53. № 4. С. 391.
33. *Иваницкий А.М.* Синтез информации в ключевых отделах коры как основа субъективных переживаний // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 209.
 34. *Sachs M.E., Ellis R.J., Schlaug G., Loui P.* Brain connectivity reflects human aesthetic responses to music // Soc. Cogn. Affect Neur. 2016. V. 11. № 6. P. 884.
 35. *Huang W.J., Chen W.W., Zhang X.* The neurophysiology of P 300 — an integrated review // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. V. 19. № 8. P. 1480.
 36. *Posner M.I.* Orienting of attention: Then and now // Q. J. Exp. Psychol. 2016. V. 69. № 10. P. 1864.
 37. *Rizkallah J., Annen J., Modolo J. et al.* Decreased integration of EEG source-space networks in disorders of consciousness // NeuroImage Clin. 2019. V. 23. P. 101841.

Functional Wavelet-Connectivity in Resting State Reflects Consciousness Recovery in Patients with Severe Traumatic Brain Injury

A. S. Zigmantovich^{a, *}, L. B. Oknina^a, M. M. Kopachka^b, E. L. Masherov^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: alexzig@ihna.ru*

In recent years the number of patients with long-term unconscious state due to brain injury is increasing. An accurate assessment of cognitive functions preservation and prospects for their recovery is very important for correct treatment strategy, rehabilitation measures, especially when it is difficult to clinically assess the degree of cognitive functions preservation. The current paper analyzes the biopotentials of 24 unconscious patients with brain injury. The group included patients with an unresponsive wakefulness syndrome and in a minimally conscious state. TMS therapy was performed on 15 patients. The study has revealed the features of functional connectivity, the values of wavelet-synchrony in resting state and while listening to realistic stimuli (songs) for each traumatic state. It has been found that the appearance of interhemispheric and diagonal functional connections in the prefrontal and occipital brain areas is a favorable prognostic sign for further consciousness recovery.

Keywords: wavelet-synchrony, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, severe brain injury.

УДК 612.821

ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРНОЙ СТРУКТУРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК 6–7 ЛЕТ

© 2021 г. И. А. Криволапчук¹, *, М. Б. Чернова¹

¹ФГБНУ Институт возрастной физиологии РАО, Москва, Россия

*E-mail: i.krivolapchuk@mail.ru

Поступила в редакцию 10.02.2020 г.

После доработки 14.03.2020 г.

Принята к публикации 15.08.2020 г.

Цель исследования – выявить факторную структуру функционального состояния (ФС) организма мальчиков и девочек 6–7 лет и определить информативные показатели для его оценки. Обследование проводили в состоянии покоя, а также при выполнении тестовых когнитивных заданий с комфортной и максимальной скоростью. Моделью информационной нагрузки служила работа с фигурными таблицами. Изучение ФС осуществлялось на основе использования комплекса физиологических, психологических и поведенческих показателей. Для выявления структуры ФС и информативных показателей его оценки применяли факторный анализ – метод главных компонент. В ходе исследования выявлены шесть основных факторов, определяющих структуру ФС организма детей 6–7 лет: вегетативная регуляция физиологических функций; эффективность когнитивной деятельности; физическая работоспособность; гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности; неспецифическая устойчивость организма; эмоциональный статус. Данные факторы рассматриваются как специфические аспекты ФС, характеризующие активность различных функциональных систем, слаженно взаимодействующих в целях достижения полезных для организма приспособительных результатов. Они иерархически связаны с ФС организма, как системой более высокого уровня. Результаты сопоставления факторных структур комплекса анализируемых показателей у мальчиков и девочек дают основание полагать, что имеются стабильные группы взаимосвязанных переменных, характеризующие устойчивые компоненты ФС организма, вносящие значимый вклад в его формирование у детей разного пола. Состав выделенных факторов у мальчиков и девочек 6–7 лет совпадает на 85% и более. Установлено, что на фоне выявленной общности структуры ФС организма у мальчиков и девочек 6–7 лет по-разному распределены вклады данных факторов в обобщенную дисперсию выборки. Различия касаются и состава психофизиологических показателей, интегрированных в отдельные факторы, и их весовых коэффициентов. С учетом данного обстоятельства определены наиболее информативные показатели и разработаны сопоставительные нормы, пригодные для экспресс-оценки ФС мальчиков и девочек рассматриваемой возрастной группы.

Ключевые слова: функциональное состояние, структура, факторы, информативные показатели, возрастные особенности, половой диморфизм.

DOI: 10.31857/S0131164621010070

Функциональное состояние (ФС) отражает общие закономерности жизнедеятельности целостного организма в его сложнейших взаимодействиях со средой обитания. Согласно современным представлениям, для раскрытия содержания понятия ФС как интегральной характеристики организма целесообразно использовать ключевые принципы системного подхода [1, 2]. Описывая ФС как систему, в качестве элементарных структур выделяют функции и процессы физиологического, психологического и поведенческого уровней [3–7]. На основе взаимодействия этих звеньев многоуровневой системы формируется

ФС для достижения полезного приспособительного результата.

В настоящее время имеются практически неограниченные возможности сбора информации о динамике большого числа физиологических, психологических и поведенческих показателей ФС. Однако использование широкого перечня количественных значений этих параметров, без определения роли каждого отдельного показателя в рамках общего системного ответа организма, может вносить лишь путаницу в оценку ФС, в связи с тем, что неизбежно будет содержать данные о разнонаправленности и неоднородности сдвигов используемых переменных и многознач-

ности отмечаемых изменений [8]. Мозаичная картина степени выраженности и направленности сдвигов отдельных функций и процессов является важнейшим признаком любого ФС. Это обстоятельство требует определения характера взаимоотношений между отдельными элементами интегрального комплекса показателей ФС организма [3]. Понимание роли каждого показателя в целостной ответной реакции организма и его взаимосвязи с другими показателями предоставляет возможность не только количественной, но и качественной оценки ФС и позволяет прогнозировать его развитие в целях достижения полезного для организма приспособительного результата.

ФС как саморегулирующаяся система обладает определенной структурой, которая характеризует устойчивые взаимосвязи и отношения, относительно неизменные при различных его преобразованиях [9, 10]. Важная роль связей и отношений отдельных компонентов ФС приводит к тому, что изучение его структуры выступает в качестве одной из основных задач при решении целого ряда научных проблем [8]. Для этого, как правило, используются методы многомерной статистики, позволяющие свести обширный ряд переменных к сравнительно малому числу относительно независимых факторов. Одним из таких методов является факторный анализ, дающий возможность находить структуру ФС и вскрывать внутренние механизмы его формирования, а также определять то, какие качественно новые свойства приобрела система, установив ту или иную взаимосвязь и, наоборот, какие — утратила [8, 11–13].

Определение особенностей ФС организма, выявление факторов, характеризующих его структуру и специфику организации у детей разного возраста и пола, является одной из важных задач физиологии развития. Ранее была показана общность факторной структуры ФС у детей нескольких возрастных групп, проявляющаяся на фоне нелинейности и гетерохронности процессов роста и развития [14–16]. Вместе с тем структура ФС детей 6–7 лет в рассматриваемом контексте не исследовалась, ее возрастные и половые особенности не анализировались.

Цель исследования — выявить факторную структуру функционального состояния мальчиков и девочек 6–7 лет и определить информативные показатели для его оценки.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие практически здоровые мальчики ($n = 110$) и девочки ($n = 118$) 6–7 лет. Испытуемые не имели каких-либо противопоказаний для выполнения тестовых нагрузок,

не употребляли лекарств и продуктов, содержащих кофеин.

Обследование осуществляли в состоянии покоя, а также при выполнении тестовых когнитивных заданий с комфортной (автотемп) и предельно высокой (максимальный темп) скоростью. Анализировали взаимосвязи более 40 различных показателей ФС. Некоторые из этих показателей регистрировали в двух или трех экспериментальных ситуациях.

Моделью информационной нагрузки служила работа с фигурными таблицами. Перед выполнением первого задания испытуемым сообщали, что они должны работать в удобном для себя темпе, а перед реализацией второго — вводилась инструкция, содержащая требование — безошибочно работать с максимально возможной скоростью. В качестве “наказания” применяли порицающие замечания и сильный звук. Задание состояло в зрительном поиске и идентификации нескольких целевых раздражителей, которые с одинаковой вероятностью встречались по всей таблице. Предварительно детям давали инструкцию, просматривая внимательно все фигурки, отыскивать среди них треугольник, кружочек и флажок. Предлагали поставить в треугольнике черточку (минус), в кружочке — крестик (плюс), во флажке — точку. По результатам выполнения задания определяли количество просмотренных знаков (A) и рассчитывали коэффициент продуктивности (Q).

Умственную работоспособность оценивали не только в условиях лаборатории, но и непосредственно в условиях детского дошкольного учреждения до ($A_{до}$, $Q_{до}$) и после ($A_{после}$, $Q_{после}$) занятий, в один и тот же день недели (среду) по традиционной методике. Более подробно технология моделирования информационной нагрузки, описана в предыдущих работах [14–16].

Регистрацию ω -потенциала (ОП), характеризующего ФС ЦНС [7], осуществляли с поверхности кожи головы с использованием портативной установки для исследования сверхмедленных физиологических процессов головного мозга. Метод омега-метрии предусматривает регистрацию ω -потенциала (частотная полоса от 0 до 0.05 Гц) с параллельной регистрацией сверхмедленных колебаний потенциалов (частотная полоса от 0.05 до 0.5 Гц) в покое и при функциональных нагрузках [7].

Анализ вариабельности сердечного ритма в состоянии покоя и при тестовых когнитивных нагрузках использовали для оценки степени напряженности регуляторных систем [17]. Измерение ЭКГ-сигнала производили в положении сидя во II стандартном отведении. Реализацию метода осуществляли при помощи автоматизированного комплекса на базе персонального компьютера. Определяли моду (Mo), амплитуду моды (AMo),

разброс кардиоинтервалов ($MxDMn$), средне-квадратическое отклонение ($SDNN$), стресс-индекс (SI). По 6-секундным отрезкам записи рассчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Систолическое (СД) и диастолическое (ДД) давление крови регистрировали в соответствии с рекомендациями *Society for Psychophysical Research* [18]. Применяли механический тонометр и адекватную возрасту детскую манжету. Рассчитывали среднее давление (САД), двойное произведение (ДП), вегетативный индекс Кердо (ВИК).

Эффективность деятельности оценивали на основе расчета следующих показателей: $Q/ЧСС$, Q/SI , $Q/ДП$, $A/ЧСС$, A/SI , $A/ДП$ [14].

В процессе исследования использовали комплекс тестов, позволяющий оценить состояние механизмов энергообеспечения мышечной деятельности и мышечную работоспособность. Определяли интенсивность накопления пульсового долга (ИНПД), мощность нагрузки при пульсе 170 уд./мин ($PWC170$), максимальное потребление кислорода (МПК), ватт-пульс (ВтП), максимальную силу (МС) и время работы (t_2 Вт/кг, t_4 Вт/кг) при выполнении “до отказа” нагрузок большой (2 Вт/кг) и субмаксимальной (4 Вт/кг) мощности [19]. На основе уравнения *Muller* находили также величины мощности нагрузок, максимальное время реализации которых составляло 1 ($I1$), 40 ($I40$), 240 ($I240$), 900 с ($I900$), коэффициенты, отражающие емкость аэробного (b) и соотношение возможностей аэробного и анаэробно-гликолитического источников (a) [19].

Батарея контрольных упражнений включала показатели, характеризующие развитие основных физических качеств: бег 20 м с хода; прыжок в длину с места; челночный бег 4×9 м; шестиминутный бег; поднимание туловища из положения “лежа на спине” за 1 мин; наклон вперед. По результатам тестирования рассчитывали общую оценку физической подготовленности (ОФП).

Для определения эмоционального состояния и личностных особенностей детей использовали методики психодиагностики. На основе проективной методики Р. Тэммл “Выбери нужное лицо” определяли индекс тревожности (ИТ), анкеты для родителей Л. Костиной – “личностную” тревожность (ЛТ), восьми цветового теста М. Люшера – ситуативную тревожность (СТ) [20], методики “Цветопись” А.Н. Лутошкина – эмоциональное состояние (ЭС) [21]. Эмоциональное состояние оценивали до ($ЭС_{до}$) и после ($ЭС_{после}$) занятий в среду. Работу проводили в группах и индивидуально.

Изучение заболеваемости осуществляли на основе анализа содержания медицинских справок и записей в индивидуальных медицинских картах. Использовали показатели, характеризующие острую заболеваемость детей: количество заболе-

ваний (КЗ); количество дней временной нетрудоспособности по болезни (КДБ); показатель средней продолжительности одного случая заболеваемости (ПОЗ).

Для выявления структуры ФС и информативных показателей его оценки применяли факторный анализ – метод главных компонент с последующим вращением референтных осей по Варимакс-критерию. Возможность проведения факторного анализа оценивали с помощью критерия Кайзера–Мейера–Олкина (КМО). Выборка рассматривалась как приемлемая, если величина этого критерия превышала 0.5.

Описанную выше методику исследования использовали для изучения факторной структуры ФС детей 5–6 [14], 9–10 [16] и 13–14 лет [15]. Благодаря этому существует возможность сопоставления результатов настоящего исследования с данными, полученными ранее на других возрастных группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обработка эмпирического материала показала, что для собранных данных величина КМО у девочек и мальчиков превышала 0.63 и 0.71 соответственно. Эта информация подтверждает целесообразность применения факторного анализа.

Использование факторного анализа позволило выделить шесть относительно независимых факторов ФС мальчиков и девочек 6–7 лет. Вклад этих факторов в общую дисперсию выборки превышал 69%.

В фактор “Вегетативная регуляция физиологических функций” у девочек вошли 34, а у мальчиков – 31 переменная, причем 29 из них совпали (рис. 1, 2, табл. 1). С данным фактором в условиях покоя и при тестовых когнитивных нагрузках как у мальчиков, так и у девочек положительно коррелировали величины ОП, ЧСС, AMo , SI , СД, ДД, САД, ДП и ВИК и отрицательно – $SDNN$, Mo , $MxDMn$. Наибольшие весовые нагрузки по данному фактору у девочек имели $ДП_0$ ($r = 0.87$), $MxDMn_2$ ($r = -0.85$), Mo_1 ($r = -0.84$) (табл. 1), а у мальчиков – Mo_1 ($r = -0.86$), $ЧСС_1$ ($r = 0.85$), $ДП_2$ ($r = 0.85$) (табл. 1).

В фактор “Эффективность когнитивной деятельности” со значимыми нагрузками у девочек выделились 23 переменные, характеризующие результативность реализации тестовых заданий и умственную работоспособность в динамике учебного дня (рис. 1, 2, табл. 2), а у мальчиков – 22 по-

Необходимо отметить, что у детей разного пола, в структуре рассматриваемого фактора, 22 показателя были идентичными. У девочек и мальчиков с этим фактором положительно коррелировали величины A , Q , $A/ДП$, $A/ЧСС$, A/SI , $Q/ЧСС$,

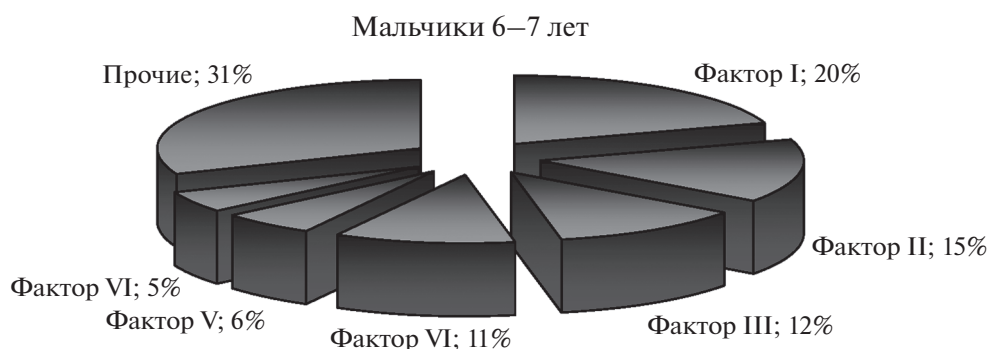


Рис. 1. Структура функционального состояния мальчиков.

Фактор I – “Веgetативная регуляция физиологических функций”; Фактор II – “Эффективность когнитивной деятельности”; Фактор III – “Гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности”; Фактор IV – “Физическая работоспособность и двигательная подготовленность”; Фактор V – “Неспецифическая устойчивость организма”; Фактор VI – “Эмоциональный статус”.

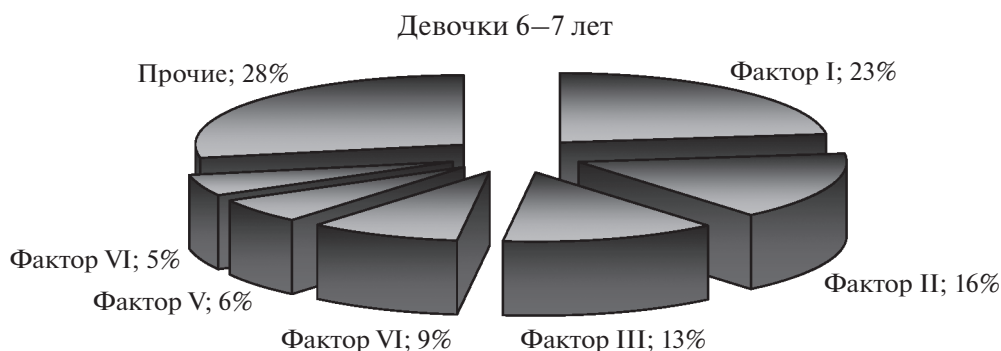


Рис. 2. Структура функционального состояния девочек.

Фактор I – “Веgetативная регуляция физиологических функций”; Фактор II – “Эффективность когнитивной деятельности”; Фактор III – “Физическая работоспособность и двигательная подготовленность”; Фактор IV – “Гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности”; Фактор V – “Эмоциональный статус”; Фактор VI – “Неспецифическая устойчивость организма”.

$Q/ДП$, $Q/СИ$, полученные в рассматриваемых экспериментальных ситуациях, а также A , Q и ЭС, зарегистрированные до и после занятий в условиях детского дошкольного учреждения. Наиболее сильную статистическую взаимосвязь с данным фактором у девочек имели A_1 ($r = 0.85$), $A_1/ЧСС_1$ ($r = 0.84$), $A_1/ДП_1$ ($r = 0.84$), а у мальчиков – $A_1/ЧСС_1$ ($r = 0.83$), A_1 ($r = 0.81$), $Q_1/ЧСС_1$ ($r = 0.79$).

Фактор “Гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности” у девочек объединил 13 показателей центральной гемодинамики, зарегистрированных в состоянии спокойного бодрствования и в условиях тестовых когнитивных нагрузок, а у мальчиков – 16 аналогичных показателей (рис. 1, 2, табл. 2).

Необходимо отметить, что у детей разного пола в структуре данного фактора совпадали 13 переменных. Обнаружена сильная положительная статистическая взаимосвязь с данным фактором показателей СД, ДД, САД, ДП и отрицательная –

ВИК в рассматриваемых экспериментальных ситуациях. Максимальными значениями факторных коэффициентов у девочек характеризовались $ДД_1$ ($r = 0.91$), $ДД_0$ ($r = 0.85$), $САД_2$ ($r = 0.85$), а у мальчиков – $ДД_1$ ($r = 0.90$), $САД_1$ ($r = 0.88$), $ДД_0$ ($r = 0.88$).

Фактор “Физическая работоспособность” у девочек включал в свой состав 21, а у мальчиков – 18 показателей (рис. 1, 2, табл. 3). У девочек и мальчиков в структуре рассматриваемого фактора совпадали 17 переменных. С данным фактором положительно коррелировали величины МПК, RWC_{170} , t_4 Вт/кг, t_2 Вт/кг, коэффициенты “ a ” и “ b ” уравнения Мюллера, W_{40} , W_{240} , W_{900} , бег 6 мин, прыжок, станова́я динамометрия, ОФП и отрицательно – $ИНПД_2$ Вт/кг, $ИНПД_4$ Вт/кг, бег 20 м. Наибольшие весовые нагрузки по данному фактору у девочек имели W_{240} ($r = 0.90$), $ИНПД_2$ Вт/кг ($r = -0.87$), W_{900} ($r = 0.86$), а у мальчиков – W_{240}

Таблица 1. Факторная структура ФС мальчиков и девочек 6–7 лет (фактор “Вегетативная регуляция физиологических функций”)

Фактор “Вегетативная регуляция физиологических функций”			
девочки		мальчики	
показатель	ФН	показатель	ФН
ОП ₀ , мВ	0.49		
ОП ₁ , мВ	0.41	ОП ₁ , мВ	0.38
ОП ₂ , мВ	0.39	ОП ₂ , мВ	0.33
<i>MxDMn</i> ₀ , с	–0.72	<i>MxDMn</i> ₀ , с	–0.76
<i>MxDMn</i> ₁ , с	–0.76	<i>MxDMn</i> ₁ , с	–0.70
<i>MxDMn</i> ₂ , с	–0.85	<i>MxDMn</i> ₂ , с	–0.75
<i>Mo</i> ₀ , с	–0.83	<i>Mo</i> ₀ , с	–0.81
<i>Mo</i> ₁ , с	–0.84	<i>Mo</i> ₁ , с	–0.86
<i>Mo</i> ₂ , с	–0.79	<i>Mo</i> ₂ , с	–0.80
<i>AMo</i> ₀ , %	0.48	<i>AMo</i> ₀ , %	0.43
<i>AMo</i> ₁ , %	0.52	<i>AMo</i> ₁ , %	0.47
<i>AMo</i> ₂ , %	0.47	<i>AMo</i> ₂ , %	0.49
<i>SI</i> ₀ , отн. ед.	0.39	<i>SI</i> ₀ , отн. ед.	0.36
<i>SI</i> ₁ , отн. ед.	0.41	<i>SI</i> ₁ , отн. ед.	0.45
<i>SI</i> ₂ , отн. ед.	0.54	<i>SI</i> ₂ , отн. ед.	0.49
<i>SDNN</i> ₀ , мс	–0.37		
<i>SDNN</i> ₁ , мс	–0.41	<i>SDNN</i> ₁ , мс	–0.44
<i>SDNN</i> ₂ , мс	–0.39		
ЧСС ₀ уд./мин	0.73	ЧСС ₀ уд./мин	0.73
ЧСС ₁ уд./мин	0.82	ЧСС ₁ уд./мин	0.85
ЧСС ₂ уд./мин	0.78	ЧСС ₂ уд./мин	0.78
СД ₀ , мм рт. ст.	0.74	СД ₀ , мм рт. ст.	0.71
СД ₁ , мм рт. ст.	0.61	СД ₁ , мм рт. ст.	0.61
СД ₂ , мм рт. ст.	0.65	СД ₂ , мм рт. ст.	0.60
ДД ₀ , мм рт. ст.	0.51		
ДД ₁ , мм рт. ст.	0.43	ДД ₁ , мм рт. ст.	0.42
САД ₀ , мм рт. ст.	0.41	САД ₀ , мм рт. ст.	0.42
САД ₁ , мм рт. ст.	0.42	САД ₁ , мм рт. ст.	0.34
ДП ₀ , отн. ед.	0.87	ДП ₀ , отн. ед.	0.84
ДП ₁ , отн. ед.	0.82		
ДП ₂ , отн. ед.	0.82	ДП ₂ , отн. ед.	0.85
ВИК ₀ , отн. ед.	0.41	ВИК ₀ , отн. ед.	0.39
ВИК ₁ , отн. ед.	0.43	ВИК ₁ , отн. ед.	0.65
ВИК ₂ , отн. ед.	0.43	ВИК ₂ , отн. ед.	0.51
		<i>A</i> ₁ / <i>SI</i> ₁ , отн. ед.	–0.47
		<i>Q</i> ₁ / <i>SI</i> ₁ , отн. ед.	–0.42

Примечание: ФН – факторная нагрузка. Расшифровку аббревиатур см. в разделе “Методика”.

Таблица 2. Факторная структура ФС мальчиков и девочек 6–7 лет (факторы “Эффективность когнитивной деятельности” и “Гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности”)

Фактор “Эффективность когнитивной деятельности”			
девочки		мальчики	
показатель	ФН	показатель	ФН
A_1 , кол-во знаков	0.85	A_1 , кол-во знаков	0.81
A_2 , кол-во знаков	0.83	A_2 , кол-во знаков	0.77
Q_1 , отн. ед.	0.71	Q_1 , отн. ед.	0.74
Q_2 , отн. ед.	0.70	Q_2 , отн. ед.	0.73
ОП ₀ , мВ	0.46	ОП ₀ , мВ	0.40
$A_1/ЧСС_1$, отн. ед.	0.84	$A_1/ЧСС_1$, отн. ед.	0.83
$A_1/ДП_1$, отн. ед.	0.84	$A_1/ДП_1$, отн. ед.	0.77
A_1/SI_1 , отн. ед.	0.52	A_1/SI_1 , отн. ед.	0.43
$A_2/ЧСС_2$, отн. ед.	0.75	$A_2/ЧСС_2$, отн. ед.	0.77
$A_2/ДП_2$, отн. ед.	0.73	$A_2/ДП_2$, отн. ед.	0.72
A_2/SI_2 , отн. ед.	0.42	A_2/SI_2 , отн. ед.	0.46
$Q_1/ЧСС_1$, отн. ед.	0.73	$Q_1/ЧСС_1$, отн. ед.	0.79
$Q_1/ДП_1$, отн. ед.	0.74	$Q_1/ДП_1$, отн. ед.	0.72
Q_1/SI_1 , отн. ед.	0.47	Q_1/SI_1 , отн. ед.	0.41
$Q_2/ЧСС_2$, отн. ед.	0.78	$Q_2/ЧСС_2$, отн. ед.	0.75
$Q_2/ДП_2$, отн. ед.	0.65	$Q_2/ДП_2$, отн. ед.	0.72
Q_2/SI_2 , отн. ед.	0.39	Q_2/SI_2 , отн. ед.	0.48
$A_{до}$, знаков	0.55	$A_{до}$, знаков	0.61
$A_{после}$, знаков	0.61	$A_{после}$, знаков	0.58
$Q_{до}$, отн. ед.	0.50	$Q_{до}$, отн. ед.	0.54
$Q_{после}$, отн. ед.	0.49	$Q_{после}$, отн. ед.	0.51
ЭС _{до} , отн. ед.	0.44	ЭС _{до} , отн. ед.	0.45
ЭС _{после} , отн. ед.	0.42		
Фактор “Гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности”			
девочки		мальчики	
показатель	ФН	показатель	ФН
СД ₀ , мм рт. ст.	0.46	СД ₀ , мм рт. ст.	0.61
СД ₁ , мм рт. ст.	0.37	СД ₁ , мм рт. ст.	0.58
СД ₂ , мм рт. ст.	0.82	СД ₂ , мм рт. ст.	0.79
ДД ₀ , мм рт. ст.	0.85	ДД ₀ , мм рт. ст.	0.88
ДД ₁ , мм рт. ст.	0.91	ДД ₁ , мм рт. ст.	0.90
ДД ₂ , мм рт. ст.	0.82	ДД ₂ , мм рт. ст.	0.85
САД ₀ , мм рт. ст.	0.81	САД ₀ , мм рт. ст.	0.76
САД ₁ , мм рт. ст.	0.79	САД ₁ , мм рт. ст.	0.88
САД ₂ , мм рт. ст.	0.85	САД ₂ , мм рт. ст.	0.82
ВИК ₀ , отн. ед.	–0.70	ВИК ₀ , отн. ед.	–0.82
ВИК ₁ , отн. ед.	–0.75	ВИК ₁ , отн. ед.	–0.79
ВИК ₂ , отн. ед.	–0.69	ВИК ₂ , отн. ед.	–0.76
ДП ₀ , отн. ед.	0.43	ДП ₀ , отн. ед.	0.59
		ДП ₁ , отн. ед.	0.44
		ДП ₂ , отн. ед.	0.47
		SI ₀ , отн. ед.	–0.41

Примечание: обозначения см. табл. 1.

($r = 0.89$), ИНПД_{2 Вт/кг} ($r = -0.84$), коэффициент “b” ($r = 0.81$).

Фактор “Неспецифическая устойчивость организма” у девочек включал в свой состав 5 переменных, отражающих острую заболеваемость и физическую работоспособность, а у мальчиков — 6 аналогичных показателей (рис. 1, 2, табл. 3). Отрицательные факторные нагрузки в нем имели КЗ, КДБ, ПОЗ, а положительные — t_2 , бег 6 мин и ОФП (у девочек). Наибольшие весовые коэффициенты имели в нем у девочек и мальчиков такие переменные как КДБ ($r = -0.75$ и $r = -0.85$), КЗ ($r = -0.72$ и $r = -0.81$), ПОЗ ($r = -0.69$ и $r = -0.73$). Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере повышения уровня физической работоспособности происходит снижение острой заболеваемости детей. Рассматриваемые показатели заболеваемости характеризуются отрицательной статистической взаимосвязью, прежде всего, с аэробными возможностями организма и общей выносливостью. Направление этих связей дает основание считать, что дети, имеющие хорошую аэробную работоспособность и высокую общую выносливость, как правило, отличаются меньшей острой респираторно-вирусной заболеваемостью.

Фактор “Эмоциональный статус” объединил показатели, характеризующие склонность ребенка к проявлению беспокойства, его настроение в динамике учебного дня, а также вегетативный гомеостаз (табл. 3). Обнаружена положительная статистическая взаимосвязь с данным фактором показателей ИТ, ЛТ, ЭС_{до} и ЭС_{после}. Наличие значимой корреляции с данным фактором некоторых вегетативных показателей отражает положительную взаимосвязь симпатической реактивности с уровнем тревожности детей. Максимальными значениями факторных коэффициентов у девочек и мальчиков соответственно характеризовались ИТ ($r = 0.74$ и $r = 0.61$), ЛТ ($r = 0.73$ и $r = 0.58$), ЭС_{до} ($r = 0.73$ и $r = 0.54$).

На основе полученных результатов для оценки ФС практически здоровых мальчиков и девочек 6–7 лет в условиях образовательного учреждения был сформирован диагностический комплекс, включающий “простейшие” информативные показатели, относящиеся к разным факторам (табл. 4): ДП₀ (“Вегетативная регуляция физиологических функций”); А₁ (“Эффективность когнитивной деятельности”); $t_{2Вт/кг}$ (“Физическая работоспособность”), ДД₀ (фактор “Гемодинамическое обеспечение”), КБД (“Неспецифическая устойчивость”), ИТ (“Эмоциональный статус”). Общий уровень ФС организма можно оценить по среднему суммированию балльных оценок по каждому показателю. Высокому уровню соответствует оценка, превышающая 14 баллов, среднему — от 8 до 14 баллов, низкому — менее 8 баллов.

Состояние, при котором по 4-м используемым показателям из 6-ти получена оценка в один балл, расценивается как пограничное, характеризующееся выраженным напряжением адаптационных механизмов. Аналогичный подход был использован нами для экспресс-оценки ФС школьников 9–10 лет [16].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение факторного анализа в физиологии, психологии и медицине имеет давнюю историю, но и сегодня этот статистический метод по-прежнему является неотъемлемой частью многих областей исследования [11–13, 22]. В частности, он нашел широкое применение в клинических и экспериментальных исследованиях [11, 23]. Факторный анализ представляет собой метод многомерной статистики, позволяющий свести большой ряд переменных к сравнительно малому числу относительно независимых факторов [12, 13, 24]. Он предназначен, прежде всего, для раскрытия внутренней структуры наблюдаемых явлений [12, 23]. В данном исследовании на основе факторного анализа выделены шесть относительно независимых аспектов ФС детей 6–7 лет, характеризующих его структуру: вегетативная регуляция физиологических функций; эффективность когнитивной деятельности; физическая работоспособность; гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности; неспецифическая устойчивость организма; эмоциональный статус.

В современной науке понятие структура, как правило, соотносится с понятиями “целое”, “система” и “элемент”. Как известно, структура любого объекта, процесса, явления характеризуется совокупностью устойчивых связей элементов, обеспечивающих его целостность и идентичность самому себе [2, 25]. Можно полагать, что выделенные факторы характеризуют функциональные системы разного уровня, взаимодействующие в целях достижения полезного приспособительного результата. Эти функциональные системы иерархически связаны с ФС целостного организма как системой более высокого уровня. Как известно, ФС организма определяется согласованной саморегулирующей деятельностью функциональных систем метаболического, гомеостатического и поведенческого уровней в их динамическом взаимодействии [9, 10]. Существует известное теоретическое положение П.К. Анохина о том, что интеграция различных функциональных систем и их компонентов в функциональную систему более высокого уровня осуществляется в рамках специального механизма афферентного синтета, в процессе которого на основе мотивации, при учете обстановки и прошлого опыта, создаются условия для достижения “ожидаемого” полезного приспособительного результата [9].

Таблица 3. Факторная структура ФС мальчиков и девочек 6–7 лет (факторы “Физическая работоспособность”, “Неспецифическая устойчивость”, “Тревожность”)

Фактор “Физическая работоспособность”			
девочки		мальчики	
МПК, л/мин	0.51	МПК, л/мин кг	0.40
МПК, л/мин кг	0.45		
PWC_{170} , кгм/мин	0.47	PWC_{170} , кгм/мин	0.33
PWC_{170} , кгм/мин кг	0.39	PWC_{170} , кгм/мин кг	0.48
ВтП, кгм/уд кг	0.56		
$t_{2Вт/кг}$, с	0.75	$t_{2Вт/кг}$, с	0.74
$t_{4Вт/кг}$, с	0.49	$t_{4Вт/кг}$, с	0.48
Коэффициент “а”, отн. ед.	0.71	Коэффициент “а”, отн. ед.	0.66
Коэффициент “b”, отн. ед.	0.83	Коэффициент “b”, отн. ед.	0.81
W_{40} , Вт/кг	0.51	W_{40} , Вт/кг	0.52
W_{240} , Вт/кг	0.90	W_{240} , Вт/кг	0.89
W_{900} , Вт/кг	0.86	W_{900} , Вт/кг	0.83
ИНПД $_{2Вт/кг}$, уд./с	–0.87	ИНПД $_{2Вт/кг}$, уд./с	–0.84
ИНПД $_{4Вт/кг}$, уд./с	–0.43	ИНПД $_{4Вт/кг}$, уд./с	–0.42
Челн. бег, с	–0.44		
Бег 20 м, с	–0.48	Бег 20 м, с	–0.41
ОФП, отн. ед.	0.53	ОФП, отн. ед.	0.37
Прыжок, см	0.58	Прыжок, см	0.50
Бег 6 мин, м	0.61	Бег 6 мин, м	0.49
МС, кг	0.42	МС, кг	0.47
ДП $_0$, отн. ед.	–0.40		
ДП $_1$, отн. ед.	–0.42	$Q_{до}$, отн. ед.	0.35
Mo_2 , с	0.33		
Фактор “Неспецифическая устойчивость”			
КЗ	–0.72	КЗ	–0.81
КДБ	–0.75	КДБ	–0.85
ПОЗ	–0.69	ПОЗ	–0.73
t_2 , с	0.41	$t_{2Вт/кг}$, с	0.51
Бег 6 мин	0.48	Бег 6 мин	0.56
		ОФП, балл	0.48
Фактор “Эмоциональный статус”			
ИТ, %	0.74	ИТ, %	0.61
ЛТ, баллы	0.73	ЛТ, баллы	0.58
ЭС $_{до}$, баллы	0.73	ЭС $_{до}$, баллы	0.54
ЭС $_{после}$, баллы	0.69	ЭС $_{после}$, баллы	0.53
ВИК $_0$, отн. ед.	0.59		
АМ o_0 , отн. ед.	0.46	SI_0 , отн. ед.	0.40

Примечание: обозначения см. табл. 1.

Таблица 4. Экспресс-оценка функционального состояния мальчиков и девочек 6–7 лет

Факторы ФС		Показатели	Уровень показателя		
			низкий	средний	высокий
Мальчики					
I	Вегетативная регуляция функций	ДП ₀ , отн. ед.	<84	84—100	>100
			1	2	3
II	Эффективность деятельности	А ₁ , знаков	<100	100—140	>140
			1	2	3
III	Гемодинамическое обеспечение	ДД ₀ , мм рт. ст.	<56.0	56.0—72.0	>72.0
			3	2	1
IV	Физическая работоспособность	t _{2Вт/кг} , с	<350	350—800	>800
			1	2	3
V	Неспецифическая устойчивость	КДБ, дней	<7	7—12	>12
			3	2	1
VI	Эмоциональный статус	Индекс тревожности, %	<20	20-50	>50
			3	2	1
Девочки					
I	Вегетативная регуляция функций	ДП ₀ , отн. ед.	<86	86—103	>103
			1	2	3
II	Эффективность деятельности	А ₁ , знаков	<110	110—155	>155
			1	2	3
III	Физическая работоспособность	t _{2Вт/кг} , с	<130	130—500	>500
			1	2	3
IV	Гемодинамическое обеспечение	ДД ₀ , мм рт. ст.	<57.0	57.0—73.0	>73.0
			3	2	1
V	Эмоциональный статус	Индекс тревожности, %	<20	20—50	>50
			3	2	1
VI	Неспецифическая устойчивость	КДБ, дней	<6	6—12	>12
			3	2	1

Примечание: 1, 2, 3 — оценка показателя в баллах. КДБ — количество дней болезни за прошедший год. Остальные обозначения см. табл. 1.

Представление о том, что интеграция множества элементарных структур и частных физиологических процессов в доминирующую функциональную систему осуществляется внутри организма в рамках качественно отличающихся от них системных процессов, положено в основу современного подхода к анализу поведения и деятельности [26, 27].

В ходе работы сопоставлялись факторные структуры ФС мальчиков и девочек 6–7 лет (рис. 1, табл. 1–3). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у девочек и мальчиков рассматриваемой возрастной группы на фоне сохранения общности структуры отличаются меры тесноты взаимосвязи показателей ФС внутри выделенных факторов и места и роли отдельных факторов в системе ФС организма. Вследствие этого ФС приобретает новые системные свойства, каче-

ственно отличающиеся от свойств, входящих в нее “элементарных” физиологических процессов, функций, структур. Факторы “Вегетативная регуляция физиологических функций” и “Эффективность когнитивной деятельности” как у мальчиков, так и у девочек занимали первую и вторую позиции, соответственно. Позиции, занимаемые другими факторами в структуре ФС, зависели от половой принадлежности детей. Так, у девочек фактор “Физическая работоспособность” занимал третью позицию, а у мальчиков — четвертую, тогда как фактор “Гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности”, наоборот, четвертую и третью позицию соответственно. Аналогичным образом изменились позиции факторов “Неспецифическая устойчивость” и “Эмоциональный статус”. Установлено, что весовые нагрузки, отражающие взаимосвязь рас-

смаатриваемых показателей с выделенными факторами, отличались у мальчиков и девочек. Вместе с тем они характеризовались в общем сильной ($r = 0.99-0.70$) и средней ($r = 0.69-0.45$) статистической связью (табл. 1, 2). Важно отметить, что состав выделенных факторов у детей разного пола совпадал на 85% и более. Полученные результаты, в определенной мере, согласуются с представлением о том, что структурно-функциональная организация обеспечения когнитивной деятельности реализуется системой с жесткими и гибкими звеньями, при этом последние могут включаться или не включаться в зависимости от ФС структуры [28].

Результаты сопоставления факторных структур ФС у мальчиков и девочек 6–7 лет показывают, что выделенные аспекты ФС могут рассматриваться в качестве наиболее стабильных его компонентов, формирующихся в ходе индивидуального развития, независимо от половой принадлежности детей. Установлено, что мальчики и девочки 6–7 лет существенно отличаются по вкладу рассматриваемых факторов в обобщенную дисперсию выборки, занимаемой позиции в структуре ФС и числу переменных, входящих в их состав. Все это, по-видимому, отражает особенности организации систем вегетативной регуляции физиологических функций, эффективности когнитивной деятельности, энергетического обеспечения мышечной работы и физической работоспособности, неспецифической резистентности организма и эмоционального статуса, обусловленные половой принадлежностью детей. Сделанное заключение согласуется с имеющимися данными о половой специфичности успешности выполнения разных видов когнитивной деятельности [29], эмоциональной реактивности и некоторых личностных особенностей [30–32], регуляции вегетативных функций [33–35], физической работоспособности [19, 36] и двигательной подготовленности [37, 38].

Следует отметить, что в фактор физической работоспособности вошли показатели, характеризующие аэробные, анаэробные гликолитические и анаэробные алактатные возможности организма и кондиционные двигательные способности, что в целом соответствует представлению о существовании, наряду со специфическими, общих механизмов реализации различных видов мышечной деятельности.

Отдельного обсуждения требуют положительные взаимосвязи ряда показателей физической работоспособности и двигательной подготовленности, характеризующих преимущественно аэробные возможности, с фактором неспецифической устойчивости организма. Материалы исследования показывают, что дети 6–7 лет, имеющие высокую аэробную работоспособность и об-

щую выносливость, как правило, отличаются низкой заболеваемостью острыми респираторно-вирусными инфекциями. Полученные результаты совпадают с данными других работ [39–42], свидетельствующими, что оптимальный двигательный режим и высокий уровень развития аэробных возможностей организма способствуют повышению сопротивляемости детей инфекционным заболеваниям простудного характера. При этом наиболее эффективными являются занятия физическими упражнениями со средними по величине нагрузками, тогда как максимальный риск острых респираторных заболеваний возникает при использовании предельных по объему и интенсивности физических нагрузок спортивного характера. Необходимо также отметить, что у индивидов с низкой физической активностью, симптомы острых респираторных заболеваний возникают чаще, чем у лиц с оптимальной физической активностью, использующих средние по величине нагрузки [39, 41–43]. Предполагается, что у детей младшего возраста оптимально высокая физическая активность обуславливает положительные оздоровительные эффекты, прежде всего, путем изменения ауто-антиген-индуцированной иммунной активности [44].

Наличие значимых весовых коэффициентов у ряда вегетативных показателей ФС в структуре фактора, характеризующего эмоциональный статус обследуемых, хорошо отражает положительную взаимосвязь симпатической реактивности с уровнем тревожности детей рассматриваемой возрастной группы. Полученные результаты согласуются с представлениями о том, что выраженная тревожность может обуславливать высокую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы у детей как в состоянии покоя, так и при действии психосоциального стрессора [45–47].

Выявленные особенности факторной структуры ФС, в целом указывают на необходимость обоснования новых подходов к оценке приспособительных возможностей организма и оптимизации ФС детей 6–7 лет дифференцированно, в зависимости от их пола. Сравнение полученных результатов с результатами ранее опубликованных нами работ показало, что выявленная факторная структура ФС детей 6–7 лет в значительной степени совпадает со структурами ФС детей 5–6, 9–10 и 13–14 лет [14–16]. Вместе с тем, у детей разных возрастных групп существенно изменяется место выделенных факторов в структуре ФС организма. Эти изменения, по-видимому, отражают не только индивидуальные особенности развития наследственной программы в разные периоды онтогенеза в определенных условиях среды, но и общие закономерности роста и развития. К последним, прежде всего, относятся системогенез, сенситивные и критические периоды разви-

тия, возрастающая гетерогенность тканей организма, повышение специфичности реакций, увеличивающаяся надежность биологической системы, гетерохрония, адаптивность, нелинейность развития [9, 10, 19, 48, 49 и др.].

Материалы исследования согласуются с представлением о том, что ФС организма ребенка как система наиболее высокого уровня организуется на основе принципов системогенеза, иерархического доминирования, мультипараметрического и последовательного взаимодействия функциональных систем более низкого уровня для достижения полезного приспособительного результата [9, 48]. Выделенные факторы могут рассматриваться как целостные аспекты ФС, представляющие собой функциональные системы, имеющие сложную внутреннюю структуру, определяющую характер взаимосвязи их элементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлены шесть основных факторов, определяющих структуру ФС организма детей 6–7 лет: вегетативная регуляция физиологических функций; эффективность когнитивной деятельности; физическая работоспособность; гемодинамическое обеспечение когнитивной деятельности; неспецифическая устойчивость организма; эмоциональный статус. Данные факторы рассматриваются как специфические аспекты ФС, характеризующие активность различных функциональных систем, слаженно взаимодействующих в целях достижения полезных для организма приспособительных результатов. Они иерархически связаны с ФС организма как системой более высокого уровня.

Результаты сопоставления факторных структур комплекса анализируемых показателей у мальчиков и девочек дают основание полагать, что имеются стабильные группы взаимосвязанных переменных, характеризующие устойчивые компоненты ФС организма, вносящие значимый вклад в его формирование у детей разного пола. Состав выделенных факторов у мальчиков и девочек 6–7 лет совпадает на 85% и более.

Установлено, что на фоне выявленной общности структуры ФС организма у мальчиков и девочек 6–7 лет по-разному распределены вклады данных факторов в обобщенную дисперсию выборки. Различия касаются и состава психофизиологических показателей, интегрированных в отдельные факторы, и их весовых коэффициентов. С учетом данного обстоятельства определены наиболее информативные показатели и разработаны сопоставительные нормы, пригодные для экспресс-оценки ФС мальчиков и девочек рассматриваемой возрастной группы.

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 возрастной физиологии РАО (Москва).

Информированное согласие. Родители каждого ребенка, участвующего в исследовании, представили добровольное письменное информированное согласие, подписанное ими после разъяснения 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. Drack M. Ludwig von Bertalanffy's organismic view on the theory of evolution // J Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol. 2015. V. 324. № 2. P. 77.
2. Millius A., Ueda H.R. Systems Biology-Derived Discoveries of Intrinsic Clocks // Front. Neurol. 2017. V. 8. P. 25.
3. Медведев В.И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации // Физиология человека. 1998. Т. 24. № 4. С. 7.
Medvedev V.I. [The Interaction of Physiological and Psychological Mechanisms in the Adaptation Process] // Fiziol. Cheloveka. 1998. V. 24. № 4. P. 7.
4. Данилова Н.Н. Психофизиология. М.: Аспект Пресс, 2012. 372 с.
5. Леонова А.Б., Кузнецова А.С. Структурно-интегративный подход к анализу функциональных состояний: история создания и перспективы развития // Вестник Московского университета. Сер. 14. Психология. 2019. № 1. С. 13.
6. Илюхина В.А. Научные предвидения в познании принципов жизнедеятельности мозга человека, их развитие и реализация. СПб.: Институт мозга РАН, 2018. 338 с.
7. Прохоров А.О. Структурно-функциональная модель ментальной регуляции психических состояний субъекта // Психологический журн. 2020. Т. 41. № 1. С. 5.
Prohorov A.O. [Structure-functional model of mental regulation of subject's psychic states] // Psikhologicheskii Zhurnal. 2020. V. 41. № 1. P. 5.
8. Медведев В.И. Адаптация человека. СПб.: Институт мозга РАН, 2003. 584 с.
9. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем: избранные труды. М.: Медицина, 1996. 400 с.
10. Судаков К.В. Функциональные системы. М.: Издательство РАН, 2011. 320 с.
11. Gaskin C.J., Happell B. On exploratory factor analysis: a review of recent evidence, an assessment of current practice, and recommendations for future use // Int. J. Nurs. Stud. 2014. V. 51. № 3. P. 511.

12. *Wright A.G.* The current state and future of factor analysis in personality disorder research // *Personal Disord.* 2017. V. 8. № 1. P. 14.
13. *Nassiri V., Lovik A., Molenberghs G., Verbeke G.* On using multiple imputation for exploratory factor analysis of incomplete data // *Behav. Res. Methods.* 2018. V. 50. № 2. P. 501.
14. *Криволапчук И.А.* Факторная структура функционального состояния детей 5–6 лет // *Физиология человека.* 2014. Т. 40. № 5. С. 48.
Krivolapchuk I.A. The factor structure of the functional state of five- and six year-old children // *Human Physiology.* 2014. V. 40. № 5. P. 513.
15. *Криволапчук И.А., Чернова М.Б.* Факторная структура функционального состояния мальчиков 13–14 лет // *Физиология человека.* 2017. Т. 43. № 2. С. 43.
Krivolapchuk I.A., Chernova M.B. The factor structure of the functional state of boys aged 13–14 years // *Human Physiology.* 2017. V. 43. № 2. P. 157.
16. *Криволапчук И.А., Чернова М.Б.* Особенности факторной структуры функционального состояния детей 9–10 лет // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 1. С. 37.
Krivolapchuk I.A., Chernova M.B. Peculiarities of factor structure of the functional state in children aged 9–10 years // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 1. P. 30.
17. *Шлык Н.И.* Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во Удмуртский университет, 2009. 259 с.
18. *Shapiro D., Jamner L.D., Lane J.D. et al.* Blood pressure publication guidelines. Society for Psychophysical Research // *Psychophysiology.* 1996. V. 33. № 1. P. 1.
19. *Сонькин В.Д., Тамбовцева Р.В.* Развитие мышечной энергетики и работоспособности в онтогенезе. М.: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”, 2011. 368 с.
20. *Костина Л.М.* Методы диагностики тревожности. СПб.: Речь, 2006. 198 с.
21. *Лутошкин А.Н.* Эмоциональные потенциалы коллектива. М.: Педагогика, 1988. 128 с.
22. *Jung S.* Exploratory factor analysis with small sample sizes: a comparison of three approaches // *Behav. Processes.* 2013. V. 97. P. 90.
23. *Marsh H.W., Morin A.J., Parker P.D., Kaur G.* Exploratory structural equation modeling: an integration of the best features of exploratory and confirmatory factor analysis // *Annu Rev. Clin. Psychol.* 2014. V. 10. P. 85.
24. *Хвэлл Л.А., Зиглер Д.Д.* Теории личности. СПб.: Питер, 2000. 608 с.
25. *Drack M., Apfalter W., Pouvreau D.* On the making of a system theory of life: Paul A Weiss and Ludwig von Bertalanffy’s conceptual connection // *Q. Rev. Biol.* 2007. № 4. P. 349.
26. *Швырков В.Б.* Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения. М.: Наука, 1978. 240 с.
27. *Alexandrov Yu.I.* The subject of behavior and dynamics of its states // *Российский психологический журн.* 2018. Т. 15. № S2/1. С. 131.
28. *Бехтерева Н.П.* Здоровый и больной мозг человека. М.: АСТ, 2010. 399 с.
29. *Панасевич Е.А., Цицерошин М.Н.* Отражение в топологических особенностях пространственной организации межкортикальных взаимодействий способности к успешному выполнению детьми 5–6 лет различных видов когнитивной деятельности (гендерные различия) // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 5. С. 39.
Panasevich E.A., Tsitseroshin M.N. The ability to successfully perform different kinds of cognitive activity is reflected in the topological features of intercortical interactions: sex-related differences between boys and girls aged five to six years // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 5. P. 487.
30. *Domes G., Schulze L., Böttger M. et al.* The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation // *Hum. Brain. Mapp.* 2010. V. 31. № 5. P. 758.
31. *Moriguchi Y., Touroutoglou A., Dickerson B.C., Barrett L.F.* Sex differences in the neural correlates of affective experience // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014. V. 9. № 5. P. 591.
32. *Repple J., Habel U., Wagels L. et al.* Sex differences in the neural correlates of aggression // *Brain Struct. Funct.* 2018. V. 223. № 9. P. 4115.
33. *de Zambotti M., Javitz H., Franzen P.L. et al.* Sex- and Age-Dependent Differences in Autonomic Nervous System Functioning in Adolescents // *J. Adolesc. Health.* 2018. V. 62. № 2. P. 184.
34. *Koenig J., Thayer J.F.* Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. V. 64. P. 288.
35. *Smetana P., Malik M.* Sex differences in cardiac autonomic regulation and in repolarisation electrocardiography // *Pflügers. Arch.* 2013. V. 465. № 5. P. 699.
36. *Guilkey J.P., Overstreet M., Mahon A.D.* Heart rate recovery and parasympathetic modulation in boys and girls following maximal and submaximal exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015. V. 115. № 10. P. 2125.
37. *Latorre Román P.Á., Moreno Del Castillo R., Lucena Zurita M. et al.* Physical fitness in preschool children: association with sex, age and weight status // *Child Care Health Dev.* 2017. V. 43. № 2. P. 267.
38. *Cadenas-Sanchez C., Intemann T., Labayen I. et al.* Physical fitness reference standards for preschool children: The PREFIT project // *J. Sci. Med. Sport.* 2019. V. 22. № 4. P. 430.
39. *Walsh N.P.* Recommendations to maintain immune health in athletes // *Eur. J. Sport Sci.* 2018. V. 18. № 6. P. 820.
40. *Poitras V.J., Gray C.E., Borghese M.M. et al.* Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016. V. 41. № 6 (Suppl 3). P. S197.
41. *Швеллнус М., Джинс О., Мотаунг С., Сварт Дж.* Спорт и инфекции // *Олимпийское руководство по спортивной медицине.* М.: Практика, 2011. С. 393.
42. *Piercy K.L., Troiano R.P., Ballard R.M. et al.* The Physical Activity Guidelines for Americans // *JAMA.* 2018. V. 320. № 19. P. 2020.

43. Proudfoot N.A., King-Dowling S., Cairney J. et al. Physical Activity and Trajectories of Cardiovascular Health Indicators During Early Childhood // *Pediatrics*. 2019. V. 144. № 1. P. e20182242.
44. Carlsson E., Ludvigsson J., Huus K., Faresjö M. High physical activity in young children suggests positive effects by altering autoantigen-induced immune activity // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2016. V. 26. № 4. P. 441.
45. Van Lang N.D., Tulen J.H., Kallen V.L. et al. Autonomic reactivity in clinically referred children attention-deficit/hyperactivity disorder versus anxiety disorder // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2007. V. 16. № 2. P. 71.
46. Krämer M., Seefeldt W.L., Heinrichs N. et al. Subjective, autonomic, and endocrine reactivity during social stress in children with social phobia // *J. Abnorm. Child Psychol*. 2012. V. 40. № 1. P. 95.
47. Dieleman G.C., Huizink A.C., Tulen J.H. et al. Stress reactivity predicts symptom improvement in children with anxiety disorders // *J. Affect. Disord*. 2016. V. 196. P. 190.
48. Фарбер Д.А., Безруких М.М. Методологические аспекты изучения физиологии развития ребенка // *Физиология человека*. 2001. Т. 27. № 5. С. 8.
Farber D.A., Bezrukikh M.M. [Methodological aspects of studying physiological development of the child] // *Fiziol. Cheloveka*. 2001. V. 27. № 5. P. 8.
49. Развитие мозга и формирование познавательной деятельности ребенка / Под ред. Фарбер Д.А., Безруких М.М. М.: Изд-во Московского психолого-социального института, 2009. 432 с.

Peculiarities of Factor Structure of Functional State of 6–7 Aged Girls' and Boys' Organisms

I. A. Krivolapchuk^{a,*}, M. B. Chernova^a

^a*Institute of Developmental Physiology, RAE, Moscow, Russia*

*E-mail: i.krivolapchuk@mail.ru

The research aim is to identify the factor structure of functional state (FS) of 6–7 aged girls' and boys' organisms and to determine information indexes to mark it. The model of information load was the work with figured tables. The examination was performed at the rest state as well as at the test's cognitive tasks with a comfort and maximal speed. To mark FS was used the set of indexes characterizing its physiological, psychological and behavioral aspects. To identify the structure and information indexes of FS mark was used the factor analysis – the method of main components. During the research six main factors determining FS structure of 6–7 aged children's organisms: vegetative regulation of physiological functions, cognitive activity effectiveness, physical working capability, hemodynamic support of cognitive activity, non-specific organism resistance; emotional status, were identified. The given factors are being considered as independent aspects of FS characterizing the activity of separate functional systems, correlating together in order to achieve useful for organism adaptive results. They deal with organism FS in a hierarchical way as the system of a higher level. The results of comparison of factor structures of the set of analyzed indexes among boys and girls give the base to think that there are lasting groups of correlated variables characterizing fixed components of organism's FS, which contribute to its forming among children of different gender. The structure of pointed factors among 6–7 aged boys and girls coincides by 85% and more. It has been stated out that on the background of identified similarities of structure of organism's FS among 6–7 aged boys and girls the contribution to common sampling variance are divided differently. The differences deal with the components of psychophysiological indexes integrated into separate factors and their weight numbers. With consideration for the given circumstance, the most informational indexes were found out and comparative norms suitable to express-mark of FS of boys and girls of the examined aged group were developed.

Keywords: functional state, structure, factors, information indexes, age features, sexual dimorphism.

УДК 612.2:612.17:57.034

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ УМСТВЕННОЙ НАГРУЗКЕ У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМИ ХРОНОТИПАМИ

© 2021 г. С. И. Павленко¹*, О. А. Ведясова¹, И. Г. Кретьова¹

¹ФГАОУ ВО Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

*E-mail: pavlenko.snezhanina@mail.ru

Поступила в редакцию 16.03.2020 г.

После доработки 20.04.2020 г.

Принята к публикации 02.09.2020 г.

Проведен анализ изменений и корреляционных связей параметров внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма (ВСР) при умственной нагрузке монотонного характера (в виде батареи тестов на внимание и счет в уме) у студентов с утренним (“жаворонки”), дневным (“голуби”) и вечерним (“совы”) хронотипами. Показано, что при умственной нагрузке в утренние, дневные и вечерние часы у студентов снижаются минутный объем дыхания и объемная скорость инспираторного потока, а также уменьшаются такие параметры ВСР как частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс симпатической активности и стресс-индекс, однако в неодинаковой степени у разных хронотипов. Неоднозначно у утреннего, дневного и вечернего хронотипов меняются общая спектральная мощность колебаний ритма сердца и ее отдельные частотные компоненты. В целом, количество кардиореспираторных эффектов и их выраженность при нагрузке у “голубей” больше, чем у “жаворонков” и “сов”. Корреляционные связи между дыханием и ВСР при монотонной нагрузке преобладают у “жаворонков”, причем более тесные связи у них наблюдаются в вечерние часы, тогда как у “голубей” и “сов” корреляции доминируют при утренней работе. Полученные данные позволяют считать, что по оптимальности приспособительных реакций внешнего дыхания и сердца в условиях монотонной умственной деятельности в часы, несовпадающие с хронотипом, первое место занимают студенты “голуби”, второе – “совы”, третье – “жаворонки”.

Ключевые слова: хронотипы, паттерн внешнего дыхания, вариабельность сердечного ритма, монотонная умственная нагрузка, корреляционные связи.

DOI: 10.31857/S0131164621010100

Типичным признаком умственного труда современных студентов является неравномерное распределение учебных нагрузок в течение дня и их несоответствие пикам физиологических функций. Рассогласование биоритмов с ритмами социальной активности (социальный джетлаг [1]) приводит к формированию внутреннего дисхронизма [2], причем в этом отношении для обучающихся одинаково неблагоприятны учебные занятия в ранние утренние и вечерние часы [3]. Несовпадение эндогенных и экзогенных ритмов может нарушать координацию активности компонентов хронома и даже вызывать десинхроноз, проявляющийся патологическими состояниями [2], поэтому перед современной хронофизиологией стоит задача всестороннего изучения взаимодействия ритмов разных функций организма у представителей со сменным графиком труда [4]. При решении данной задачи необходимо учитывать циркадианную типологию человека, что особен-

но актуально в исследованиях на студентах, поскольку индивидуальные хронотипы являются предикторами не только академической успеваемости, но и состояния здоровья молодых людей [3, 5]. В аспекте сказанного особый интерес вызывают сердечно-сосудистая и дыхательная системы, реакции которых являются важным компонентом процесса адаптации к стрессогенным факторам во время обучения в вузе [6, 7]. Однако при изучении биоритмологических особенностей функциональных показателей у студентов [7, 8] исследователи практически не уделяют внимания хронотипической зависимости реакций кровообращения и дыхания в условиях ментальной деятельности.

Цель настоящей работы заключалась в анализе изменений параметров внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма (ВСР) и выявления их корреляционных связей при умственной нагрузке монотонного характера, выполняемой в

различные периоды дня, у студентов с утренним, дневным и вечерним хронотипами.

изменения средних значений в %. Достоверными считали различия при $p < 0.05$.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали студенты-добровольцы в возрасте 19–22 лет. Хронотипы студентов определяли по методикам Д. Хорна–О. Осберга в модификации А.А. Путилова [9]. Были сформированы 3 группы испытуемых: “жаворонки” (утренний хронотип, 55 чел.), “голуби” (дневной хронотип, 93 чел.) и “совы” (вечерний хронотип, 98 чел.).

Внешнее дыхание регистрировали на спирографе КМ-АР-01-“Диамант” (Россия). Анализировали дыхательный объем (ДО, л), минутный объем дыхания (МОД, л/мин), длительность вдоха (T_i , с), выдоха (T_e , с) и дыхательного цикла T_t (с), коэффициент T_i/T_e (усл. ед.), частоту дыхания (ЧД, цикл/мин), объемную скорость инспираторного потока (V_i , л/мин). Параметры ВСП регистрировали на пульсоксиметре “ЭЛОКС-01” (Россия) с использованием пальцевого фотооптического датчика. Оценивали кардиоинтервалы (RR , мс), частоту сокращений сердца (ЧСС, уд./мин), активность симпатического (СИМ, усл. ед.) и парасимпатического (ПАР, усл. ед.) отделов вегетативной нервной системы, индекс напряжения по Баевскому (ИН, усл. ед.), спектральную мощность колебаний кардиоритма, в т.ч. общую (TP , мс²), в диапазоне очень низких (VLf , мс²), низких (LF , мс²) и высоких (HF , мс²) частот, вагосимпатический индекс LF/HF (усл. ед.). Студенты во время обследования находились в положении сидя. Дыхание и ВСП регистрировали в течение 5 мин до и 5 мин сразу после монотонной умственной работы (выполнение корректурной пробы Бурдона – Анфимова, теста “Расстановка чисел”, теста отсчитывания по Крепелину). Обследование проводили трижды в день – утром с 7:30 до 9:00 ч, днем с 13:00 до 14:30 ч и вечером с 18:00 до 19:30 ч.

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета *SigmaPlot* 12.0. Нормальность распределения изучаемых параметров определяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности изменений параметров ВСП и дыхания в течение дня на фоне покоя и в ответ на ментальную нагрузку у студентов с одинаковыми хронотипами применяли тест Уилкоксона, при анализе различий в динамике ВСП и дыхания у представителей с разными хронотипами использовали тест Манна–Уитни. Анализ корреляционных связей параметров дыхания и ВСП выполняли по Спирмену. В качестве описательных статистик приведены медианы (Me) с межквартильным размахом ($P25–P75$), а также

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ спирограмм и кардиоритмограмм, зарегистрированных у студентов на фоне относительного покоя и после монотонной умственной нагрузки в интервале от 7:30 до 19:30 ч, показал различный характер динамики паттерна внешнего дыхания и ВСП у “жаворонков”, “голубей” и “сов”. Следует обратить внимание на то, что в состоянии покоя наиболее значительные колебания параметров внешнего дыхания (табл. 1) и ВСП (табл. 2) наблюдались у лиц с дневным и вечерним хронотипами, а большая стабильность отмечалась у представителей утреннего хронотипа.

При монотонной ментальной нагрузке респираторные реакции у всех студентов проявлялись уменьшением МОД и V_i (рис. 1), однако у разных хронотипов в различные периоды дня это сопровождалось неоднозначными изменениями других параметров спирограммы. Так, у “жаворонков” реакции дыхания при монотонной умственной работе отмечались утром и вечером и имели примерно одинаковую выраженность. При утренней нагрузке у “жаворонков” снижался МОД на 13.2% ($p < 0.001$) за счет уменьшения ДО на 9.5% ($p < 0.05$) относительно покоя. Нагрузка вечером также вызывала у них снижение МОД (на 12.3%; $p < 0.001$) и ДО (на 8.9%; $p < 0.05$), а кроме того приводила к достоверному уменьшению V_i (рис. 1, А). Что касается “голубей” и “сов”, то у них параметры паттерна дыхания чаще менялись при работе в часы, синхронизированные с пиками эндогенных ритмов. Например, у “голубей” реакции дыхания на нагрузку преобладали в дневное время, когда отмечалось снижение МОД на 9.6% ($p < 0.001$) за счет уменьшения как ДО (на 6.5%; $p < 0.05$), так и ЧД. Изменения ЧД обуславливались удлинением вдоха и сопровождалось уменьшением V_i на 12.2% ($p < 0.001$). При работе в вечернее время у “голубей” уменьшались ДО (на 7.7%; $p < 0.01$), V_i (на 16.3%, $p < 0.001$) и МОД (рис. 1, Б). У “сов” респираторные реакции на монотонную нагрузку доминировали в вечерние часы. В это время у них уменьшались МОД и V_i (рис. 1, В) в среднем на 5.7% ($p < 0.05$), а кроме того, в отличие от других хронотипов, менялась фазовая структура дыхательного цикла, на что указывало увеличение значений T_i и T_i/T_e в среднем на 5.4% ($p < 0.05$) относительно покоя. При работе днем у “сов” менялся показатель T_t (увеличение на 4.8%; $p < 0.05$). Сравнение реакций внешнего дыхания у представителей разных хронотипов выявило значимые различия ($p < 0.05$) абсолютных величин МОД между “голубыми” и “совами” после нагрузки в вечернее время.

Таблица 1. Изменения параметров паттерна дыхания у студентов с разными хронотипами в течение дня на фоне покоя

Параметры	Утро 7:30–9:00	День 13:00–14:30	Вечер 18:00–19:30
“Жаворонки”			
ЧД, цикл/мин	18.32 (14.99–21.93)	18.74 (15.85–20.99)	18.51 (15.68–21.29)
ДО, л	0.62 (0.47–0.74)	0.64 (0.48–0.78)	0.63 (0.48–0.82)
МОД, л/мин	11.67 (7.94–13.78)	11.86 (8.39–14.59)	12.19 (7.73–16.32)
Tt , с	3.30 (2.74–3.99)	3.13 (2.85–3.69)	3.23 (2.73–3.83)
Te , с	1.54 (1.24–1.98)	1.68 (1.33–1.88)	1.61 (1.39–2.01)
Vi , л/мин	0.37 (0.30–0.51)	0.37 (0.28–0.56)	0.39 (0.26–0.56)*
“Голуби”			
ЧД, цикл/мин	18.32 (15.23–21.56)	19.24 (15.10–22.55)	18.39 (14.78–21.83)
ДО, л	0.54 (0.39–0.79)	0.59 (0.43–0.83)*	0.61 (0.44–0.81)*
МОД, л/мин	8.95 (6.84–13.02)	10.39 (7.58–15.26)**	11.18 (7.74–13.49)#
Tt , с	3.18 (2.79–3.83)	3.10 (2.64–3.84)	3.29 (2.75–4.06)××
Te , с	1.70 (1.36–2.12)	1.51 (1.20–2.00)*	1.66 (1.32–2.18)
Vi , л/мин	0.34 (0.24–0.51)	0.35 (0.26–0.52)	0.36 (0.27–0.51)
“Совы”			
ЧД, цикл/мин	18.00 (14.59–22.39)	19.21 (15.47–23.05)***	18.60 (15.66–22.92)***
ДО, л	0.61 (0.41–0.80)	0.62 (0.49–0.78)	0.64 (0.43–0.86)
МОД, л/мин	10.15 (7.87–14.27)	10.82 (8.89–14.86)*	12.46 (8.91–16.06)**, #
Tt , с	3.33 (2.66–4.22)	3.09 (2.60–3.88)*	3.25 (2.62–3.83)**
Te , с	1.67 (1.34–2.18)	1.63 (1.22–2.06)*	1.65 (1.30–2.02)
Vi , л/мин	0.38 (0.26–0.51)	0.39 (0.29–0.54)	0.42 (0.29–0.57)*

Примечание: данные представлены как $Me (P25–P75)$. * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) – отличия от утренних значений, ×× ($p < 0.01$) – отличия от дневных значений (тест Уилкоксона); # ($p < 0.05$) – межгрупповые различия между “голубями” и “совами” (тест Манна–Уитни).

Оценивая характер респираторных реакций, стоит отметить, что при ментальной деятельности они обусловлены, в первую очередь, нейрогенными механизмами, которые обеспечивают соответствие паттерна центральной инспираторной активности требованиям, предъявляемым к общему уровню легочной вентиляции [10]. Отмечаемое у испытуемых уменьшение легочной вентиляции при однообразной нагрузке может быть обусловлено изменением уровня активности префронтальной коры, которая, как известно, играет важную роль в церебральной регуляции ритма дыхания при решении умственных, например, арифметических задач [11]. Определенные коррективы в структуру паттерна дыхания вносят его циркадианные и сезонные ритмы [12], а также влияния со стороны автономного, адаптационного и произвольного уровней регуляции легочной вентиляции [13]. В биоритмологическом аспекте интересно, что по количеству реакций дыхания в ответ на монотонную умственную работу в нашем исследовании лидировали студенты “голуби”, второе место занимали “совы”, третье – “жаво-

ронки”. При этом у “голубей” и “сов”, в отличие от “жаворонков”, менялись не только объемы дыхания, но и фазовая структура дыхательного цикла, что свидетельствует о зависимости приспособительных реакций дыхательной системы от временных режимов трудовой деятельности и эндогенных биоритмов. Можно считать, что при выполняемой нагрузке адаптационные изменения паттерна дыхания у лиц с дневным и вечерним хронотипами, обеспечиваемые изменениями объемных и частотных параметров спирограммы, имеют более оптимальный характер, чем у лиц с утренним хронотипом.

В картине ВСП при монотонной умственной деятельности у студентов с разными хронотипами также отмечались как общие тенденции, так и определенная биоритмологическая специфика. Например, преимущественные изменения статистических и диагностических параметров ВСП у всех обследованных лиц возникали при работе утром и вечером. Однако характерный для монотонной нагрузки отрицательный хронотропный эффект в виде снижения ЧСС в среднем на 5.1%

Таблица 2. Изменения параметров variability сердечного ритма (ВСР) у студентов с разными хронотипами в течение дня на фоне покоя

Параметры	Утро 7:30–9:00	День 13:00–14:30	Вечер 18:00–19:30
“Жаворонки”			
<i>RR</i> , мс	674.00 (619.00–710.00) ^{^^, +}	687.50 (645.00–737.00) ^{^^, ++}	703.00 (632.50–777.25)*
ЧСС, уд./мин	87.50 (80.50–90.50) ⁺⁺	84.00 (72.75–92.75)*, ^{^^, ++}	89.50 (79.50–97.25) [^]
СИМ, усл. ед.	4.00 (2.75–7.00)	3.00 (2.00–4.00)*, [^]	4.00 (3.00–6.25) ^{×, ^}
ПАР, усл. ед.	11.50 (8.25–14.00)	13.00 (11.25–18.25)**	12.00 (9.25–15.00)
ИН, усл. ед.	131.50 (92.00–194.75)	109.00 (70.25–135.50)** [^]	116.50 (73.25–217.25) ^{×, ^}
<i>TP</i> , мс ²	4935.00 (2841.50–8724.75)	6697.00 (3952.75–10836.25) [^]	4468.00 (2967.50–6596.50) [^]
<i>VLF</i> , мс ²	1898.00 (952.00–3599.50)	1759.50 (986.25–4214.25) [^]	1627.50 (874.25–2010.25) ^{^^}
<i>LF</i> , мс ²	1617.00 (1205.25–2483.75)	2220.50 (1523.00–4787.00)*	1849.50 (1279.25–2578.25)
<i>HF</i> , мс ²	1025.00 (678.250–1836.75)	1188.50 (679.00–2783.25) [^]	943.00 (652.25–2205.00)
<i>LF/HF</i> , отн. ед.	1.71 (1.28–2.18)	2.18 (0.94–3.78)*	1.63 (1.31–2.62)
“Голуби”			
<i>RR</i> , мс	724.00 (674.00–797.00) ^{^^}	799.00 (684.00–850.00) ^{***, ^^}	747.00 (656.00–797.00) ^{××, **, #}
ЧСС, уд./мин	80.00 (74.00–92.00)	75.00 (69.00–87.00) ^{***, ^^}	79.00 (74.00–89.00) ^{×, *, ^, #}
СИМ, усл. ед.	3.00 (2.00–5.00)	2.00 (1.00–4.00) ^{***, ^}	3.00 (1.00–5.00) ^{××, ^}
ПАР, усл. ед.	13.00 (9.00–16.00)	15.00 (14.00–19.00) ^{***}	13.00 (10.00–16.00) ^{×××, *}
ИН, усл. ед.	101.00 (64.75–160.25)	66.50 (41.75–127.00) ^{***, ^}	93.50 (61.00–158.75) ^{×××, *, ^}
<i>TP</i> , мс ²	6977.00 (4404.50–10529.50)	9124.00 (5634.00–13928.00) ^{***, ^}	6889.50 (3854.25–11716.25) ^{××, ^}
<i>VLF</i> , мс ²	2798.50 (1504.00–4101.50)	3303.00 (1742.00–5356.00) ^{***, ^}	2207.00 (1345.75–3571.50) ^{××, ^^}
<i>LF</i> , мс ²	2408.00 (1412.00–3922.50)	3231.00 (1780.00–4825.00) ^{***}	2372.00 (1469.25–4612.50) ^{××}
<i>HF</i> , мс ²	1379.50 (676.00–2141.25)	2083.00 (1203.25–4189.00) ^{***, ^}	1455.50 (778.00–2808.00) ^{××, *}
<i>LF/HF</i> , отн. ед.	1.83 (1.23–2.76)	1.43 (1.06–2.31) ^{**}	1.85 (1.18–3.01) ^{××}
“Совы”			
<i>RR</i> , мс	711.00 (629.00–811.00) ⁺	774.00 (669.00–832.00) ^{***, ++}	694.00 (644.00–732.00) ^{×××, #}
ЧСС, уд./мин	132.00 (66.00–217.00) ⁺⁺	82.00 (61.00–134.00) ^{***, ++}	139.00 (96.00–180.00) ^{×××, #}
СИМ, усл. ед.	3.50 (2.00–6.00)	2.00 (1.00–3.75) ^{***}	3.00 (2.00–6.00) ^{×××}
ПАР, усл. ед.	13.00 (7.00–17.00)	14.00 (11.00–17.00) ^{**}	10.00 (8.00–15.00) ^{×××}
ИН, усл. ед.	103.50 (66.60–168.00)	80.00 (51.25–131.50) ^{***}	104.50 (69.25–216.50) ^{×××}
<i>TP</i> , мс ²	5980.00 (3396.75–10652.50)	7994.00 (5183.50–11005.50)*	6351.50 (2875.50–10319.50)
<i>VLF</i> , мс ²	1888.00 (1246.75–3602.75)	2678.00 (1291.25–4766.00)*	2154.00 (783.75–4512.50)
<i>LF</i> , мс ²	2316.00 (1086.50–4118.25)	2664.00 (1655.50–3944.75)	2259.00 (1256.00–3796.75)
<i>HF</i> , мс ²	1331.50 (635.75–2615.50)	1659.50 (1039.25–3289.50) ^{**}	1233.00 (616.75–2373.00) [×]
<i>LF/HF</i> , отн. ед.	1.84 (1.18–2.79)	1.57 (0.93–3.05)	2.02 (1.26–2.88)

Примечание: данные представлены как *Me* (*P25–P75*). * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) – отличия от утренних значений, [×] ($p < 0.05$), ^{××} ($p < 0.01$), ^{×××} ($p < 0.001$) – отличия от дневных значений (тест Уилкоксона); межгрупповые различия (тест Манна–Уитни) между “жаворонками” и “голубыми” ([^] $p < 0.05$, ^{^^} $p < 0.01$), “жаворонками” и “совами” (⁺ $p < 0.05$, ⁺⁺ $p < 0.01$), “голубыми” и “совами” ([#] $p < 0.05$).

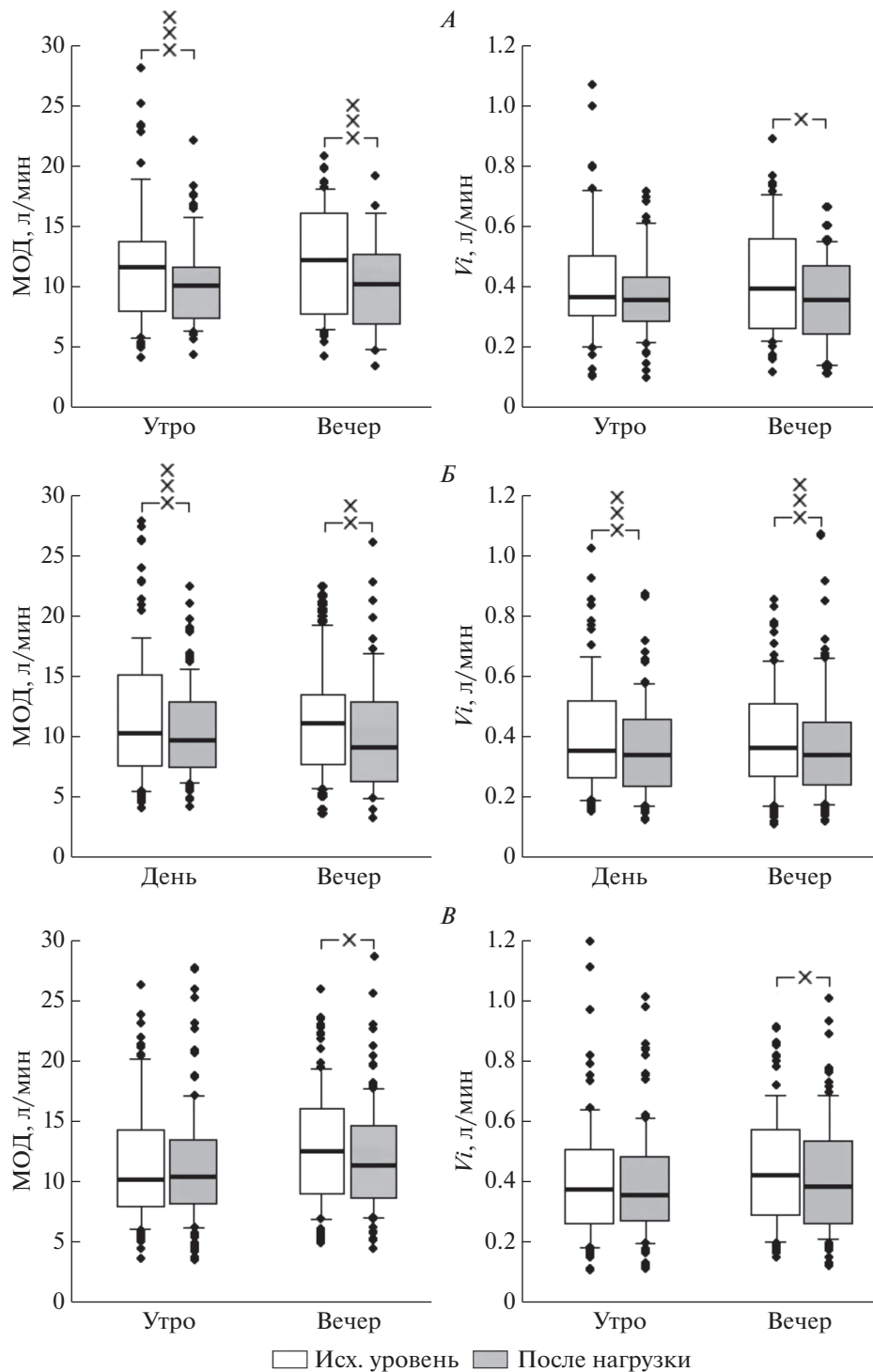


Рис. 1. Изменение МОД и V_i у студентов “жаворонков” (А), “голубей” (Б) и “сов” (В) под влиянием монотонной умственной нагрузки в разные периоды дня.

На боксах представлены Me ($P_{25}-P_{75}$) и выбросы. $\times p < 0.05$, $\times\times p < 0.01$, $\times\times\times p < 0.001$ (тест Уилкоксона).

($p < 0.05$) от исходного уровня у разных хронотипов обуславливался, вероятно, различной степенью активации холинергических и ослабления адренергических влияний на сердце. Так, при ра-

боте утром увеличение коэффициента ПАР относительно покоя имело большую выраженность у “жаворонков” (14.4%; $p < 0.001$) и “голубей” (16.7%; $p < 0.001$) по сравнению с “совами” (8.4%;

$p < 0.01$). Коэффициент СИМ и ИН при этом уменьшались в среднем на 23.9 и 17.9% ($p < 0.05$) у всех хронотипов. Работа в дневное время у “жаворонков” и “голубей” вызывала незначительное уменьшение ЧСС, а у “сов” заметно снижала ИН (на 16.1%; $p < 0.001$). При умственной деятельности вечером в изменениях статистических и диагностических параметров ВСР у представителей крайних хронотипов отмечалось определенное сходство с утренними реакциями. В частности, у “жаворонков” работа вечером сопровождалась удлинением *RR*-интервалов и уменьшением ЧСС в среднем 4.2% ($p < 0.05$) на фоне значительного снижения СИМ (на 22.3%; $p < 0.01$) и ИН (на 16.6%; $p < 0.05$) относительно покоя. Что касается представителей дневного хронотипа, то у них *RR* и ЧСС при вечерней нагрузке менялись в том же направлении, что и утром, в сопровождении увеличения ПАР (на 6.5%; $p < 0.05$), тогда как изменения СИМ и ИН, подобно дневной нагрузке, не имели достоверного характера. У “сов” при вечерней нагрузке менялись все вышеуказанные параметры ВСР, однако наиболее выраженные эффекты касались ПАР (увеличение на 8.9%; $p < 0.05$), а также СИМ и ИН, которые уменьшались относительно исходного уровня на 27.2% ($p < 0.01$) и 16.1% ($p < 0.001$) соответственно.

Совокупность выше указанных изменений ЧСС и индексов, являющихся коррелятами активности симпатических и парасимпатических механизмов, дает основание предполагать, что при монотонной нагрузке усиливаются холинергические и ослабляются адренергические влияния на кардиоритм, что служит признаком адекватного адаптивного ответа сердца [14]. В нашем исследовании такой тип реагирования был более выражен у представителей дневного и вечернего хронотипов. Следует обратить внимание на то, что у “жаворонков” и “сов” чаще, чем у “голубей”, отмечалось уменьшение индекса напряженности регуляторных систем. С одной стороны, отрицательная динамика стресс-индекса после выполнения умственных задач может быть связана со снятием психоэмоционального напряжения при достижении результата деятельности [15], а с другой — с парасимпатическим типом реагирования, который присущ некоторым студентам даже в стрессовой ситуации [16].

Хронотипическая зависимость реакций сердца на умственную нагрузку проявилась также в динамике спектральных параметров ВСР. Так, при выполнении заданий в утреннее время у “жаворонков” (рис. 2, *A*) изменялся только *LF*-компонент колебаний спектральной мощности ритма сердца (увеличение на 52.3%; $p < 0.001$), а у “сов” (рис. 2, *B*) при этом возрастал *HF*-компонент (на 9.5%; $p < 0.05$). Что касается “голубей” (рис. 2, *B*), то у них при монотонной умственной работе в утренние часы отмечался рост общей

спектральной мощности *TP* на 25.2% ($p < 0.01$) за счет увеличения доли волн всех ее компонентов, в т.ч. *VLF* на 28.0% ($p < 0.05$), *LF* на 37.3% ($p < 0.05$), *HF* на 28.5% ($p < 0.001$) относительно исходного уровня. Днем в условиях умственной монотонной работы спектральные показатели ВСР значительно изменялись только у “сов” в виде роста *TP* и *LF* на 12.6 ($p < 0.05$) и 24.6% ($p < 0.01$) соответственно. В ходе работы вечером частотный спектр менялся у двух хронотипов — дневного и вечернего, при этом у “голубей” на 15.5% ($p < 0.001$) возрастала доля волн *LF*-диапазона, а у “сов” на 17.9% ($p < 0.001$) увеличивался индекс *LF/HF* (рис. 2, *B* и *B*). Следует отметить наличие достоверных межгрупповых различий ($p < 0.05$) по абсолютным величинам *VLF* при работе во все периоды дня, а также *TP* и *HF* при работе днем в паре “жаворонки” — “голуби”.

Изменения спектральных показателей ВСР у студентов с разными хронотипами могут быть обусловлены особенностями взаимодействия различных контуров регуляции сердца на фоне монотонной деятельности в периоды дня, совпадающие и несовпадающие с пиками функциональной активности [17]. Согласно общепринятой точке зрения, формирование *VLF*-компонента спектральной мощности отражает влияния со стороны надсегментарного уровня регуляции, включая структуры мозга, связанные с психоэмоциональным состоянием, а кроме того характеризует вклад церебральных эрготропных зон и гуморальных факторов в механизмы управления сердечным ритмом [18]. Мощность *LF*-компонента является маркером симпатических влияний [18], а также обеспечивается механизмами, сопряженными с барорефлекторной регуляцией сердечного ритма [19]. Преобладание волн *HF*-диапазона коррелирует с уровнем парасимпатических влияний на синусный узел [18] и расценивается как проявление адаптационно-трофического действия блуждающего нерва на сердце [20]. Изменения индекса *LF/HF*, в том числе его увеличение при умственной нагрузке, исследователи связывают с преобладанием симпатических влияний и рассматривают как элемент приспособительной деятельности сердца в условиях эмоционального напряжения [21, 22]. В нашей работе установлено, что у студентов “голубей” и “сов”, в отличие от “жаворонков”, при умственной нагрузке в определенные периоды дня отмечалась значительная изменчивость отдельных компонентов спектра ВСР, приводящая к росту общей спектральной мощности *TP*. При этом у дневного хронотипа увеличение *TP* обеспечивалось усилением *VLF*-, *LF*- и *HF*-волн, у вечернего — только *LF*-волн, что позволяет сделать предположение о более сбалансированном вкладе центрального и автономного контуров регуляции в управление синусным ритмом у студентов “голубей”.

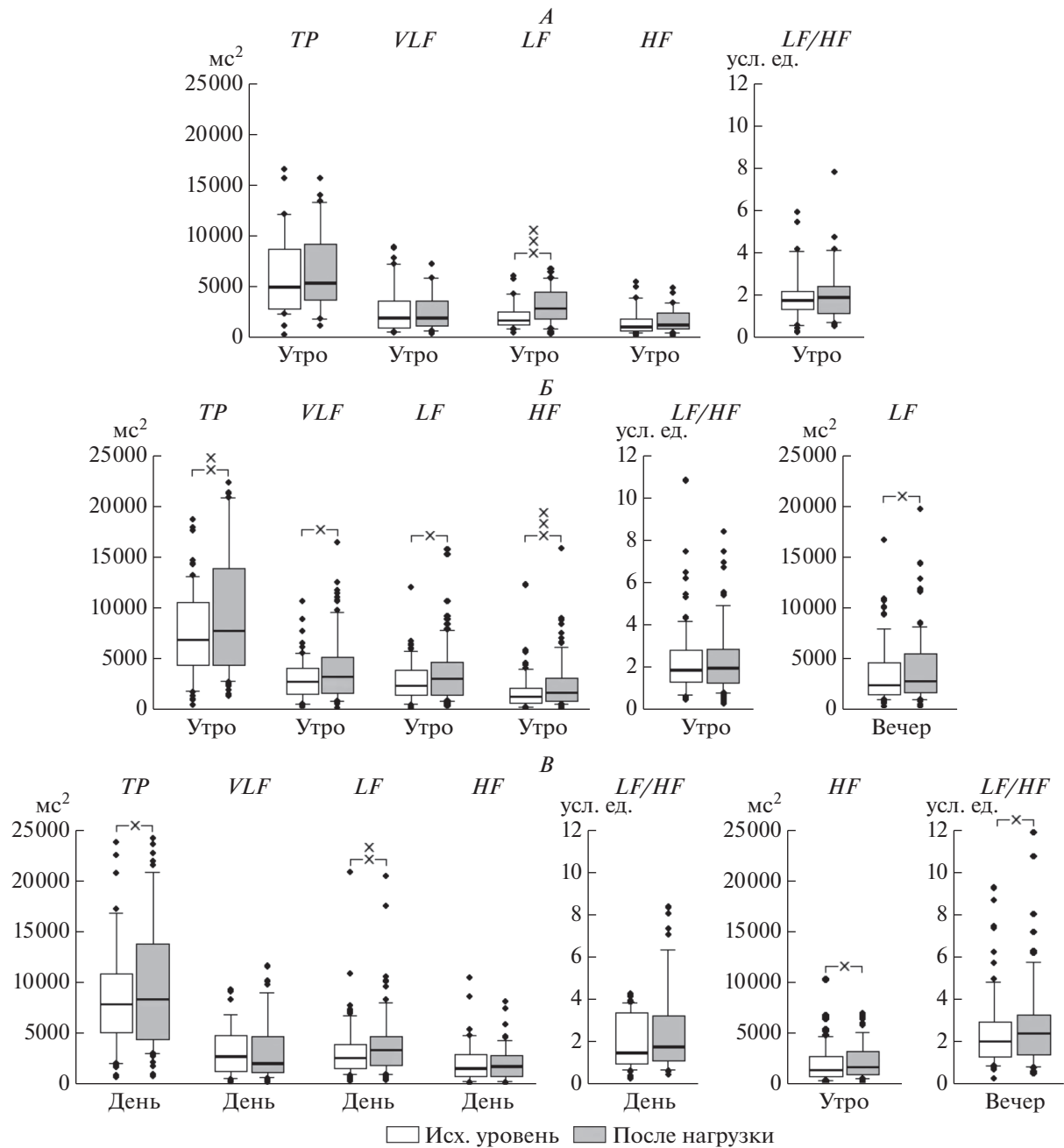


Рис. 2. Изменение спектральных параметров variability сердечного ритма (ВСР) под влиянием монотонной умственной нагрузки у студентов “жаворонков” (А), “голубей” (Б) и “сов” (В). Обозначения см. рис. 1.

В плане выявления особенностей адапционных реакций на умственную нагрузку у лиц с разными хронотипами интересны результаты анализа корреляционных связей между параметрами паттерна дыхания и ВСР. В состоянии покоя наиболее выраженная корреляция между изучаемыми показателями наблюдалась у утреннего типа, причем количество связей и их сила заметно нарастали от 7:30 к 19:30 ч (рис. 3, А). Утром у “жа-

воронков” преобладали связи динамических показателей дыхания (Tt , Ti/Te , Vi) со спектральными (HF , LF/HF) и диагностическими (СИМ) параметрами ВСР. Днем у них увеличивалось количество связей показателей дыхания со спектральной мощностью ВСР и длительностью RR -интервалов, а вечером достигалось наибольшее число корреляций, включая связи между объемными показателями дыхания (DO , Vi , MOD) и

такими параметрами ВСП как RR , ЧСС, СИМ, ПАР, ИН. После монотонной умственной нагрузки у “жаворонков” число значимых кардиореспираторных связей в целом снижалось, но, как и в покое, они доминировали в вечерние часы. Особо выделялся показатель дыхания Ti , для которого выявлены положительные корреляции с СИМ и ИН ($r = 0.31$ и $r = 0.29$; $p < 0.05$), отрицательные с ПАР ($r = -0.31$; $p < 0.05$) и LF ($r = -0.30$; $p < 0.05$). Также следует отметить корреляции RR с ДО ($r = -0.44$; $p < 0.05$) и МОД ($r = -0.36$; $p < 0.01$).

Иная картина корреляционных связей была выявлена у “голубей” (рис. 3, Б). В покое у данного хронотипа доминировали слабые кардиореспираторные взаимодействия, максимум которых был смещен на утренние часы, когда проявлялись корреляции МОД и Vi с RR и ЧСС. Днем у “голубей” число корреляционных связей заметно уменьшалось относительно утренних часов и наблюдалась слабая обратная связь только между Ti и ПАР ($r = -0.31$; $p < 0.05$), а вечером корреляций не отмечалось. Под влиянием ментальной нагрузки количество межсистемных корреляций у “голубей” менялось менее закономерно, чем у “жаворонков”. Так, при работе в утреннее время общее число связей по сравнению с покоем уменьшалось, но формировались слабые связи Te с RR ($r = -0.28$; $p < 0.01$), ЧСС ($r = 0.24$; $p < 0.05$) и HF ($r = -0.26$; $p < 0.05$). Выполнение тестовых заданий днем сопровождалось корреляцией только между Vi и RR ($r = 0.16$; $p < 0.05$), а вечером — между Vi и TP ($r = 0.28$; $p < 0.05$), а также Vi и HF ($r = 0.24$; $p < 0.05$).

У студентов “сов” в состоянии покоя корреляция дыхания и ВСП отмечалась лишь вечером в виде слабой отрицательной связи ДО с HF ($r = -0.33$; $p < 0.05$). В условиях умственной монотонной деятельности у “сов” наблюдалась приуроченность большинства корреляционных связей к утреннему времени, при этом ведущую роль играла ЧСС, которая коррелировала с ДО ($r = -0.23$; $p < 0.05$), Ti ($r = -0.24$; $p < 0.05$), Ti ($r = -0.24$; $p < 0.05$) и ЧД ($r = 0.25$; $p < 0.05$). Днем при нагрузке у “сов”, в отличие от других хронотипов, наблюдались слабые положительные связи индекса LF/HF со значениями МОД ($r = 0.34$; $p < 0.05$) и Vi ($r = 0.26$; $p < 0.05$), а вечером — RR с Vi ($r = 0.19$; $p < 0.05$) (рис. 3, В).

Из результатов корреляционного анализа следует, что наиболее заметные различия в дневной динамике кардиореспираторных связей отмечались между представителями утреннего и вечернего хронотипов. У “жаворонков” более тесные взаимодействия параметров дыхания и ВСП наблюдались при работе в вечерние часы, у “сов” корреляционные связи доминировали утром. У “голубей” отмечалось определенное сходство с “совами”, а именно, наибольшее количество кор-

реляций между дыханием и ВСП наблюдалось при утренней работе. Необходимо отметить, что синхронизация циркадианных ритмов разных физиологических функций и их адаптация к информационным нагрузкам, выполняемым в разное время суток, во многом зависят от функционального состояния эндогенных ритмозадавателей, среди которых роль главного циркадианного осциллятора выполняют нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса [23]. Влияния супрахиазматического ядра на паттерн дыхания и кардиоритм могут опосредоваться симпатическими и парасимпатическими структурами мозгового ствола и спинного мозга [24], а также нейронами паравентрикулярного гипоталамического ядра, непосредственно взаимодействующего с центральными нейросетями, регулирующими дыхание и кровообращение [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, динамика и корреляционные связи параметров дыхания и ВСП у студентов в ходе выполнения умственной нагрузки монотонного характера в разные периоды дня определенным образом зависят от биоритмологических типов, являющихся важной детерминантой механизмов хроноадаптации. Характер реакций внешнего дыхания, ВСП и особенности взаимодействия между ними, наблюдаемые у разных хронотипов, позволяют считать, что наиболее адаптивный тип реагирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем, оптимальная синхронизация внешнего дыхания и ритма сердца с экзогенными ритмами и, возможно, меньшая вероятность вегетативных дисфункций при монотонной умственной деятельности, присущи студентам “голубям”. Второе место по оптимальности приспособительных реакций дыхания и сердца в указанных условиях деятельности занимают “совы”, третье — “жаворонки”, в связи с чем данным хронотипам следует более внимательно относиться к десинхронизации и социальному джетлагу, в том числе к работе со смещением плотности нагрузок на часы, не соответствующие их эндогенным ритмам.

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 Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева (Самара).

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

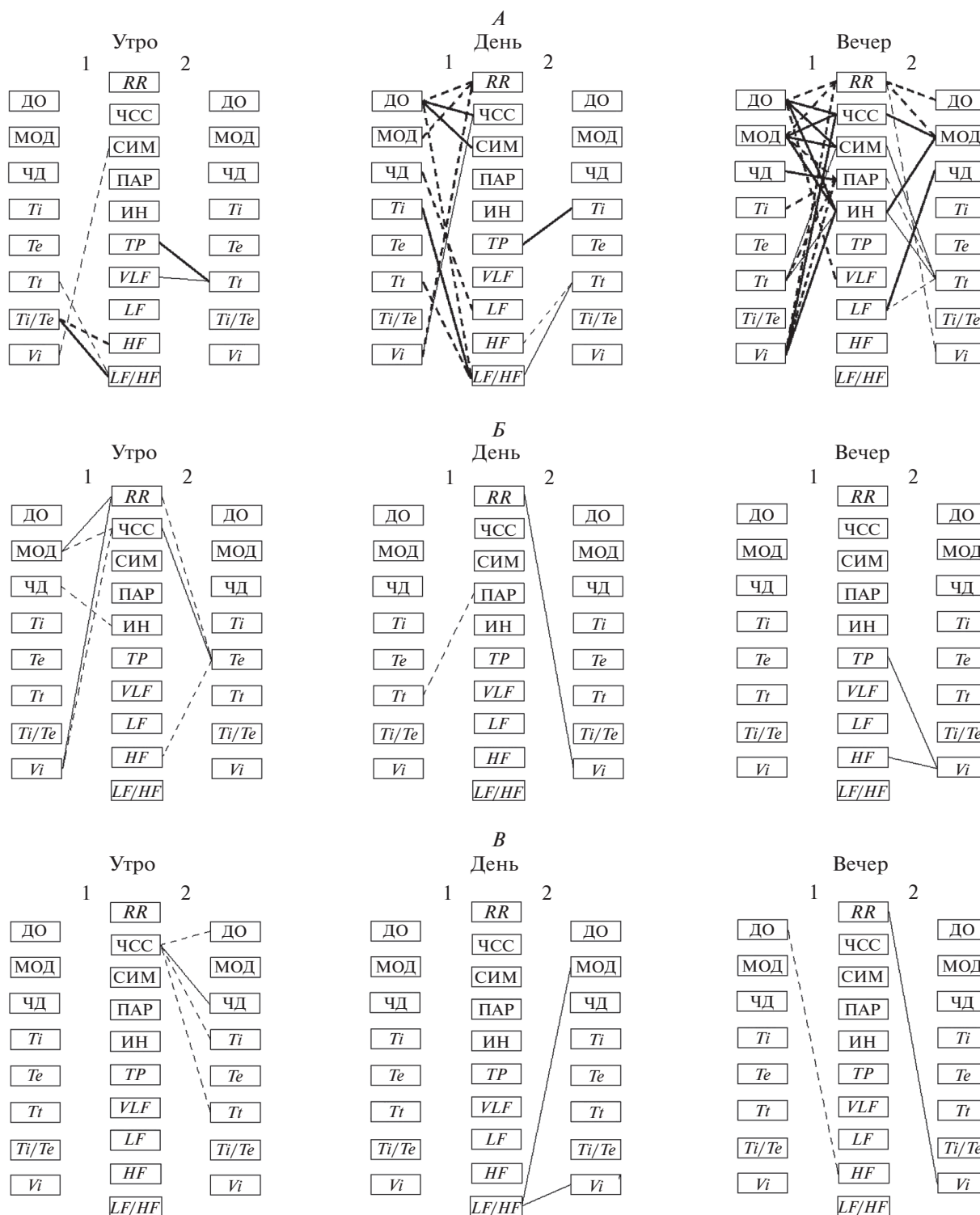


Рис. 3. Корреляционные связи между параметрами паттерна дыхания и вариабельности сердечного ритма (ВСР) у студентов "жворонков" (А), "голубей" (Б) и "сов" (В) до (1) и после (2) монотонной умственной нагрузки в разные периоды дня.

Сплошные жирные линии – средние положительные связи ($r = 0.35-0.69$), сплошные тонкие линии – слабые положительные связи ($r = 0.10-0.34$); прерывистые жирные линии – средние отрицательные связи ($r = -0.35...-0.69$); прерывистые тонкие линии – слабые отрицательные связи ($r = -0.10...-0.34$). Все связи статистически значимы.

рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ (проект № 18-29-14073).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Silva C.M., Mota M.C., Miranda M.T. et al. Chronotype, social jetlag and sleep debt are associated with dietary intake among Brazilian undergraduate students // *Chronobiol. Int.* 2016. V. 33. № 6. P. 740.
2. Катинас Г.С., Чибисов С.М., Азарвал Р.К. Актуальные термины современной хронобиологии // *Журн. научных статей Здоровье и образование в XXI в.* 2015. Т. 17. № 1. С. 4.
3. Martin J.S., Gaudreault M.M., Perron M., Laberge L. Chronotype, light exposure, sleep, and daytime functioning in high school students attending morning or afternoon school shifts: An actigraphic study // *J. Biol. Rhythms.* 2016. V. 31. № 2. P. 205.
4. Зарипов А.А., Янович К.В., Потапов Р.В., Корнилова А.А. Современные представления о десинхронозе // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 3. С. 176.
5. Rahafar A., Maghsudloo M., Farhangnia S. et al. The role of chronotype, gender, test anxiety, and conscientiousness in academic achievement of high school students // *Chronobiol. Int.* 2016. V. 33. № 1. P. 1.
6. Зашихина В.В., Цыганок Т.В. Физиологические аспекты адаптации к стрессогенным ситуациям при обучении в вузе // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 4-3. С. 629.
7. Чеснокова В.Н., Варенцова И.А., Соколова Л.В. Показатели функции внешнего дыхания у студентов с разным типом гомеостатической организации при начальной адаптации к обучению в вузе // *Вестник Поморского университета. Серия: естественные науки.* 2009. № 2. С. 32.
8. Шаламова Е.Ю., Рагозин О.Н., Сафонова В.Р. Биоритмологические особенности и элементы десинхроноза параметров центральной гемодинамики у студентов северного медицинского вуза // *Экология человека.* 2016. № 6. С. 26.
9. Путилов А.А. “Совы”, “жаворонки” и другие. О наших внутренних часах и их влиянии на здоровье и характер. М., Новосибирск: Совершенство, 1997. 264 с.
10. Сафонов В.А. Регуляция внешнего дыхания // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2009. № 2. С. 13.
11. Murayama Y., Hu L., Sakatani K. Relation between prefrontal cortex activity and respiratory rate during mental stress tasks: a near-infrared spectroscopic study // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 923. P. 209.
12. Павленко С.И., Ведясова О.А. Сезонные особенности паттерна внешнего дыхания у представителей с разными хронотипами // *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019. № 3. С. 98.
13. Александрова Н.П., Бреслав И.С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления // *Физиология человека.* 2009. Т. 35. № 2. С. 103.
14. Aleksandrova N.P., Breslav I.S. Human respiratory muscles: Three levels of control // *Human Physiology.* 2009. V. 35. № 2. P. 222.
15. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии.* 2001. № 24. С. 65.
16. Андрианов В.В., Василюк Н.А., Бирюкова Е.В. Когнитивная деятельность студентов и ее гемодинамическое обеспечение // *Вестник новых медицинских технологий.* 2017. Т. 24. № 2. С. 130.
17. Полякова-Семенова Н.Д., Данилова Ю.В., Семенова О.С. Анализ variability сердечного ритма у студентов вуза на разных этапах обучения // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2007. № 28. С. 27.
18. Ведясова О.А., Павленко С.И., Кротова И.Г., Комарова М.В. Влияние информационной нагрузки на динамику спектральных параметров variability сердечного ритма у студентов с разными хронотипами // *Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова.* 2016. Т. 102. № 8. С. 990.
19. Баевский Р.М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине // *Успехи физиологических наук.* 2006. Т. 37. № 3. С. 42.
20. Perini R., Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003. V. 90. № 3-4. P. 317.
21. Шлык Н.И. Экспресс-оценка функциональной готовности организма спортсменов к тренировочной и соревновательной деятельности (по данным анализа variability сердечного ритма) // *Наука и спорт: современные тенденции.* 2015. Т. 9. № 4(9). С. 5.
22. Джебрайлова Т.Д., Коробейникова И.И., Каратыгин Н.А., Дудник Е.Н. Динамика параметров альфа-активности ЭЭГ и variability сердечного ритма при интеллектуальной деятельности // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 6. С. 36.
23. Dzhebrailova T.D., Korobeinikova I.I., Karatygin N.A., Dudnik E.N. Dynamics of EEG α activity and heart rate variability in subjects performing cognitive tests // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 6. P. 559.
24. Димитриев Д.А., Санерова Е.В. Variability сердечного ритма и артериальное давление при ментальном стрессе // *Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова.* 2015. Т. 101. № 1. С. 98.
25. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций // *Успехи физиологических наук.* 2011. Т. 42. № 4. С. 39.
26. Joustra S.D., Reijntjes R.H., Pereira A.M. et al. The role of the suprachiasmatic nucleus in cardiac autonomic control during sleep // *PloS One.* 2016. V. 11. № 3. P. e0152390.
27. Mack S.O., Wu M., Ke P., Haxhiu M.A. Stimulation of the hypothalamic paraventricular nucleus modulates cardiorespiratory responses via oxytocinergic innervation of neurons in pre-Botzinger complex // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 102. № 1. P. 189.

Links of Parameters of External Respiration and Heart Rate Variability During Mental Load in Students With Different Chronotypes

S. I. Pavlenko^{a,*}, O. A. Vedyasova^a, I. G. Kretova^a

^a*Samara national research university, Samara, Russia*

^{*}*E-mail: pavlenko.snezhanna@mail.ru*

It was performed the analysis of changes and correlation links of external respiration and heart rate variability (HRV) parameters under monotonous mental load (in the form of a battery of tests for attention and counting in the mind) in students with morning (“larks”), daytime (“pigeons”) and evening (“owls”) chronotypes. Shown that during mental exercise in the morning, afternoon and evening hours, the minute volume of respiration and the volumetric rate of the inspiratory flow decrease, as well as such HRV parameters as the heart rate, sympathetic activity index, stress index, but to varying degrees for different chronotypes. Ambiguously in the morning, afternoon and evening chronotypes, the total spectral power of heart rate fluctuations and its individual frequency components change. In general, the number of cardiorespiratory effects and their intensity under load in “pigeons” is greater than in “larks” and “owls”. The correlation between respiration and HRV under monotonous load prevails among the “larks”, and closer links are observed in the evening hours, while among the “pigeons” and “owls” the correlations dominate during morning work. The data obtained suggest that, according to the optimality of the adaptive reactions of external respiration and heart under conditions of monotonous mental activity during hours that do not coincide with the chronotype, the first place is occupied by students “pigeons”, the second – “owls”, the third – “larks”.

Keywords: chronotypes, pattern of external respiration, heart rate variability, monotonous mental load, correlation links.

УДК 612.171.1:612.176.4

ИНТЕРВАЛЬНО-АМПЛИТУДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИОКАРДА У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

© 2021 г. Л. И. Иржак^{1, *}, Н. Г. Русских^{1, **}

¹ФГБОУ ВО Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина,
Республика Коми, Сыктывкар, Россия

*E-mail: irzhak31@mail.ru

**E-mail: rung76@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2020 г.

После доработки 21.05.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

Цель работы — определить длительность интервалов *PP*, *PT* и *TP* и вольтаж амплитуды *RD* у человека при действии двигательной нагрузки типа пробы Мартине, что необходимо для учета фаз рефрактерности в течение кардиоцикла. По материалам записи 1500 кардиоциклов у 15 обследованных юношей в возрасте 18–19 лет получены данные о длительности интервалов *PP*, *PT* и *TP*, а также амплитуд *RD* до и после действия физической нагрузки. Установлено, что в контроле длительность деполяризации, фазы абсолютной рефрактерности (интервал *PT*) колеблется в пределах от 0.51 ± 0.1 до 0.44 ± 0.03 с, т.е. в пределах ошибки метода, независима от уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). Продолжительность реполяризации, фазы относительной рефрактерности (сегмент *TP*) колеблется между 0.60 ± 0.1 до 0.24 ± 0.1 с. После опыта длительность абсолютной рефрактерности не меняется, относительной — снижается 0.15 ± 0.1 – 0.10 ± 0.04 с. При этом меняются соотношения между *PP* и *PT* и *PP* и *TP* до и после опыта. Амплитуды, представленные в виде относительной (%) разницы между их состоянием до и после нагрузки, минимальны при более длительных интервалах *PP* (около 20%) и максимальны при наименьших длительностях интервала *PP* (до 40%). Во всех случаях действие пробы Мартине сопровождается снижением уровня вариабельности всех показателей электрической активности миокарда. Приведенные результаты свидетельствуют об изменении характера взаимосвязи между показателями электрических свойств миокарда у человека под влиянием стрессовой ситуации.

Ключевые слова: электрокардиография, миокард, интервалы, амплитуды, деполяризация, реполяризация, фаза рефрактерности, проба Мартине, человек.

DOI: 10.31857/S0131164621020028

Электрические показатели сердца относятся к одной из наиболее интересных глав современной физиологии, ее фундаментальных и прикладных аспектов [1–5]. Основу этой области науки составляют знания о динамике потенциалов в клетках возбуждаемых тканей и результаты электрокардиографических (ЭКГ) исследований в экспериментах и клинике [6, 7].

Все элементы ЭКГ содержат информацию об электрических свойствах миокарда: степени его возбудимости и фазах рефрактерности. Особенный интерес в этом плане привлекают данные об интервалах и амплитудах, изменений их уровня и взаимосвязей в состоянии относительного покоя испытуемых и в условиях функциональных нагрузок. Материалы об этих свойствах миокарда необходимы при обсуждении механизма адаптивных реакций со стороны сердца, вариабельности показателей в условиях воздействий типа стресса.

Современные представления о природе интервалов и амплитуд ЭКГ базируются на результатах микроэлектродных исследований, обогативших физиологию сведениями о генезе и динамике потенциалов плазматических мембран кардиомиоцитов [1, 2, 8, 9]. Однако суммарные результаты взаимодействия электрических одиночных потенциалов кардиомиоцитов, измеряемых с помощью макроэлектродной техники ЭКГ на поверхности тела, редко обсуждаются в научной литературе [2] и подобные сведения практически отсутствуют в учебной литературе [8]. Между тем это составляет важную задачу современных исследований электрических свойств миокарда.

В настоящее время на тему интервально-амплитудных характеристик работы сердца есть ряд публикаций, в которых анализ интервалов, в основном, делается по длительности *RR*. Не меньший интерес представляет изучение интервалов

PP [10]. Именно *PP* дает возможность изучить такие важные электрофизиологические свойства миокарда, как активация миокарда (*PT* — фаза абсолютной рефрактерности), изопотенциальное состояние (*TP* — фаза относительной рефрактерности). Анализ этих интервалов позволяет изучить механизм формирования частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельности ритма сердца (ВРС).

Цель настоящего исследования — определить длительность интервалов *PP*, *PT* и *TP* и вольтаж амплитуды *RD* у человека при действии двигательной нагрузки типа пробы Мартине, что необходимо для учета фаз рефрактерности в течение кардиоцикла.

МЕТОДИКА

Было обследовано 15 практически здоровых юношей в возрасте 18–19 лет. Исследование проводили весной (май) в первой половине дня в научно-исследовательской лаборатории “Проблемы гипоксии” СыктГУ (г. Сыктывкар). Температура воздуха в помещении составляла +20–22°C, влажность воздуха — около 60%.

Производили запись ЭКГ во II стандартном отведении по 50 кардиоциклов у каждого обследуемого до и после физической нагрузки (ФН). Для работы использовали аппарат “ВНС-ритм” (Нейрософт, Россия). По записи ЭКГ анализировали кардиоинтервалы (соотношение — 50 мм = 1 с) и амплитуды (соотношение — 20 мм = 1 мВ). Компьютерное использование прибора “ВНС-ритм” позволяет учитывать только усредненные результаты по массе кардиоциклов, рассчитанные по интервалам *RR*. В связи с этим, а также с тем, что изучались расстояния между зубцами *PP*, *PT* и *TP*, информацию о которой система предоставить не может, интервалы *PP* (от начала зубца *P* до начала следующего зубца *P*), *PT* (от начала зубца *P* до начала зубца *T*), *TP* (от конца зубца *T* до начала зубца *P*) и амплитуды зубцов *RD* (от вершины зубца *R* до изолинии) измеряли линейкой с точностью 0.5 мм. Вариабельность показателей представлена в виде кардиоинтервалограмм (КИГ), кардиоамплитудограмм (КАГ) и *pNN50* (%).

В качестве ФН динамического типа применяли пробу Мартине — 20 приседаний в течение 30 с [11, 12]. Положение обследуемых в контроле — сидя.

Массив из 750 кардиоциклов (КЦ) до и после ФН был распределен на три подгруппы. Каждая из них соответствует трем вариантам ЧСС: 60 уд./мин и меньше (1 подгруппа), 61–80 уд./мин (2 подгруппа), 81 уд./мин и больше (3 подгруппа).

Результаты представлены в виде средних величин (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Для проведения статистической обработки данных использовали программу *Statistica 6.0*. Подсчита-

ны корреляции между показателями по Пирсону (r_p). Достоверность различий между показателями вычисляли по *t*-критерию Стьюдента, различия между параметрами оценивали методом парных сравнений, считая их достоверными при $p \leq 0.05$ [13–15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У юношей, близких по возрасту (18–19 лет) и роду занятий (студенты) длительность интервала *PP*, отражающий на ЭКГ общую продолжительность электрической систолы и диастолы, в контроле различается вдвое — от 1.33 до 0.63 с. На этом основании общий массив кардиоциклов был разбит на подгруппы (табл. 1).

Как видно из табл. 1, длительность интервала *PP* в подгруппах 1 и 3 различается на 40% ($p \leq 0.05$). Изменчивость показателя, судя по данным стандартного отклонения ($\pm SD$), находится на одном уровне в трех подгруппах (± 0.1 с). На рис. 1 показана вариабельность интервала *PP*, которая в контроле находится на уровне: ± 0.1 с — подгруппы 1 и 2, ± 0.05 с — подгруппа 3.

Более высокую вариабельность *PP* в подгруппе 1 подчеркивает и временной показатель *pNN50* (%), который соответствует 48%, что на 81% больше, чем в подгруппе 3 (9%), и на 21% превышает этот показатель в подгруппе 2 (38%).

На основании данных, которые приведены в табл. 1, следует зависимость степени уменьшения длительности интервала *PP* от ее величины в контроле. Как видно, в подгруппе 1 при среднем уровне в 1.11 с уменьшение длительности *PP* после ФН достигает 47% ($p \leq 0.05$), в то время как в подгруппе 3 снижение выражено в меньшей степени (на 26%). Зависимость результата от фонового уровня подчеркивается корреляциями между интервалами *PP* до и после опыта: 1 подгруппа — $r_p = 0.73$, 2 подгруппа — $r_p = 0.63$, 3 подгруппа — $r_p = 0.45$ (при $p \leq 0.05$). Изменчивость интервала в подгруппе 1, по данным $\pm SD$, остается на фоновом уровне, в подгруппе 2 и 3 снижается.

В ответ на ФН наблюдается снижение ($p \leq 0.05$) вариабельности интервала *PP* во всех трех подгруппах: в подгруппе 1 уменьшается вдвое, в подгруппе 3 — в 1.5 раза (рис. 1). Об этом же свидетельствует и сдвиг в меньшую сторону временного показателя *pNN50* (%) в подгруппах 1 и 2 на 29% (до 34 и 27% соответственно). В подгруппе 3 достигает лишь 6%. Таким образом, чем больше длительность интервала *PP* в контроле, тем в большей степени снижается вариабельность в опыте.

Важно определить, от чего зависит длительность и вариабельность интервала *PP*, который соответствует полному кардиоциклу на ЭКГ, и

Таблица 1. Показатели длительности интервалов (с) и величины амплитуды (*mV*) до и после физической нагрузки

Группа и подгруппы	ЧСС, уд./мин	Контроль				Физическая нагрузка			
		<i>PP</i> , с	<i>PT</i> , с	<i>RD</i> , <i>mV</i>	<i>TP</i> , с	<i>PP</i> , с	<i>PT</i> , с	<i>RD</i> , <i>mV</i>	<i>TP</i> , с
<i>M</i>	67	0.89	0.48	0.46	0.41	0.53**	0.42	0.31**	0.11**
<i>SD</i>	5	0.20	0.05	0.21	0.16	0.07	0.04	0.18	0.04
<i>min</i>	45	0.50	0.38	0.10	0.04	0.36	0.33	0.05	0.01
<i>max</i>	95	1.57	0.64	0.90	0.99	0.96	0.59	0.75	0.48
Счет	15	750	750	750	750	750	750	750	750
1	45	1.33	0.60	0.66	0.73	0.66	0.47	0.51	0.19
	56	1.07	0.50	0.33	0.57	0.64	0.48	0.17	0.16
	57	1.06	0.55	0.18	0.51	0.62	0.52	0.15	0.10
	58	1.04	0.46	0.23	0.58	0.55	0.39	0.17	0.16
	60	1.00	0.44	0.72	0.56	0.53	0.41	0.61	0.13
<i>M</i>	55	1.11*	0.51	0.42*	0.60*	0.60**	0.45	0.32	0.15**
<i>SD</i>	6	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
Счет	5	250	250	250	250	250	250	250	250
2	61	0.98	0.49	0.72	0.49	0.58	0.45	0.56	0.13
	63	0.96	0.50	0.30	0.46	0.40	0.36	0.22	0.04
	67	0.90	0.52	0.60	0.38	0.60	0.44	0.48	0.16
	69	0.87	0.47	0.72	0.40	0.46	0.40	0.41	0.06
	77	0.78	0.47	0.51	0.32	0.47	0.39	0.24	0.08
<i>M</i>	67	0.90*	0.49	0.57*	0.41*	0.50**	0.41	0.38**	0.09**
<i>SD</i>	6	0.1	0.03	0.1	0.1	0.1	0.04	0.13	0.1
Счет	5	250	250	250	250	250	250	250	250
3	85	0.71	0.47	0.53	0.25	0.48	0.41	0.26	0.07
	87	0.69	0.41	0.56	0.27	0.50	0.38	0.46	0.12
	88	0.68	0.41	0.49	0.27	0.47	0.39	0.25	0.08
	90	0.67	0.44	0.15	0.23	0.54	0.41	0.07	0.13
	95	0.63	0.44	0.19	0.19	0.50	0.39	0.11	0.11
<i>M</i>	89	0.68*	0.44	0.38*	0.24*	0.50	0.40	0.23**	0.10**
<i>SD</i>	4	0.1	0.03	0.2	0.1	0.04	0.02	0.19	0.04
Счет	5	250	250	250	250	250	250	250	250

Примечание: * — разница достоверна при $p \leq 0.05$ между подгруппами, ** — разница достоверна при $p < 0.05$ до и после физической нагрузки.

какие электрические свойства отражают различия длительности общей систолы и диастолы в подгруппах.

Интервал *PP* — это объединенные по длительности и вариабельности ЭКГ элементы *PT* и *TP*.

Интервал *PT* — показатель движения объединенной волны потенциалов действия (ПД) кардиомиоцитов по миокарду, соответствует на ЭКГ фазе абсолютной рефрактерности. ПД на поверхности тела уменьшен примерно в 100 раз ($\times 10^{-2}$) против ПД одиночных миоцитов [1, 16]. Как видно из табл. 1, процесс деполяризации в контроле

занимает у испытуемых от 0.60 до 0.41 с. Показатель малоизменчив, различается у обследуемых с большими (подгруппа 1) и меньшими (подгруппа 3) длительностями интервала *PP* на 15%. Изменчивость интервала *PT* в подгруппе 1, судя по данным $\pm SD$, в 2.5 раза больше, чем в подгруппах 2 и 3 (табл. 1). Вариабельность интервала *PT* незначительна (рис. 1). Зависимость результата от уровня в контроле подчеркивается корреляциями между интервалами *PT* до и после опыта: 1 подгруппа — $r_p = 0.72$, 2 подгруппа — $r_p = 0.70$, 3 подгруппа — $r_p = 0.80$ (при $p \leq 0.05$). Длительность и вариабель-

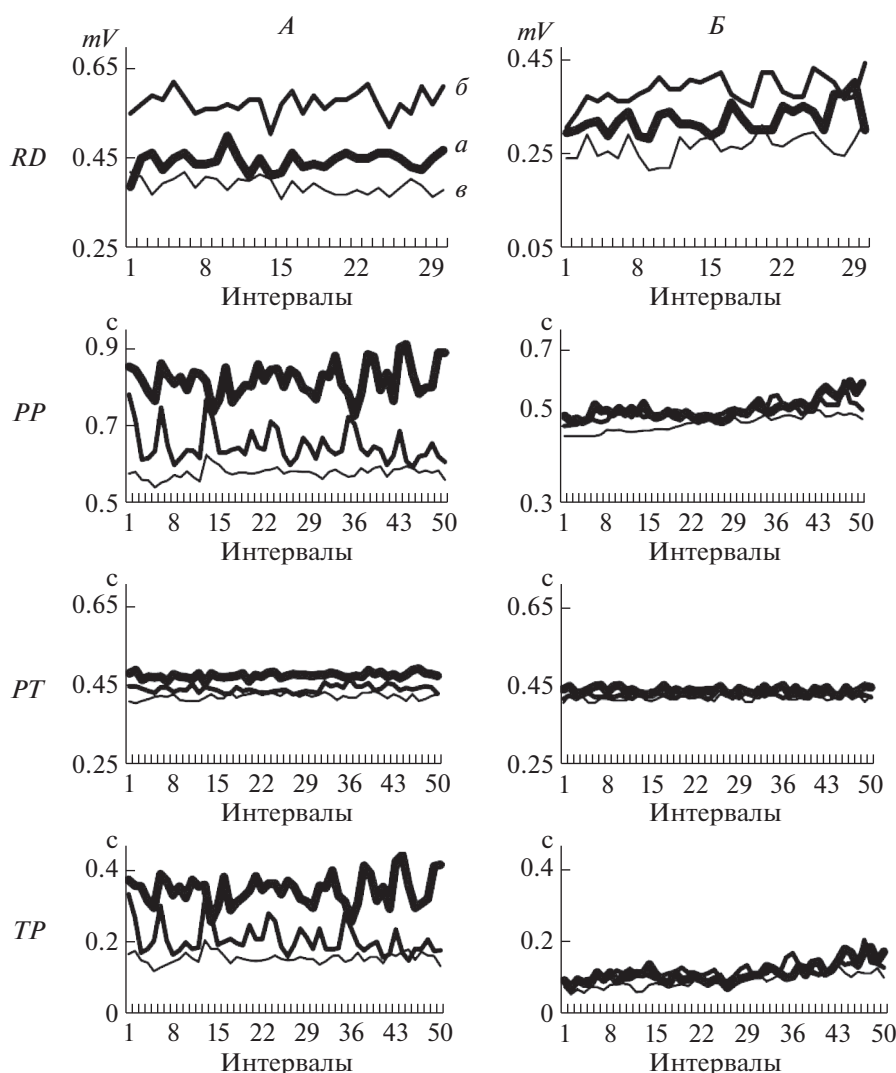


Рис. 1. Объединенные кардиоамплитудограммы (КАГ) и кардиоинтервалограммы (КИГ).

a — 1 подгруппа, *б* — 2 подгруппа, *в* — 3 подгруппа; *A* — до физической нагрузки, *B* — после физической нагрузки; по горизонтали — количество интервалов, по вертикали — длительность, *с* (интервалы) и вольтаж, *mV* (*RD*).

ность периода деполяризации и фазы абсолютной рефрактерности практически не зависят от ФН. Изменение длительности интервала *PT* в пределах 10–12%. Из КИГ (рис. 1) показателей до и после ФН видно, что вариабельность фазы абсолютной рефрактерности в ответ на ФН остается на уровне контроля (в пределах ± 0.02 с).

Второй показатель, который влияет на длительность интервала *PP*, — это сегмент *TP*. Интервал (сегмент) *TP* характеризует длительность процесса реполяризации и фазы относительной рефрактерности. *TP* отличается значительной изменчивостью и вариабельностью — от 0.73 до 0.19 с в контроле, т.е. на 74% (табл. 1). В контроле длительность фазы относительной рефрактерности внутри группы достоверно ($p \leq 0.05$) различается: между 1 и 3 подгруппами — на 60%, между 2

и 3 — на 41% (табл. 1). Изменчивость фазы относительной рефрактерности в подгруппах находится на одном уровне ($\pm SD$, с). Вариабельность продолжительности процесса реполяризации миокарда находится в пределах ± 0.1 с в подгруппах 1 и 2, что в два раза превышает ($p \leq 0.05$) вариабельность в подгруппе 3 — ± 0.05 с (рис. 1). Вариабельность интервала *TP* в подгруппах 1 и 2 превышает в два раза эти показатели в подгруппе 3. Другими словами, чем больше длительность *TP* в контроле, тем больше ($p \leq 0.05$) его вариабельность.

Под действием ФН в подгруппах 1 и 2 длительность сегмента *TP* снизилась на 77–78%, в подгруппе 3 — на 58%. На этом основании, исходя из индивидуальных данных (табл. 1), следует, что степень снижения длительности интервала (сег-

мента) TP зависит от фонового уровня. Это подчеркивается и корреляциями между интервалами TP до и после опыта: 1 подгруппа — $r_p = 0.87$, 2 подгруппа — $r_p = 0.68$, 3 подгруппа — $r_p = 0.52$ (при $p \leq 0.05$). Изменчивость показателя в подгруппах 1 и 2, судя по данным $\pm SD$ (с), после ФН не изменяется, в подгруппе 3 — уменьшается. На рис. 1 видно, что в опыте вариабельность сегмента TP подгруппах 1 и 2 достоверно ($p \leq 0.05$) снижается вдвое. Следует отметить сходство кардиоинтервалограмм интервала PP и сегмента TP . Таким образом, продолжительность и вариабельность общей длительности электрической систолы и диастолы на 90% зависит от длительности и вариабельности фазы относительной рефрактерности.

В отличие от интервальных показателей, регистрация амплитуд в большей степени зависит от сопротивления тканей. Абсолютная величина амплитуд потенциала действия отдельных клеток уменьшается на два порядка (с +40 до 0.40 mV). В связи с этим, следует сравнивать ПД на поверхности тела у одного и того же испытуемого до и после воздействий, не меняя положения электродов. Кроме того, убывание потенциала связано с тем, что передача между миоцитами идет за счет электрического сигнала [7, 9], который, в соответствии с законом Ома, при последовательном включении убывает. По данным табл. 1 охват миокарда деполяризацией, т.е. передача возбуждения в массиве от одного миоцита к другому (фаза абсолютной рефрактерности), реализуется за 0.5 с.

Абсолютные величины амплитуды характеризуют большую изменчивость ($\pm SD$ около 0.2 mV). По сравнению с величиной ПД одиночных кардиомиоцитов (+40 mV) суммарная величина амплитуды не превышает десятых долей (табл. 1). В такой же степени малы уровни амплитуд RD и после ФН. В то же время относительные значения этого показателя более наглядны. Как видно из сравнения данных в табл. 1 по внутригрупповым результатам до и после ФН, изменяются уровни амплитуды, они составляют по подгруппам снижение электрических свойств на 20–40%: в 1 подгруппе на 20%, во 2 и 3 подгруппах — на 30 и 40% соответственно. Корреляция между ΔPT и ΔRD $r_p = 0.42$ (при $p \leq 0.05$).

Анализ данных КАГ (рис. 1) величины до и после ФН позволяет составить представление о том, в какой степени в суммарном эффекте, регистрируемом на поверхности тела, отражаются электрические свойства одиночных кардиомиоцитов. Амплитуды ПД кардиомиоцитов на поверхности тела уменьшаются до 0.2–0.7 mV на 1.5–2 порядка против +40 mV в миоцитах. Зависимость результата в опыте от уровня в контроле во всех трех группах подчеркивается корреляциями

Таблица 2. Корреляции (r_p) между среднегрупповыми показателями электрических свойств миокарда до и после физической нагрузки

Контроль	Контроль			
	PP	PT	RD	TP
PP	—	0.80	0.19	0.98
PT	0.80	—	–0.16	0.68
RD	0.19	–0.16	—	0.22
TP	0.98	0.68	0.22	—
Опыт	Опыт			
	PP	PT	RD	TP
PP	—	0.87	0.17	0.85
PT	0.87	—	0.07	0.48
RD	0.17	0.07	—	0.25
TP	0.85	0.48	0.25	—
Контроль	Опыт			
	PP	PT	RD	TP
PP	0.64	0.60	0.34	0.51
PT	0.62	0.70	0.16	0.35
RD	0.005	–0.02	0.92	0.05
TP	0.59	0.52	0.37	0.62

Примечание: корреляции достоверны при $p \leq 0.05$.

между амплитудами RD до и после опыта: 1 подгруппа — $r_p = 0.98$, 2 подгруппа — $r_p = 0.83$, 3 подгруппа — $r_p = 0.89$ (при $p \leq 0.05$).

На рис. 2 наглядно показана взаимосвязь между интервалами и амплитудами и ее динамика под действием ФН.

Приняв первую величину RD (до ФН) за 100% (независимо от абсолютного условия), находим, что вторая цифра (после ФН) меньше первой на 20–40% ($p \leq 0.05$). В подгруппе 1 длительность линии относительной рефрактерности 0.60 с, в подгруппе 3 — около 0.24 с (разница в 2.5–3 раза). Длительность линии абсолютной рефрактерности в подгруппе 1 — 0.51 с, в подгруппе 3 — 0.44 с (разница в пределах ошибки). Из результатов следует, что все показатели отличаются в контроле по подгруппам. В ответ на ФН они сокращаются, в большей ($p \leq 0.05$) степени — сегмент TP . Это соответствует известным из литературы данным [1, 6, 8, 16] о зависимостях между процессами деполяризации и рефрактерностью.

В табл. 2 отмечены корреляции разного уровня между средними показателями.

Между интервалами PP и PT и интервалами PP и TP в контроле наблюдается высокая взаимосвязь. После опыта эти соотношения меняются: наблюдается тенденция к повышению связи меж-

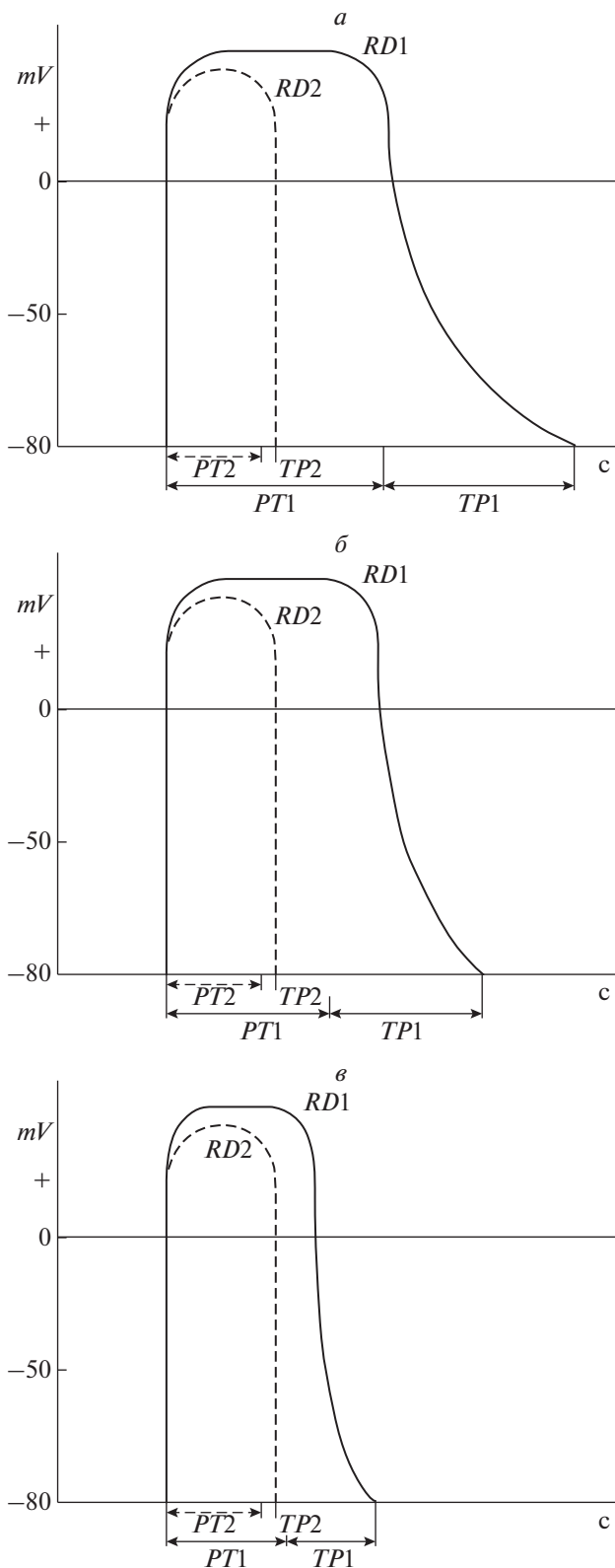


Рис. 2. Длительности фаз абсолютной (PT) и относительной (TP) рефрактерности, вольтаж амплитуды (RD).

a – 1 подгруппа, $б$ – 2 подгруппа, $в$ – 3 подгруппа. 1 – до физической нагрузки, 2 – после физической нагрузки; по горизонтали – секунды, по вертикали – mV .

ду интервалами PP и PT , в тоже время ее понижение между интервалами PP и TP . Это согласуется с полученными результатами: PT после опыта не меняется, что свидетельствует об усилении взаимосвязи времени деполяризации с общей продолжительностью систолы и диастолы, в то время как сегмент TP сокращается (взаимосвязь несколько ослабевает).

Проанализировав полученные интервально-амплитудные данные, установили разную реакцию показателей длительности интервалов и амплитуд на кратковременную физическую нагрузку типа пробы Мартине у обследуемых с разным уровнем ЧСС. Разница в длительности и вариативности интервалов между контролем и опытом наблюдается в большей степени в группе с низкими ЧСС, в амплитудах – в группе с высокими ЧСС.

ВЫВОДЫ

1. Длительности интервалов PP , PT , TP и вольтаж амплитуды RD при ФН зависят от исходного уровня этих показателей в контроле. Корреляции соответственно $PP - r_p = 0.64$, $PT - r_p = 0.70$, $TP - r_p = 0.62$, $RD - r_p = 0.92$.

2. В контроле корреляции между интервалами PP и PT (от $r_p = 0.80$), PP и TP (от $r_p = 0.98$). В опыте – соответственно между $r_p = 0.87$ и $r_p = 0.85$.

3. После физической нагрузки длительность фазы абсолютной рефрактерности остается на уровне контроля (в среднем – 0.48 ± 0.05 с), в то время, как длительность фазы относительной рефрактерности уменьшается в 4 раза.

4. Вольтаж амплитуды и длительность сегмента TP наиболее полно, по сравнению с другими элементами ЭКГ, отражают электрические свойства миокарда у человека в состоянии относительного покоя и при ФН.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Сыктывкарского государственного университета имени Питирима Сорокина (Сыктывкар).

Информированное согласие. Каждый участник исследования предоставил добровольное письменное информационное 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. Берне Р.М., Леви М.А. Физиология сердечно-сосудистой системы / Фундаментальная и клиническая физиология // Под ред. Камкина А.Г., Каменского А.А. М.: Академия, 2004. С. 513.
2. Шмаков Д.Н., Роцевский М.П. Активация миокарда. Сыктывкар: Издательство Института физиологии Коми НЦ УрО РАН, 1997. 165 с.
3. Заменина Е.В., Пантелева Н.И., Роцевская И.М. Электрическая активность сердца в период реполяризации желудочков у людей с разной устойчивостью к гипоксии // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 6. С. 59.
4. Zamenina E.V., Panteleeva N.I., Roshchevskaya I.M. Heart Electrical Activity during Ventricular Repolarization in Subjects with Different Resistances to Hypoxia // Human Physiology. 2019. V. 45. № 6. P. 634.
5. Goldberger A.L., Goldberger Z.D., Shvilkin A. Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach E-Book 9th Ed. Elsevier, 2019. 288 p.
6. Noble A., Johnson R., Thomas A., Bass P. The Cardiovascular System. Basic science and clinical Conditions. Toronto, 2010. 184 p.
7. Клинке Р. Проведение возбуждения между клетками. Глава: Электрические синапсы / Фундаментальная и клиническая физиология // Под ред. Камкина А.Г., Каменского А.А. М.: Академия, 2004. С. 263.
8. Смирнов В.М. Новое представление о механизме проведения возбуждения по рабочему миокарду // Российский кардиологический журнал. 2007. № 1(63). С. 74.
9. Камкин А.Г. Общая физиология возбудимых тканей / Фундаментальная и клиническая физиология // Под ред. Камкина А.Г., Каменского А.А. М.: Академия, 2004. С. 101.
10. Кубасов И.В., Бобков Д.Е. Оптические и электрические ответы кардиомиоцитов в изолированном сердце крысы при развитии гипоксии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2018. Т. 104. № 6. С. 670.
11. Иванов Г.Г. Структура variability сердечного ритма при анализе PP- и PR-интервалов у больных с различными формами ИБС / Новые методы электрокардиографии // Под ред. Грачева С.В., Иванова Г.Г., Сыркина А.Л. М.: Техносфера, 2007. С. 518.
12. Буйкова О.М., Булнаева Г.И. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2017. 24 с.
13. Шутков А.Б., Корней К.В., Мацканюк А.А. Тенденции антагонистов сердечного ритма в адаптивных реакциях после физической нагрузки // American Scientific Journal. 2019. Т. 1. № 27. С. 14.
14. Катмаков П.С., Гавриленко В.П., Бушов А.В. Биометрия. Учебное пособие для вузов. М.: Юрайт, 2019. 177 с.
15. Унгурану Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. 2011. № 5. С. 55.
16. Аварханов М.А. Биометрия в сфере физической культуры и спорта. М.: МПГУ, 2015. 122 с.
17. Pappano A.J., Wier W.G. Cardiovascular Physiology. E-Book: Mosby Physiology Monograph Series (Mosby's Physiology Monograph), 11 th Ed. Elsevier, 2018. 504 p.

Interval-Amplitude Indicators of Electrical Properties of Myocardium in Human under Physical Load

L. I. Irzhak^{a,*}, N. G. Russkikh^{a,**}

^aSyktvykar State University named after Pitirim Sorokin, Syktvykar, Russia

*E-mail: irzhak31@mail.ru

**E-mail: rung76@mail.ru

The purpose of the work is to determine the duration of the intervals of PP, PT and TP and the voltage of the RD amplitude in a person under the action of a motor load such as a Martine test, which is necessary to take into account the phases of refractivity during the cardiocycle. Based on the records of 1.500 cardiocycles in 15 examined young men aged 18–19 years old, data were obtained on the duration of the intervals of PP, PT and TP, as well as the amplitudes of RD before and after exposure to physical activity. It was found that in the control, the duration of depolarization, the phase of absolute refractoriness (PT interval) ranges from 0.51 ± 0.1 to 0.44 ± 0.03 s, i.e. within the error of the method, independent of the level of heart rate. The duration of repolarization, the phase of relative refractoriness (TP segment) varies between 0.60 ± 0.1 to 0.24 ± 0.1 s. After the experiment, the duration of absolute refractoriness does not change, relative – decreases 0.15 ± 0.1 – 0.10 ± 0.04 s. In this case, the relations between PP and PT and PP and TP change before and after the experiment. The amplitudes, represented as the relative (%) difference between their state before and after the load, are minimal for longer PP intervals (about 20%) and maximum for the shortest PP intervals (up to 40%). In all cases, the action of the Martine test is accompanied by a decrease in the level of variability of all indicators of the myocardial electrical activity. The above results indicate a change in the nature of the relationship between indicators of the electrical properties of the myocardium in humans under the influence of a stressful situation.

Keywords: electrocardiography, myocardium, intervals, amplitudes, depolarization, repolarization, refractory phase, Martine test, person.

УДК 612.83

ФЕНОМЕН КОАКТИВАЦИИ МЫШЦ ПРИ МОДУЛЯЦИИ ХОДЬБЫ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА

© 2021 г. Т. Р. Мошонкина^{1,*}, Н. Д. Шандыбина¹, С. А. Моисеев²,
А. А. Гришин¹, Ю. П. Герасименко¹

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

²ФГБОУ ВО Великолукская государственная академия физической культуры и спорта,
Великие Луки, Россия

*E-mail: moshonkina@infran.ru

Поступила в редакцию 27.05.2020 г.

После доработки 07.06.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

Впервые проведено исследование коактивации мышц-антагонистов на фоне неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга. Во время ходьбы здоровых добровольцев по беговой дорожке проводили чрескожную электрическую стимуляцию (ЧЭС) дорзальных корешков спинного мозга, чтобы во время фазы переноса адресно активировать моторные пулы мышц-сгибателей, а во время фазы опоры — мышц-разгибателей. Такая стимуляция меняла кинематику походки. Значения коэффициента коактивации (КК) мышц в фазах опоры и переноса при ходьбе со стимуляцией сравнивали с этими значениями при ходьбе без стимуляции. Было получено, что ЧЭС увеличивает значения КК мышц бедра на ~10% и голени на ~5%. Стимуляция также меняет соотношение между величинами КК мышц бедра и голени в фазах шага. При стимуляции в фазе опоры зарегистрировано достоверное отличие между КК мышц бедра и КК мышц голени в фазе опоры, отсутствовавшее при ходьбе без стимуляции. При стимуляции в фазе переноса не было отличия между КК мышц голени в фазе переноса и КК мышц голени в фазе опоры, которое регистрировали при ходьбе без стимуляции, т.е. при такой стимуляции голеностопный сустав был зафиксирован в фазе переноса в недо-разогнутом положении, в том же, в каком он находился в фазе опоры. При ходьбе, сопровождавшейся чередующейся стимуляцией: моторных пулов мышц-сгибателей в фазе переноса и моторных пулов мышц-разгибателей в фазе опоры, — жесткость голеностопного сустава в фазе переноса была такой же, как и в фазе опоры. Следовательно, величина и направленность изменений КК зависят от пространственно-временных характеристик стимуляции и коррелирует с изменениями походки, которые вызывает адресная стимуляция дорзальных корешков спинного мозга.

Ключевые слова: спинной мозг, электрическая стимуляция, мышцы, коактивация.

DOI: 10.31857/S0131164621020090

Коактивация мышц — это синхронное сокращение мышц-антагонистов, осуществляющих тягу в одном и том же суставе. Как правило, коэффициент коактивации (КК) рассчитывают за один шагательный цикл. Понятие коактивации обсуждают в контексте биомеханики движений и участия разных отделов мозга в управлении движением. Увеличение коактивации связывают с увеличением жесткости сустава; принято считать, что управление коактивацией происходит на супраспинальном уровне [1]. Неоднократно продемонстрировано, что у пациентов с двигательными нарушениями после реабилитационных мероприятий наблюдают уменьшение значений КК мышц, обеспечивающих движения, на которые были направлены реабилитационные процедуры [1]. Так у детей с ДЦП после курса

чрескожной электрической стимуляции (ЧЭС) спинного мозга на фоне локомоторной механотерапии зарегистрированы как достоверное уменьшение КК мышц бедра и голени, так и достоверное увеличение объема движений в суставах ног [2].

В процессе разработки “нейропротеза” — устройства и технологии для облегчения ходьбы пациентов, перенесших инсульт, — проведены исследования с участием здоровых добровольцев в качестве испытуемых. В процессе ходьбы ЧЭС корешков спинного мозга обеспечивала пространственно-временную адресную активацию моторных пулов: мышц-сгибателей — во время фазы переноса, мышц-разгибателей — во время фазы опоры [3]. При ходьбе по беговой дорожке ЧЭС сгибателей достоверно увеличивала подъем стопы над опорой, а ЧЭС разгибателей уменьша-

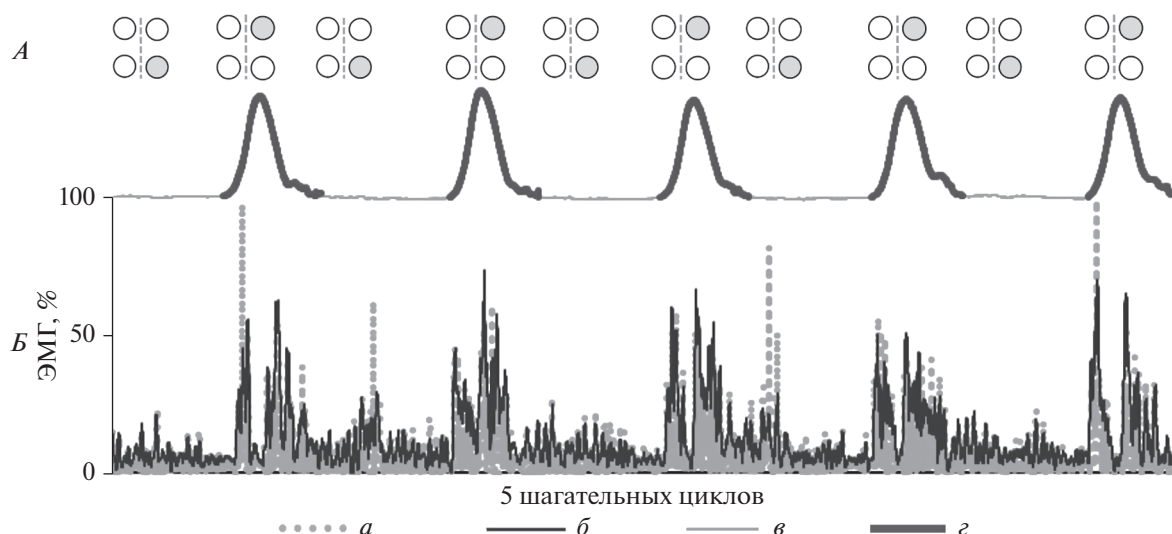


Рис. 1. Принцип пространственно-временной чрескожной стимуляции спинного мозга в нейропротезе.

А — схема расположения катодов и последовательность ЧЭС во времени; белые кружки — неактивные катоды; серые кружки — катоды, активные во время фазы переноса (*Th11–12*) и опоры (*L1–2*) ипсилатеральной ноги; пунктирная линия — осевая линия позвоночника; *Th11–12* и *L1–2* — позвонки. *Б* — алгоритм ЧЭС на примере последних 15 с исследования и принцип анализа ЭМГ на примере *m. tibialis anterior* (*ТА*); ЧЭС в зависимости от фаз шага, определенной по перемещению первого пальца стопы (кривая под электродами); ЭМГ инвертирована и нормированы к 100% (точечная кривая *ТА, а*), затем построена огибающая (*б*); ЭМГ синхронизирована с данными кинематики (*в* — фаза опоры, *г* — фаза переноса); испытуемый Д.Г., ходьба со скоростью 1.5 км/ч, правая нога.

ла длительность фазы опоры, увеличивала частоту шагов.

Задача настоящего исследования — определить влияние пространственно-временной адресной активации моторных пулов методом ЧЭС во время равномерной ходьбы на коактивацию мышц-антагонистов при адресном воздействии на эти мышцы в фазах опоры и переноса.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали здоровые добровольцы ($n = 6$). Все испытуемые мужского пола (средний возраст ~25 лет). Исследование выполняли на базе НИИ Проблем спорта и оздоровительной физической культуры ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта» (ВЛГАФК). В процессе исследования испытуемые шли по беговой дорожке (*h/p/cosmos gaitway®*) со скоростью ~1.5 км/ч. После 15 с ходьбы начинали ЧЭС правого дорзального корешка спинного мозга, связанного с моторным пулом мышц-разгибателей (активация разгибателей) во время фазы опоры правой ноги, через 15 с эту стимуляцию прекращали и начинали ЧЭС правого дорзального корешка спинного мозга, связанного с моторным пулом мышц-сгибателей (активация сгибателей), во время фазы переноса правой ноги, через 15 с начинали чередующуюся ЧЭС разгибателей и сгибателей во время фаз опоры и переноса правой ноги соответ-

ственно (рис. 1). Исследование повторяли в той же последовательности, стимулируя корешки слева в зависимости от фаз шага левой ноги.

Возможность адресной активации моторных ядер сгибателей и разгибателей методом эпидуральной электрической стимуляции спинного мозга была показана в исследованиях с участием пациентов с травмой спинного мозга в [4]. В исследованиях с участием здоровых добровольцев продемонстрировали, что ЧЭС на 2 см правее или левее центральной оси позвоночника на уровне позвонков *L1–L2* увеличивала силу разгибания в коленном и голеностопном суставах на стороне стимуляции [5]. Для ЧЭС фиксировали на коже 4 катода (Ø 3 см): 1) для активации разгибателей на ~2.5 см правее и левее оси позвоночника по ходу корешков спинного мозга между позвонками *L1–L2*, 2) для активации сгибателей — на ~2.5 см правее и левее оси позвоночника по ходу корешков спинного мозга между позвонками *T11–T12* (рис. 1, *А*). Два анода (5 × 10 см²) размещали на коже симметрично над гребнями подвздошных костей. Для стимуляции использовали Биостим/Неостим-5 (ООО «Косима», Россия). ЧЭС проводили монополярными модулированными импульсами тока (длительность 1 мс, модуляция 5 кГц) с частотой 15 Гц (активация разгибателей) и 30 Гц (активация сгибателей). Диапазон использованных токов 15–90 мА. Подробнее материалы и метод ЧЭС описаны в [3].

ЧЭС корешков на уровне $T11-12$ и $L1-2$ проводили во время фаз переноса и опоры ипсилатеральной ноги, соответственно. Для детекции фаз шага на передние поверхности бедер эластичными повязками крепили датчики-гироскопы, в состав которых входили трехосный гироскоп и трехосный акселерометр в одной микросхеме *LSM6DSL* (*ST Microelectronics*, Швейцария), микроконтроллер *MSP430F5510* (*Texas Instruments*, США), радиомодуль, аккумулятор. Момент постановки стопы на опору и отрыва от опоры определяли по смене знака производной угловой скорости бедра, которую регистрировал гироскоп.

Для регистрации кинематических характеристик движений ног использовали видеосистему (*Qualisys*, Швеция). На двух ногах регистрировали поверхностную ЭМГ сгибателя и разгибателя коленного сустава — мышц бедра (*m. gastrocnemius lat. (GL)*, *m. tibialis ant. (TA)*) и сгибателя и разгибателя голеностопного сустава — мышц голени (*m. biceps fem (BF)*, *m. vastus lat. (VL)*). Для этого использовали телеметрический электронейромиограф (*ME 6000 MegaWin*, Финляндия). Сигналы ЭМГ были синхронизированы с отметками стимуляции и с сигналами видеосистемы. Для анализа ЭМГ фазы шага определяли по перемещениям маркера-отражателя, закрепленного на обуви над пятым пальцем стопы. Материалы и методы электромиографии и видеофиксации

ходьбы, а также детали их синхронизации подробно описаны в работе [6].

При ЧЭС корешков спинного мозга ЭМГ зашумлена артефактами стимуляции. Все данные ЭМГ, в том числе и зарегистрированные без ЧЭС, фильтровали с помощью оригинального программного обеспечения. Принцип работы фильтра состоит в поиске паттерна, характерного для артефакта стимуляции, и замена фрагмента ЭМГ, содержащего наводку, на динамическое среднее. При этом вариационный ряд ЭМГ оставался практически не затронут. Дальнейшую обработку и анализ ЭМГ проводили в среде *RStudio*. Сигналы ЭМГ-активности инвертировали в положительную область и нормировали, затем строили огибающую, ЭМГ синхронизировали для каждой фазы шага и считали среднее нормированной ЭМГ (рис. 1, Б) [7]. Огибающую строили методом скользящего среднего (окно 60) и нормировали методом шкалирования к 0 : 100. Нормированную огибающую каждого цикла аппроксимировали на 100 точек методом линейной интерполяции [8].

Так как золотой стандарт в расчетах КК отсутствует [1], применяли две хорошо известные формулы КК: модифицированную формулу Рудольфа КК(1) [9, 10] и формулу Латаша с коллегами КК(2) [1].

$$KK_1 = \frac{\sum_{j=1}^{200} [(EMG_H(j) + EMG_L(j)/2)] (EMG_L(j)/EMG_H(j))}{200} \quad KK(1),$$

где EMG_H — наибольшая средняя активность в паре мышц, а EMG_L — наименьшая средняя активность. KK_1 усредняют к фазе шага ($j = 1 : 200$). Низкие значения $KK(1)$ указывают как на высокий уровень активации одной мышцы одновременно с низким уровнем активации

другой мышцы в паре, так и на низкий уровень активации обеих мышц в течение анализируемого временного периода, а большие значения $KK(1)$ соответствуют большой активности обеих мышц в анализируемый период времени [9].

$$KK_2 = \frac{\min(\int EMG \text{ сгибатель}, \int EMG \text{ разгибатель})}{\int EMG \text{ сгибатель} + \int EMG \text{ разгибатель}} \quad KK(2),$$

где $\int EMG$ сгибатель, $\int EMG$ разгибатель — нормированный интеграл мышечной активности сгибателя и разгибателя. В числителе берется минимальное из двух значений за фазу и делится на значение совместной активности за фазу. Значение 0.5 соответствует максимальному коэффициенту коактивации и 0 соответствует отсутствию

коактивации [1]. Значения $KK(1)$ нормировали к 1, чтобы сравнивать со значениями $KK(2)$.

Формула $KK(2)$, в отличие от формулы $KK(1)$, не чувствительна к среднему уровню активности мышц — большие значения $KK(2)$ отражают только одновременную активность мышц в сравниваемой паре, а маленькие значения — низкий уровень коактивации мышц в паре. Однако если

разница между средней активностью мышц в сравниваемой паре не очень большая, то доля случайности в том, активность какой мышцы будет учтена в числителе $KK(2)$, увеличивается, следовательно, вариабельность значений, рассчитанных по $KK(2)$, велика. Последнего недостатка нет у формулы $KK(1)$.

Во всех фазах шага отношение сгибателя и разгибателя бедра (BF и VL), сгибателя и разгибателя голени (TA и GL) рассчитывали по среднему значению ЭМГ за фазу. Данные, полученные при ЧЭС корешков справа и слева, анализировали вместе. Для определения эффекта активации корешков определяли относительную разницу (дельту) между коэффициентами коактивации при ходьбе с ЧЭС и при ходьбе без ЧЭС для каждого исследования (попарная разница, $n = 15$). Статистический анализ проводили с использованием t -критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверными считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Коактивация мышц при ходьбе без стимуляции. Значения KK при ходьбе без ЧЭС, рассчитанные по обеим формулам, представлены на рис. 2, *А, Б*. Независимо от способа расчета получено, что в фазе переноса коактивация мышц голени достоверно меньше коактивации мышц бедра; в фазе опоры коактивация мышц голени и бедра не отличались. Коактивация мышц голени в фазе переноса достоверно меньше, чем в фазе опоры; значения KK мышц бедра не зависели от фазы шага.

Результаты аналогичных исследований коактивации мышц голени и бедра в зависимости от фаз шага при ходьбе здоровых испытуемых по беговой дорожке опубликованы в [11]. Также получено, что KK мышц бедра были больше значений KK мышц голени и значения KK мышц голени в фазе опоры были больше, чем в фазе переноса. Однако в [11] значения KK мышц бедра, также, как и мышц голени, зависели от фазы шага и были больше в фазе опоры, чем в фазе переноса. Вероятно, причина различий в том, что в [11] испытуемые ходили со скоростью ~ 4.5 км/ч, в нашем исследовании — со скоростью в 3 раза меньше. Возможно, ходьба с меньшей скоростью по беговой дорожке связана с уменьшением амплитуды движений в коленном суставе, что проявляется в том, что значения KK мышц бедра (показатель жесткости коленного сустава) в фазе переноса не уменьшаются по отношению KK в фазе опоры. На основании анализа изменений KK в фазах шага при разной скорости ходьбы можно предположить, что произвольная регуляция скорости ходьбы происходит за счет регуляции амплитуды движений в коленном суставе.

Коактивация мышц при ходьбе с активацией разгибателей в фазе опоры. При ЧЭС на уровне $L1$ в фазе опоры коэффициенты коактивации мышц бедра и голени, рассчитанные по $KK(1)$, были достоверно больше коэффициентов в фазе опоры при ходьбе без ЧЭС (рис. 3, *А*), при расчете по $KK(2)$ положительный прирост соответствующих значений был недостоверным (рис. 3, *Б*). При ЧЭС на уровне $L1$ соотношения между величинами коэффициентов в фазах шага, рассчитанными по формулам $KK(1)$ и $KK(2)$, оставались такими же, как и при ходьбе без ЧЭС (рис. 2, *А–Г*). При расчете по $KK(1)$ в фазе опоры (во время ЧЭС) усредненные коэффициенты мышц голени были достоверно меньше усредненных значений KK мышц бедра (рис. 2, *В*), что не наблюдали без ЧЭС (рис. 2, *А*). Такое же соотношение коэффициентов в фазе опоры наблюдали ранее при ходьбе здоровых испытуемых по беговой дорожке с большей, чем в наших исследованиях, скоростью [11]. Пропорция значений $KK(1)$ мышц голени и бедра, соответствующая пропорции, полученной в [11], отражает увеличение частоты шагов (уменьшение длительности фазы опоры при постоянной скорости ходьбы) при ЧЭС на уровне $L1$ в фазе опоры [3]. Независимо от использованной для расчета формулы, значения KK в фазе переноса при ЧЭС на уровне $L1$ в фазе опоры достоверно не отличались от значений KK в фазе переноса при ходьбе без ЧЭС (рис. 3), что косвенно демонстрирует точность детекции фаз шага “нейропротезом” [3].

Коактивация мышц при ходьбе с активацией сгибателей в фазе переноса. При ЧЭС на уровне $T11$ в фазе переноса коэффициенты коактивации мышц бедра и голени были достоверно больше коэффициентов в фазе переноса без ЧЭС при расчете по $KK(1)$ (рис. 3, *А*), при расчете по $KK(2)$ прирост значений достоверен для мышц голени, а для мышц бедра не достоверен (рис. 3, *Б*). Достоверное увеличение значений KK , рассчитанных по обеим формулам, демонстрирует, что при активации моторных ядер мышц-сгибателей в фазе переноса увеличивалась жесткость в голеностопном суставе. Соотношения между величинами коэффициентов, рассчитанными по обеим формулам KK , для ходьбы с ЧЭС на уровне $T11$ отличаются от соотношений, которые наблюдали при ходьбе без ЧЭС, — отсутствует различие между коэффициентами мышц голени в фазе опоры и в фазе переноса; значения KK мышц голени при ЧЭС в фазе переноса такие же, как в фазе опоры без ЧЭС (рис. 2, *Д, Е*). Следовательно, при ЧЭС корешков сгибателей в фазе переноса жесткость в голеностопном суставе в этой фазе такая же, как и в фазе опоры при ходьбе без стимуляции — при этом способе ЧЭС при переносе ноги голеностопный сустав зафиксирован в недоразогнутом положении, в том же, в каком он был в фазе опо-

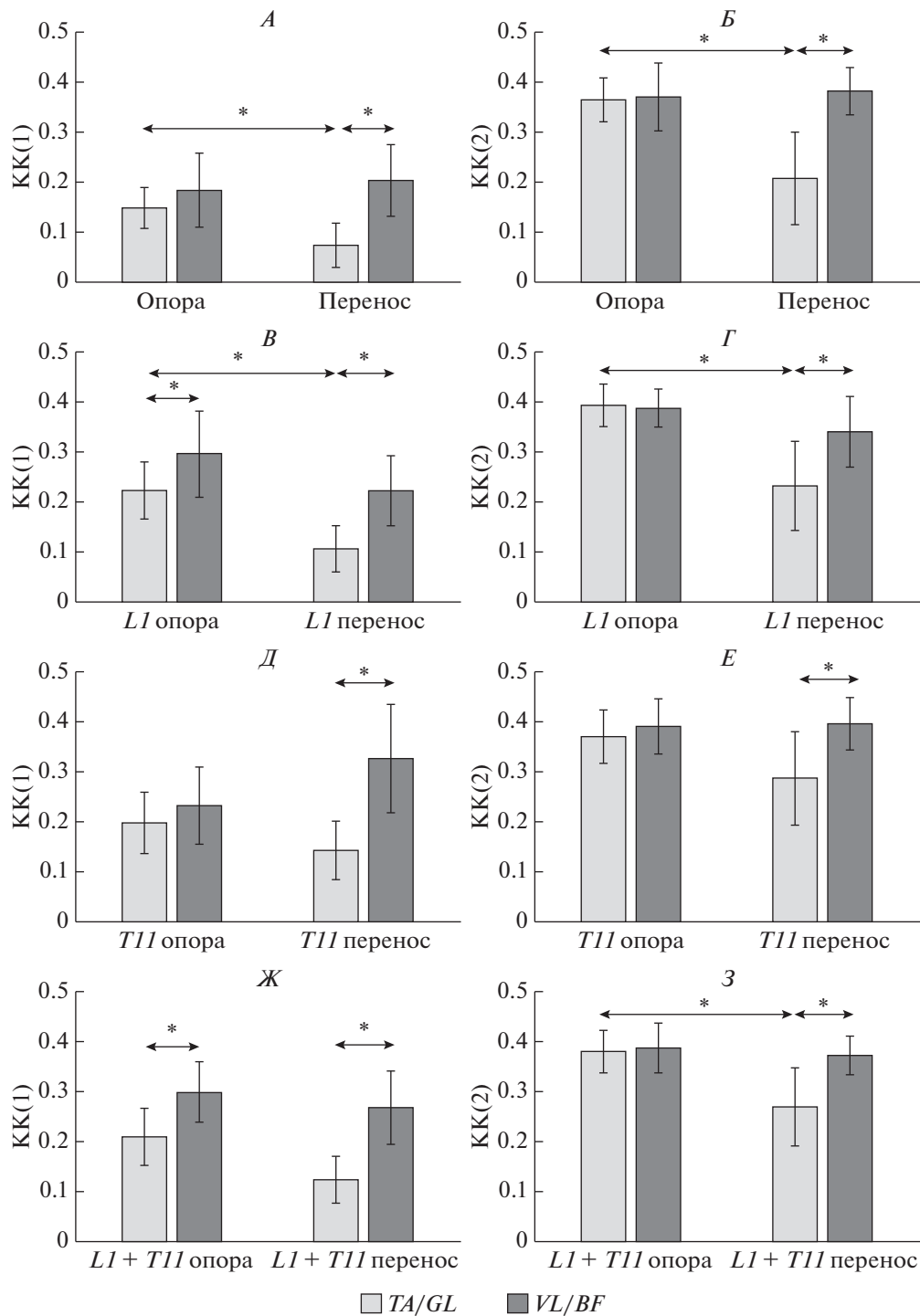


Рис. 2. Коактивация мышц-антагонистов при ходьбе по беговой дорожке.

Коэффициенты коактивации, рассчитанные по формулам $KK(1)$, $KK(2)$, в фазах опоры и переноса при ходьбе без ЧЭС (А, Б), при ходьбе с ЧЭС на уровне L1 в фазе опоры (Б, Г), при ходьбе с ЧЭС на уровне T11 в фазе переноса (Д, Е) и при чередующейся стимуляции на уровне L1 в фазе опоры и на уровне T11 в фазе переноса, как на рис. 1, Б (Ж, З). TA/GL и VL/BF – КК соответствующих пар мышц; показаны средние и доверительные интервалы; $n = 15$; * – $p < 0.05$.

ры без стимуляции. Вероятно, что активация моторных ядер мышц-сгибателей в фазе переноса у пациентов, перенесших инсульт, может преодолеть

проблему отвисания стопы во время ходьбы, свойственную походке этих пациентов. Коэффициенты в фазе опоры при таком способе ЧЭС до-

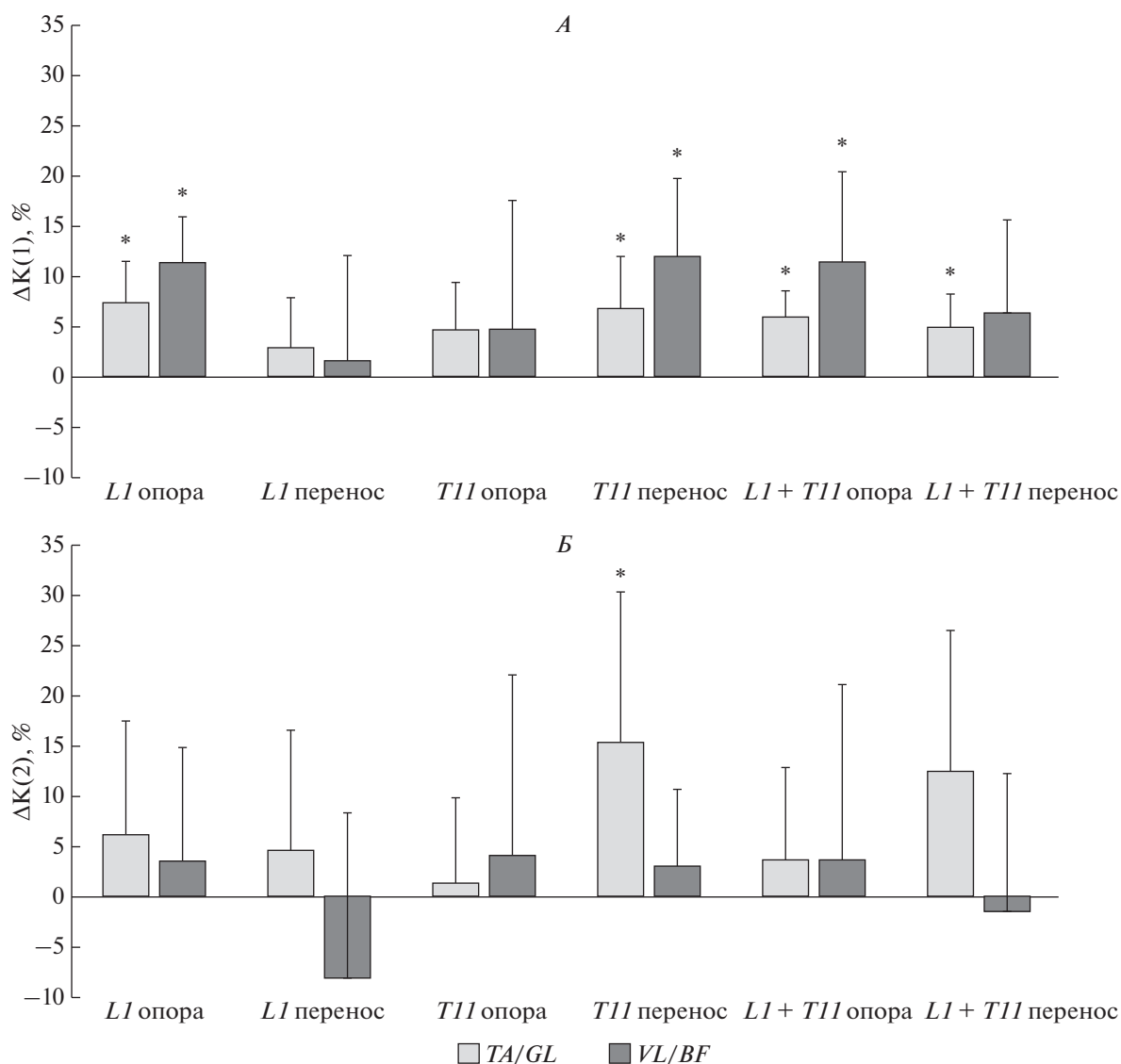


Рис. 3. Влияние пространственно-временной чрескожной стимуляции спинного мозга на коактивацию мышц. А, Б – разница (дельта) между относительным изменением КК, при ходьбе с ЧЭС и при ходьбе без ЧЭС, сосчитанными по формулам КК(1) и КК(2), попарное сравнение; L1 – ЧЭС на уровне L1 в фазе опоры; T1 – ЧЭС на уровне T11 в фазе переноса; L1 + T1 – ЧЭС на уровне L1 в фазе опоры и на уровне T11 в фазе переноса (рис. 1, Б); TA/GL и VL/BF – КК соответствующих пар мышц. $n = 15$. Показаны средние и доверительные интервалы. * – $p < 0.05$.

стительно не отличались от коэффициентов в фазе опоры при ходьбе без ЧЭС (рис. 3), что еще раз доказывает точность определения фаз шага “нейропротезом”. Это важный результат, так как для детекции фаз шага в расчетах КК и в “нейропротезе” использованы разные технические устройства и методы.

Коактивация мышц при ходьбе с активацией сгибателей в фазе переноса и разгибателей в фазе опоры. При ходьбе, которая сопровождалась ЧЭС на уровне L1 в фазе опоры и ЧЭС на уровне T11 в фазе переноса (как на рис. 1, Б), коэффициенты мышц голени и бедра в фазе опоры, рассчитанные по КК(1), были достоверно больше соответ-

ствующих коэффициентов при ходьбе без стимуляции, а значения КК(1) мышц голени в фазе переноса также достоверно отличались от соответствующих коэффициентов без ЧЭС (рис. 3, А). При расчете по формуле КК(2) достоверные отличия отсутствовали (рис. 3, Б). При расчете по КК(1) значения коэффициента мышц голени были достоверно меньше значений КК мышц бедра как в фазе переноса, так и в фазе опоры, а достоверные отличия между значениями коэффициента для мышц голени в фазе опоры и в фазе переноса, которые получили при ходьбе без ЧЭС, не обнаружили (рис. 2, А, Ж). Соотношения между коэффициентами мышц бедра и голени в фазах

шага при ЧЭС, рассчитанными по формуле $KK(2)$, были такими же, как и при ходьбе без ЧЭС (рис. 2, Б, 3).

Достоверные отличия отсутствовали между коэффициентами коактивации при сравнении в парах ЧЭС $L1/T11$, $L1/(L1 + T11)$, $T11/(L1 + T11)$ как в фазе опоры, так и в фазе переноса. Отсутствие различий связано с тем, что при стимуляции в одной из фаз шага, меняя кинематику движения в этой фазе, вызывали также компенсационные изменения кинематики и в другой фазе шага, потому что скорость ходьбы была постоянной и была задана скоростью беговой дорожки.

Значения $KK(1)$ в фазе опоры при ЧЭС корешков мышц-разгибателей в фазе опоры и в фазе переноса при ЧЭС корешков мышц-сгибателей в фазе переноса были достоверно больше, чем значения $KK(1)$ в соответствующих фазах при ходьбе без ЧЭС как для мышц голени, так и для мышц бедра (рис. 3, А). Прирост $KK(1)$ для мышц голени составил 5–7%, для мышц бедра – 11–12%. Как было отмечено [9], большие значения $KK(1)$ соответствуют большой усредненной активности обеих мышц в анализируемой паре. Было доказано, что ЧЭС корешков разгибателей увеличивает амплитуду рефлекторного ответа мышц разгибателей со стороны стимуляции [5], у спинальных пациентов было показано, что эпилептичная электрическая стимуляция сегментов спинного мозга, в которых находятся ядра сгибателей, увеличивает активность мышц-сгибателей и также стимуляция сегментов спинного мозга, в которых находятся ядра разгибателей, увеличивает активность мышц-сгибателей для разгибателей [4]. Значения $KK(2)$ при ЧЭС в тех же условиях увеличились недостоверно (рис. 3, Б); это связано с большой вариативностью значений, вычисляемых по этой формуле, которая проявляется при малой разнице между амплитудами ЭМГ сравниваемых мышц (см. Методика). Следовательно, изменения значений $KK(2)$ при ЧЭС косвенно свидетельствуют о том, что во время стимуляции корешков активность мышц в анализируемой паре отличалась незначительно. Возможно, что увеличение усредненной активности мышц-антагонистов связано с явлением “наведения” (*cross talking*), т.е. с возможной передачей возбуждения между соседними мышцами при регистрации ЭМГ поверхностными электродами [12]. С одной стороны, для большинства мышц голени во время ходьбы испытуемых с разной скоростью показано, что разница между результатами регистрации методами поверхностной и внутримышечной электромиографии минимальна или недостоверна, т.е. явление “наведения” отсутствует [13, 14]. С другой стороны, для *m. soleus* и *m. tibialis ant.* в тех же условиях поверхностная электромиография регистрировала активность, а внутримышечная – демонстрировала отсутствие активности

[14], и авторы исследования сделали вывод о том, что надо с осторожностью интерпретировать результаты поверхностной ЭМГ этих мышц. Следовательно, нельзя исключить, что явление “наведения” между соседними мышцами внесло свой вклад в прирост величин коактивации мышц-антагонистов, который мы зарегистрировали при ЧЭС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования коактивации мышц-антагонистов в фазах шага в процессе адресного воздействия на исследуемые мышцы ЧЭС получено, что при ЧЭС моторных пулов мышц-разгибателей в фазе опоры коактивация мышц голени была достоверно меньше коактивации мышц бедра, что не наблюдали без стимуляции. Основываясь на опубликованных ранее данных, предполагаем, что это связано с зарегистрированным увеличением частоты шагания (уменьшение длины шага при постоянной скорости ходьбы [3]).

При ЧЭС на уровне моторных пулов мышц-сгибателей в фазе переноса получено, что коактивация мышц голени в фазе переноса такая же, как и в фазе опоры при ходьбе без стимуляции. Следовательно, при таком адресном воздействии ЧЭС голеностопный сустав зафиксирован в фазе переноса в недоразогнутом положении, в том же, в каком он был в фазе опоры без стимуляции.

При ходьбе, которая сопровождалась чередующейся ЧЭС: моторных пулов мышц-сгибателей в фазе переноса и моторных пулов мышц-разгибателей в фазе опоры, – жесткость голеностопного сустава в фазе переноса была такой же, как и в фазе опоры.

Независимо от способа расчета коактивации, значения KK в фазе переноса при ЧЭС во время фазы опоры не отличались достоверно от значений KK в фазе переноса при ходьбе без ЧЭС и, наоборот, при ЧЭС во время фазы переноса не отличались достоверно от значений KK в фазе опоры при ходьбе без ЧЭС. Это демонстрирует точность технологии детекции фаз шага в “нейропротезе”.

Впервые была определена коактивация мышц-антагонистов во время движений на фоне неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга и выявлено увеличение коактивации всех исследуемых пар мышц по сравнению с движениями без стимуляции. В связи с этим необходимо проводить дальнейшие исследования, чтобы выяснить, связано ли это с “наведением” (*cross talking*) возбуждения между мышцами или с увеличением жесткости суставов, так как увеличение жесткости суставов связывают с риском падения, нарушения устойчивости при походе [11].

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 Великолукской государственной академии физической культуры и спорта (ВЛГАФК) (Великие Луки).

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. НИР с ООО “Косима” № 2/2019 от 01.12.2019 в рамках проекта НТИ “Разработка нейростимуляционного устройства для регуляции двигательных функций у больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения” и программы фундаментальных исследований Президиума РАН № 1.42.

Благодарности. Авторы благодарны Р.М. Городничеву, А.М. Пухову, Е.А. Пивоваровой, С.М. Иванову, В.В. Маркевич за помощь в экспериментальной работе.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Latash M.L.* Muscle coactivation: definitions, mechanisms, and functions // *J. Neurophysiol.* 2018. V. 120. № 1. P. 88.
2. *Solopova I.A., Sukhotina I.A., Zhvansky D.S. et al.* Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy // *Neurosc. Lett.* 2017. V. 639. P. 192.
3. *Городничев Р.М., Пухов А.М., Моисеев С.А. и др.* Регуляция фаз шагательного цикла при неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 1. С. 73.
Gorodnichev R.M., Pukhov A.M., Moiseev S.A. et al. Regulation of stepping phases during noninvasive electrical spinal cord stimulation // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 1. P. 60.
4. *Wagner F.B., Mignardot J.B., Le Goff-Mignardot C.G. et al.* Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury // *Nature.* 2018. V. 563. № 7729. P. 65.
5. *Calvert J.S., Manson G.A., Grahn P.J., Sayenko D.G.* Preferential activation of spinal sensorimotor networks via lateralized transcutaneous spinal stimulation in neurologically intact humans // *J. Neurophysiol.* 2019. V. 122. № 5. P. 2111.
6. *Gerasimenko Y., Gad P., Sayenko D. et al.* Integration of sensory, spinal, and volitional descending inputs in regulation of human locomotion // *J. Neurophysiol.* 2016. V. 116. № 1. P. 98.
7. *Guerrero J.E., Macias-Diaz J.A.* Biosignal EMG: tools for electromyogram signals (EMG) analysis. R. Packag, 2015. Интернет ресурс: <https://CRAN.R-project.org/package=biosignalEMG>
8. *Becker R.* The new S language. CRC Press, 2018. ISBN 9781315895888.
9. *Rudolph K.S., Axe M.J., Snyder-Mackler L.* Dynamic stability after ACL injury: who can hop? // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2000. V. 8. № 5. P. 262.
10. *Martino G., Ivanenko Y.P., Serrao M. et al.* Locomotor patterns in cerebellar ataxia // *J. Neurophysiol.* 2014. V. 112. № 11. P. 2810.
11. *Acuña S.A., Francis C.A., Franz J.R., Thelen D.G.* The effects of cognitive load and optical flow on antagonist leg muscle coactivation during walking for young and older adults // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2019. V. 44. P. 8.
12. *De Luca C.J., Merletti R.* Surface myoelectric signal cross-talk among muscles of the leg // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988. V. 69. № 6. P. 568.
13. *Vieira T.M., Botter A., Muceli S., Farina D.* Specificity of surface EMG recordings for gastrocnemius during upright standing // *Scientific Reports.* 2017. V. 7. № 1. P. 1.
14. *Péter A., Andersson E., Hegyi A. et al.* Comparing surface and fine-wire electromyography activity of lower leg muscles at different walking speeds // *Frontiers in physiology.* 2019. V. 10. Article 1283. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01283>

Phenomenon of Muscle Co-Activation Under Stepping Modulation by Electrical Spinal Cord Stimulation

T. R. Moshonkina^{a, *}, N. D. Shandybina^a, S. A. Moiseev^b, A. A. Grishin^a, Yu. P. Gerasimenko^a

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

^b*Velikie Luki State Academy of Physical Education and Sports, Velikie Luki, Russia*

*E-mail: moshonkina@infran.ru

First time, a study was conducted of the co-activation of antagonist muscles against the background of non-invasive electrical stimulation of the spinal cord. While non-injured volunteers were stepping along the treadmill, transcutaneous electrical stimulation of the dorsal roots of the spinal cord was performed so that during the swing phase the motor pools of the flexor muscles were targeted, and during the stance phase the extensor muscles were. Such stimulation changed the kinematics of gait. The values of the coefficient of muscle co-

activation (CA) in the swing and stance phases during stepping with stimulation were compared with these values when stepping without stimulation. It was found that transcutaneous electrical stimulation increases the CA values of the muscles of the thigh and lower leg by ~10 and ~5%, respectively. Stimulation also changes the ratio between the CA values of the thigh and lower leg muscles in the step phases. During stimulation in the stance phase, a significant difference was observed between the CA of the thigh muscles and the CA of the lower leg muscles in the stance phase, which was absent when stepping without stimulation. During stimulation in the swing phase, there was no difference between the CA of the lower leg muscles in the swing phase and the CA of these muscles in the stance phase, which was detected during stepping without stimulation, i.e., with such stimulation, the ankle joint was fixed in the swing phase in the same what it was in the stance phase. When stepping, accompanied by alternating stimulation: flexor motor pools in the swing phase and extensor motor pools in the stance phase, the stiffness of the ankle joint in the swing phase was the same as in the stance phase. Thus, the magnitude and direction of these changes in muscle co-activation depend on the spatiotemporal parameters of stimulation and correlate with the changes in gait caused by targeted stimulation of the dorsal roots of the spinal cord.

Keywords: spinal cord, electrical stimulation, muscles, co-activation.

УДК 612.886:616.858:532.5-022.213

ВЕРТИКАЛЬНАЯ ОРИЕНТАЦИЯ В ПРОСТРАНСТВЕ У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОЙ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ И КУРСА ИММЕРСИЙ

© 2021 г. А. Ю. Мейгал^{1,*}, О. Г. Третьякова¹, Л. И. Герасимова-Мейгал¹, И. В. Саенко²

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

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

*E-mail: meigal@petrsu.ru

Поступила в редакцию 16.07.2020 г.

После доработки 05.08.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

Целью данной работы являлась характеристика вертикальной ориентации тела у больных паркинсонизмом (БП) и здоровых молодых испытуемых (ЗМ) после однократного и курсового действия моделированной микрогравитации в виде “сухой” иммерсии (СИ), при помощи компьютерной стабилотметрии. После однократной 45-минутной СИ параметры перемещения общего центра давления (ОЦД) у БП ($n = 9$) и ЗМ ($n = 12$) не изменялись ($p > 0.05$), хотя отмечена слабая тенденция к их уменьшению. Курс СИ (7 сеансов по 45 мин в течение 30 дней) у больных БП ($n = 17$) также не повлиял на параметры стабилотметрии. Влияние однократной СИ не становилось более значимым к окончанию курса СИ. Применение пробы с закрыванием глаз не повлияло на эффект однократной СИ и курса СИ на параметры стабилотметрии. Вместе с тем, после сеанса СИ у больных с БП число баллов по шкале *UPDRS-III* снижалось на 33% ($p < 0.05$), мышечная ригидность – на 37% ($p < 0.05$), тремор на 27% ($p < 0.05$), акинезия на 30% ($p < 0.05$). Таким образом, имеется несоответствие между влиянием СИ на клинически и инструментально измеряемые величины, что может быть связано с: 1) недостаточной сложностью задания, 2) неучтенным влиянием СИ на траекторию стабилотметрии отдельно во фронтальной и сагиттальной плоскости и 3) неучтенным фактором развития сигнала стабилотметрии во времени.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, стабилотметрия, позный контроль, микрогравитация, “сухая” иммерсия.

DOI: 10.31857/S0131164621020077

Позный контроль включает в себя: 1) равновесие, т.е. функцию стабилизации тела при смещении центра тяжести при внешнем воздействии и активном движении, и 2) ориентацию тела в гравитационном поле, например, функцию вертикальности. При болезни Паркинсона (БП) изменены оба названных компонента позного контроля [1]. В частности, у больных с БП при спокойном стоянии увеличиваются основные параметры стабилотметрии – длина траектории общего центра давления (ОЦД), скорость и площадь его перемещения [2, 3].

По мере прогрессирования БП позный контроль нарушается все больше [4, 5]. Функция вестибулярного аппарата у больных БП не страдает или изменена в соответствии с возрастом [6, 7], поэтому за видимые позные нарушения при БП могут отвечать другие сенсорные системы, такие как проприоцептивная, тактильная и зрительная [8–11]. На позный контроль могут влиять и неко-

торые характерные для БП моторные симптомы. Например, мышечная ригидность (избыточная жесткость суставов вследствие повышенного мышечного тонуса) при БП влияет на силу мышц, степень свободы суставов конечностей и, в конечном счете, на жесткость всего тела, что отражается на реактивности двигательной системы к пертурбациям [8]. Некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, такие как апатия, депрессия и замедление моторно-когнитивных реакций также влияют на позный контроль [12].

Прием антипаркинсонических препаратов (леводопы) вызывает снижение ригидности суставов конечностей [13], но, в то же время, приводит к увеличению скорости и длины перемещения ОЦД [14, 15], ухудшению автоматических позных реакций [13]. Эти, на первый взгляд, негативные эффекты леводопы на самом деле указывают на улучшение функции вертикальной ориентации в пространстве, так как свидетельствуют

о появлении реактивности тела на смещение ОЦД. Также, неспособность леводопы уменьшать стабилметрические параметры может быть связана с тем, что леводопа снижает ригидность мышц конечностей, но неактивна в отношении ригидности аксиальной мускулатуры, которая собственно и поддерживает вертикальную стойку [6].

Ранее нами было показано, что курс моделированной микрогравитации в виде “сухой” иммерсии (СИ) заметно уменьшает ригидность [16]. Однократная СИ вызывала уменьшение косвенных признаков ригидности и тремора, видимых при помощи поверхностной электромиографии (ЭМГ) [17]. У молодых здоровых испытуемых длительная (3-дневная) СИ, применяемая в качестве наземной модели микрогравитации, вызывала увеличение траектории пути, скорости и площади перемещения ОЦД, жесткости суставов [18] и нарушение моторной координации [19]. Таким образом, СИ влияет на позный контроль. По нашим данным, модель СИ еще не применялась для изучения позного контроля у больных с БП. Подобное исследование было бы интересным с физиологической точки зрения, поскольку показало бы, как СИ влияет на избыточный тонус мышц и вертикальную ориентацию человека, и с точки зрения реабилитологии, поскольку СИ потенциально могла бы улучшить позную стабильность у больных с БП.

Прием леводопы также уменьшает время моторно-когнитивных реакций, например в тесте реакции выбора [20]. Поскольку при БП леводопа оказывает общее с СИ расслабляющее действие на мышечную ригидность, то потенциально СИ может поддействовать на позный контроль и при помощи ускорения моторно-когнитивных реакций. Возможность влияния моделированной микрогравитации в виде СИ на клинические двигательные симптомы и физиологические параметры у больных с БП косвенно подтверждается многочисленными работами по благоприятному действию на больных с БП т.н. “акватерапии” [21–23].

Представленные выше литературные данные позволяют предложить рабочую гипотезу о том, что проведение однократной СИ и курса СИ влияет на функцию вертикальной ориентации в пространстве у больных с БП. Влияние СИ на вертикальную стойку теоретически может проявиться в виде двух разнонаправленных эффектов: 1) увеличения перемещений ОЦД за счет увеличения реактивности двигательной системы на фоне уменьшения жесткости ее звеньев вследствие снижения мышечной ригидности и увеличения степеней свободы суставов, или 2) уменьшения перемещений ОЦД за счет улучшения поведенческого компонента позного контроля (когнитивно-эмоционального состояния) и скорости реак-

ции у больных с БП. Также предполагается, что проба с закрыванием глаз (проба Ромберга) позволит выявить наличие характерного для больных с БП феномена “*re-weighting*” (“переоценки”) вклада сенсорных систем в позный контроль [11] после воздействия СИ.

Таким образом, выяснение эффекта СИ на функцию ориентации тела в пространстве у больных с БП в сравнении со здоровыми молодыми испытуемыми и является целью данной работы. В качестве модели ориентации тела в гравитационном поле выбрана вертикальная стойка, а метриками ее оценки — параметры перемещения ОЦД при компьютерной стабилметрии, которая считается надежным методом изучения позной стабильности у больных с БП [3].

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 33 испытуемых, из них 12 здоровых молодых испытуемых и 21 больной с БП. Принципы отбора, критерии включения и невключения, и клинико-неврологическое обследование представлены в работах [16, 17]. Пять больных с БП выступили в качестве контрольной группы, т.е. проходили все те же исследования, что и другие больные с БП, но без применения курса СИ. Антропологические и клинические данные испытуемых с БП, их участие в разных разделах данной работы и применяемое лечение представлены в табл. 1. Средние данные в табл. 2. Испытуемые 3М ($n = 12$) представлены группой в возрасте 19–20 лет (5 м и 7 ж).

Структура исследования. В Эксперименте 1 (Э1) здоровые молодые (3М) испытуемые и испытуемые с БП проходили однократное короткое воздействие СИ с измерением параметров стабилметрии “до и после” СИ. В Эксперименте 2 (Э2) приняли участие больные с БП, которые прошли курс СИ и больные с БП, которые составили контрольную группу (без прохождения курса БП). В Эксперименте 3 (Э3) участвовали больные с БП и молодые испытуемые, которые согласились пройти стабилметрическое обследование до и после отдельных иммерсий в течение всего курса СИ. Исследование проводили в течение 2016–2019 гг. в Институте высоких биомедицинских технологий Петрозаводского государственного университета (ИВБМТ ПетрГУ, г. Петрозаводск).

Однократная СИ (Э1). СИ представляет собой погружение человека в ванну с теплой ($T_v = 32–33^\circ\text{C}$) пресной водой, которая периодически фильтруется и аэрируется (комплекс МЕДСИМ, ГНЦ РФ ИМБП, Москва, Россия), но без прямого контакта с водой. Испытуемого перед погружением укладывали на ложемент, покрытый водонепроницаемой тонкой пленкой с большой площадью, которая позволяла образовывать складки

Таблица 1. Антропологические и клинические данные испытуемых с БП

№	Возраст и пол	Участие в разделах исследования	Рост (см), вес (кг)	Стаж БП (годы)	UPDRS-III (баллы)	Стадия по Хену и Яру	Клиническая форма	LED* (мг/день)
1	66 ж	Э1	156, 53	7	41	2	БП, РД	188
2	68 ж	Э1, Э2	164, 90	8	32	2.5	СП, РД	169
3	62 м	Э1, Э2	180, 69	7	29	2	БП, ДР	<i>Benserazid</i> 25 <i>Piribedil</i> 75 822
4	57 м	Э1, Э2	178, 63	6	37	2.5	БП, Д	<i>Piribedil</i> 200 388
5	70 м	Э1, Э2, Э3	176, 74	2	37	3	БП, Д	<i>Piribedil</i> 200 187.5
6	53 м	Э1, Э2, Э3	171, 81	5	33	1.5	БП, АР	200
7	61 м	Э1, Э2, Э3	188, 83	6	15	1	БП, Д	<i>Piribedil</i> 150 312.5
8	58 ж	Э1, Э2, Э3	158, 65	нд	26	2	БП, Д	<i>Piribedil</i> 150
9	47 м	Э1, Э2, Э3	182, 81	3	15	1	БП, АР	Нет лечения
10	71 м	Э2	170, 51	8	23	2	БП, Д	<i>Trihexyphenidil</i> 6
11	66 ж	Э2	160, 67	2	8	2	СП, Д	188 <i>Trihexyphenidil</i> 6
12	68 м	Э2	167, 78	3	26	2	БП, АР	375
13	58 м	Э2	170, 60	нд	29	3	БП, Д	675
14	69 м	Э2	179, 69	4	25	3	БП, Д	250
15	65 ж	Э2	152, 78	7	13	1	СП, АР	1100
16	63 ж	Э2	162, 55	9	22	3	БП, АР	250
17	50 м	Э2, контр.	171, 94	4	20	2	БП, Д	450
18	55 м	Э2, контр.	178, 86	6	28	2	БП, Д	450
19	46 м	Контр.	186, 114	3	15	1.5	БП, Д	550
20	65 м	Контр.	164, 59	7	33	2	БП, Д	850
21	69 м	Контр.	173, 93	4	33	2	БП, Д	1062.5

Примечание: * – LED (*levodopa equivalent dose*) рассчитана по формуле [24]. Также указаны препараты, не имеющие эффект эквивалентный леводопе, АР – акинетико-ригидная, Д – дрожательная форма, СП – сосудистый паркинсонизм, нд – нет данных.

Таблица 2. Усредненные данные по группам с однократной СИ, курсом СИ и контрольной группе

Группа	Возраст и пол	Рост (см), вес (кг)	Стаж БП (годы)	UPDRS-III (баллы)	Стадия по Хену и Яру	LED* (мг/день)
СИ	60.2 ± 7.4 3 ж, 6 м	172.5 ± 11 73.2 ± 11.7	5.5 ± 2.1	29.4 ± 9.3	1.9 ± 0.68	324 ± 234
Курс СИ	61.2 ± 7.2 3 ж, 6 м	171 ± 9.6 73.2 ± 12.2	4.9 ± 2.2	24.6 ± 8.3	2.1 ± 0.7	507 ± 299
Контр.	57 ± 9.8 5 м	174.4 ± 8.4 89 ± 19.8	4.8 ± 1.6	25.8 ± 8.0	1.9 ± 0.2	575 ± 189

и заворачивать в них испытуемого. Испытуемого также обертывали индивидуальной хлопчатобумажной простыней для комфортного контакта с пленкой. После 5 мин спокойного лежания, необходимых для привыкания к обстановке, измерения артериального давления (АД) и прикрепления электродов для электрокардиографии (ЭКГ) ложемент опускали в воду и испытуемый оказывался погруженным в воду завернутым в складки пленки. Над уровнем воды оставались лицо и верхняя часть груди. Руки испытуемый держал скрещенными на груди или вытягивал вдоль туловища. Процедура СИ длилась 45 мин, в течение которых на 15, 30 и 45-й мин измеряли АД и записывали ЭКГ для мониторинга возможных экстрасистол. Столь необычно короткое время СИ связано с тем, что испытуемые были людьми пожилыми и имели болезнь Паркинсона. В отличие от ЗМ-испытуемых, которые хорошо переносят более длительные сеансы СИ [19], у некоторых больных с БП имелась контролируемая артериальная гипертензия и остеохондроз, а также повышенная чувствительность мочевого пузыря к наполнению. В целом, это ограничивало сеанс однократной СИ временем в 45 мин [16] за счет риска повышения АД и появления боли в позвоночнике. Стабилометрию производили до и после СИ. Участвовало 9 больных с БП и 12 ЗМ. Исследование начинали в фиксированное время после приема антипаркинсонических препаратов (обычно в 9 ч утра).

Курс СИ (Э2). Курс СИ состоял из 7 однократных процедур СИ, которые проводили в течение 27–30 дней (через 3–4 дня в зависимости от удобного для испытуемого графика посещений лаборатории). Всего в течение 1 мес. испытуемые получали 5 ч и 15 мин “состояния моделированной микрогравитации”. Измерение стабилметрических параметров происходило перед курсом СИ (точка исследования “1”), сразу после курса (точка “2”), 2 нед. после курса (точка “3”) и 2 мес. после курса СИ (точка “4”). За один день до курса проводили пробную 15-минутную СИ для оценки реакции испытуемого на условия СИ и привыкания к самой процедуре.

Влияние курса СИ на действие однократной СИ (Э3). Пять больных с БП и 2 здоровых молодых испытуемых прошли 3 стабилметрических обследования при 1, 4 и 7-й иммерсии, до и после СИ, с открытыми и закрытыми глазами (всего 12 проб), для оценки взаимодействия курса СИ и однократной СИ.

Стабилометрия. Для исследования использовали силовую платформу ST150 (Мера, Россия). Прибор располагали на цокольном этаже здания Института высоких биомедицинских технологий ПетрГУ (г. Петрозаводск), на полу с бетонной “подушкой” для уменьшения помех, в комнате, где располагали и комплекс моделирования микрогравитации. Горизонтальность силовой платформы контролировали строительным уровнем. Здание ИМБВТ ПетрГУ экранировано другими зданиями ПетрГУ от уличного шума и вибрации. Во время стабилметрии испытуемые были одеты в футболку и шорты или тонкие спортивные штаны. На платформу становились босиком, в “Европейской стойке” (“пятки вместе, носки врозь”). Внутренние границы стоп образовывали угол 30°, что обозначено линиями на платформе. Испытуемые стояли спокойно и свободно, дышали ровно и смотрели перед собой на компьютерный экран с картинками природы на уровне глаз, на расстоянии 2.5 м. Руки свободно свисали вдоль туловища. Во время измерения в комнате не разговаривали, мобильные устройства были отключены для предотвращения реакций на звуки.

Тест Ромберга с закрыванием глаз. Первые 30 с испытуемые стояли на платформе с открытыми глазами, затем по голосовой команде компьютера закрывали глаза и стояли следующие 30 с. Из предлагаемых программным обеспечением стабилметра параметров выбраны следующие: 1) общая длина пути (L , мм) и 2) скорость перемещения ОЦД (V , мм/с), 3) площадь эллипса, включающего 95% точек стабилограммы (S , мм²).

Клиниметрическое исследование. При помощи UPDRS-III (Unified Parkinson's disease rating scale, часть 3) измеряли ригидность (пункт 22), тремор (пункты 20–21) и акинезию (пункты 23–27). Измерение проводил врач-невролог.

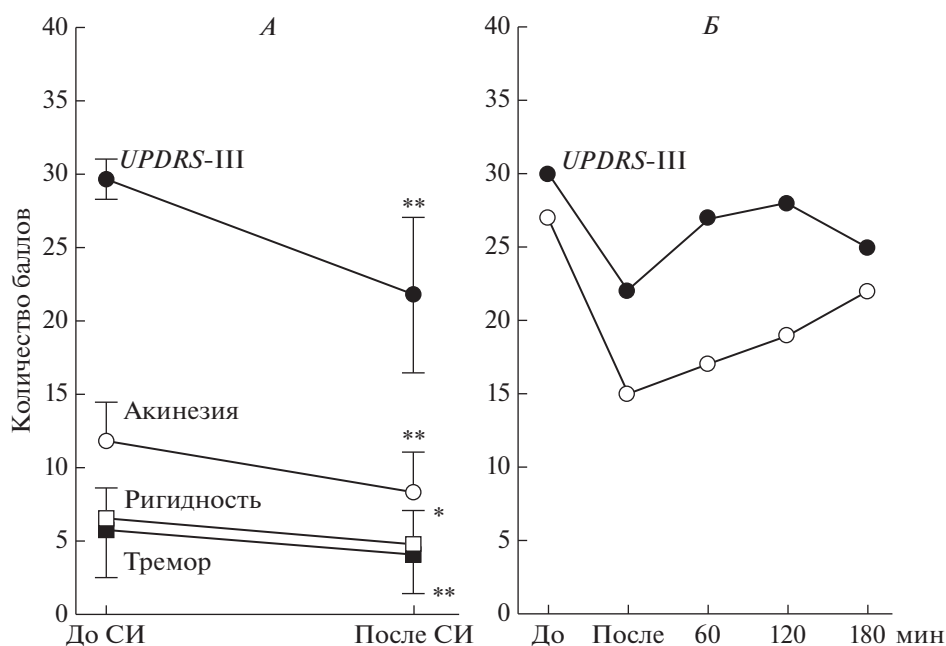


Рис. 1. Изменение клинометрических показателей на основе шкалы UPDRS-III после процедуры СИ (А) и в течение трех часов после процедуры СИ (Б) у двух разных испытуемых.

Статистический анализ данных. Использовали лицензионные программы *IBM SPSS Statistics 21.0* (IBM, США) и *Statgraphics Centurion XV* (Statgraphics Technologies Inc., США) и непараметрические критерии значимости, так как число испытуемых было ограниченным. В Э1 использовали критерий Крускал-Уоллеса для парных связанных сравнений между состояниями “до СИ” и “после СИ”, а также между состояниями “глаза открыты” и “глаза закрыты”. Для оценки вклада факторов (наличия болезни, фактора СИ, фактора закрывания глаз, номера СИ) в вариabельность стабилметрических показателей использовали многофакторный *ANOVA*. В Э2 и Э3 использовали критерий Фридмана с поправкой Кейлеса для множественных парных сравнений, поскольку стабилметрические параметры оценивали при трех и более повторяющихся условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент 1. Характеристика вертикальной стойки у больных паркинсонизмом и здоровых испытуемых при однократном применении СИ. Сразу после сеанса СИ число баллов UPDRS-III снижалось в среднем с 30 до 20 ($p < 0.05$), мышечная ригидность — на 37% (с 7.5 до 4.7; $p < 0.05$), тремор на 27% (с 5.8 до 4.2; $p < 0.05$), акинезия — на 30% (с 11.8 до 8.3; $p < 0.05$) (рис. 1). Двое испытуемых согласились пройти измерения в течение 3 ч после СИ. Эффект СИ длился как минимум 3 ч после процедуры СИ (рис. 1).

Результаты стабилметрии представлены на рис. 2. Установлено, что у молодых испытуемых длина пути и скорость перемещения ОЦД имели тенденцию к уменьшению (на 5–6%), а площадь перемещений ОЦД — увеличивалась, что, однако, не достигало уровня статистической значимости ($p > 0.05$). При закрывании глаз все исследованные параметры изменялись в сторону увеличения ($p < 0.05$). После СИ при закрытых глазах параметры перемещений ОЦД изменялись так же, как и при открытых глазах ($p > 0.05$).

У больных с БП все стабилметрические параметры имели большие значения ($p < 0.05$) по сравнению с молодыми испытуемыми, во всех условиях. Сеанс СИ у больных БП не оказал значимого влияния на длину и скорость перемещений ОЦД ($p > 0.05$), хотя тенденция к уменьшению этих параметров (на 5–6%) была характерна, как и для молодых испытуемых. Закрывание глаз у больных с БП также изменяло стабилметрические параметры в сторону увеличения, за исключением площади перемещений ОЦД. Многофакторный анализ вариabельности показал, что наибольший вклад в вариацию стабилметрических параметров вносит наличие самой БП, а также проба с закрыванием глаз, тогда как СИ не оказала влияния на вариabельность параметров перемещения ОЦД (табл. 3). Таким образом, несмотря на явную тенденцию к снижению длины и скорости перемещения ОЦД, следует считать, что однократное применение СИ не ока-

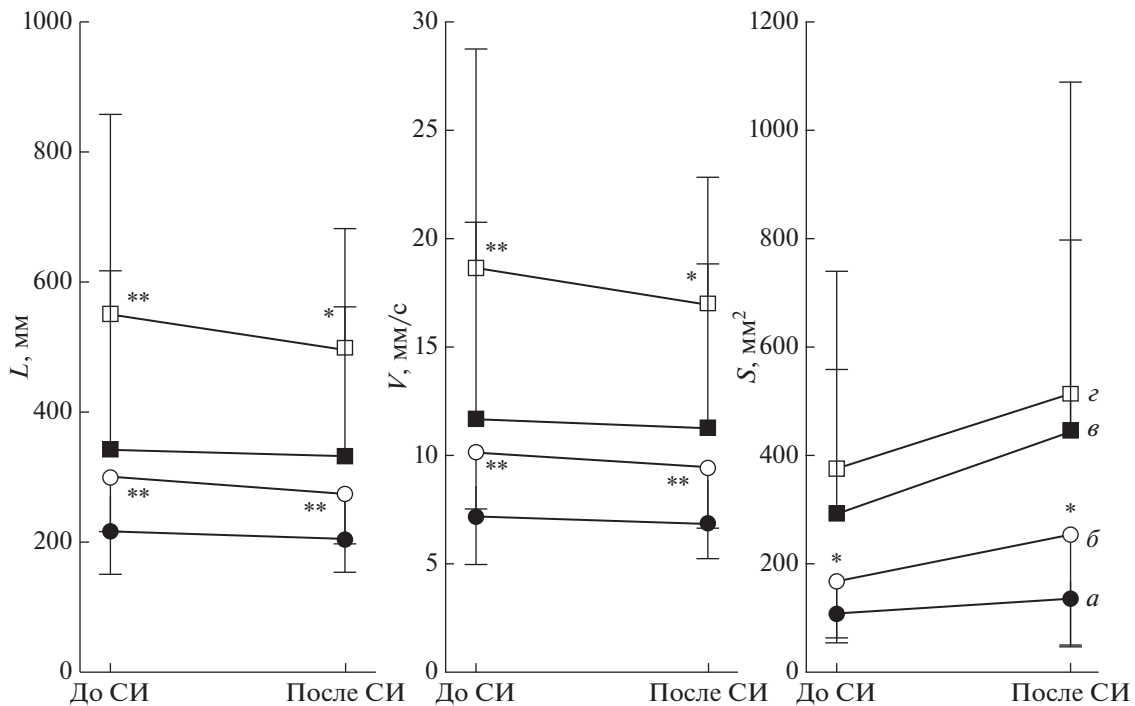


Рис. 2. Изменение стабилметрических параметров после процедуры СИ.

Статистически значимых различий между состоянием до и после СИ нет ($p > 0.05$). *a* – здоровые молодые испытуемые, глаза открыты, *б* – здоровые молодые испытуемые, глаза закрыты, *в* – больные с БП, глаза открыты, *г* – больные с БП, глаза закрыты. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ для пары “глаза открыты – глаза закрыты”. В паре “до СИ – после СИ” различий нет ($p > 0.05$).

зало влияния на параметры стабилметрии ни в одной из двух групп испытуемых.

Эксперимент 2. Характеристика вертикальной стойки у больных паркинсонизмом во время и после курса СИ. Полный курс СИ прошли 16 больных с БП. Пять испытуемых, по разным причинам, не пришли на контрольное обследование в точке “4” (2 мес. после курса СИ), это было учтено при статистическом анализе. Полученные результаты указывают на то, что курс СИ не оказал влияния на исследованные стабилметрические параметры (табл. 4). Вместе с тем, отмечена тенденция к уменьшению длины пути ОЦД в состоянии “глаза закрыты” ($p = 0.105$), а в точке “2 недели после курса СИ” отмечено статистически значимое отличие от точки “до курса СИ”. В группе больных

с БП, не проходившие курс СИ, изменений стабилметрических показателей не имеется (табл. 5).

Эксперимент 3. Взаимодействие эффектов курса СИ и однократной СИ на вертикальную стойку у больных с БП и здоровых испытуемых в течение курса СИ. Пять больных с БП и 2 ЗМ-испытуемых прошли стабилметрическое обследование до и после СИ в течение всего курса СИ. Средние значения стабилметрических параметров в разные по номеру иммерсии представлены в табл. 6. Эффект однократной СИ становился статистически значимым для некоторых параметров только при выполнении последней 7-й иммерсии (при парном сравнении состояний до и после СИ), однако, многофакторный ANOVA не показал значимо-

Таблица 3. Вклад (%) факторов в вариабельность параметров стабилметрии

Факторы	L (мм)	V (мм/с)	S (мм ²)
Болезнь Паркинсона	24.8***	25.8***	25.3***
Проба Ромберга	15.6***	16.8***	0.0 ($p = 0.183$)
Сухая иммерсия	0.0 ($p = 0.515$)	0.0 ($p = 0.524$)	0.0 ($p = 0.104$)

Примечание: *** – $p < 0.001$ (влияние фактора, ANOVA).

Таблица 4. Значения стабилметрических параметров у больных паркинсонизмом во время и после проведения курса “сухой” иммерсии (СИ)

Условие проведения	До курса СИ	После курса СИ	2 нед. после курса	2 мес. после курса	<i>P</i> (критерий Фридмана)
<i>L</i> (мм)					
Глаза открыты	306 ± 217	297 ± 207	293 ± 125	270 ± 124	0.814
Глаза закрыты	540 ± 275	506 ± 299	485 ± 201*	510 ± 297	0.105
<i>V</i> (мм/с)					
Глаза открыты	10.5 ± 7.2	10.3 ± 6.8	11.04 ± 6.9	9.6 ± 4.1	0.602
Глаза закрыты	18.1 ± 8.9	17.2 ± 10.1	16.9 ± 6.9	17.6 ± 10.3	0.305
<i>S</i> (мм ²)					
Глаза открыты	200 ± 221	240 ± 235	196 ± 227	211 ± 131	0.368
Глаза закрыты	334 ± 191	348 ± 294	366 ± 270	329 ± 268	0.570

Примечание: * – $p < 0.05$ при парном сравнении с точкой “до курса СИ” (критерий Уилкоксона). Критерий Фридмана рассчитан для первых трех точек, т.к. в точке “2 месяца после курса” имеется всего 11 случаев. В точке “2 месяца после курса” среднее рассчитано по 11 случаям.

Таблица 5. Значения стабилметрических параметров в контрольной группе без проведения курса “сухой” иммерсии (СИ)

Условие проведения	До курса СИ	После курса СИ	2 нед. после курса	2 мес. после курса	<i>P</i> (критерий Фридмана)
<i>L</i> (мм)					
Глаза открыты	225 ± 54	233 ± 53	191 ± 33	177 ± 51	0.218
Глаза закрыты	345 ± 100	384 ± 74	329 ± 49	381 ± 88	0.266
<i>V</i> (мм/с)					
Глаза открыты	7.5 ± 2.2	7.8 ± 1.6	6.7 ± 1.1	6.3 ± 1.8	0.449
Глаза закрыты	12.7 ± 3.2	14.2 ± 4.0	12.0 ± 2.2	13.9 ± 2.4	0.819
<i>S</i> (мм ²)					
Глаза открыты	123 ± 61	105 ± 27	119 ± 94	87 ± 83	0.449
Глаза закрыты	206 ± 125	281 ± 186	200 ± 124	201 ± 125	0.549

го влияния номера СИ на ее эффект (для всех параметров – $p > 0.5$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе представлен результат влияния моделированной микрогравитации в виде СИ на такой компонент позного контроля, как поддержание вертикальной ориентации тела в пространстве у испытуемых с БП и здоровых молодых испытуемых при помощи стабилметрии.

Установлено, во-первых, что влияние однократной СИ на стабилметрические параметры у больных БП и испытуемых ЗМ не было статистически значимым, хотя имела место тенденция к уменьшению этих параметров после СИ. Во-вторых, курс СИ, состоящий из 7 однократных 45-минутных иммерсий, проведенных в течение 30 дней, не вызвал статистически значимых изменений стабилметрических параметров, за

исключением уменьшения длины перемещения ОЦД в точке “2 недели после курса СИ” в состоянии “с закрытыми глазами”. В-третьих, эффект однократной СИ не становился более значимым к окончанию курса СИ. Также, наши результаты подтвердили ранее представленные данные о том, что факторы БП и закрывания глаз вносят значимый вклад в увеличение значений длины и скорости перемещения ОЦД [3].

Таким образом, не было получено веских свидетельств в пользу того, что моделированная микрогравитация влияет на параметры вертикальной стойки здорового молодого человека или больного с БП. Такой результат может объясняться несколькими причинами.

Во-первых, испытуемые с БП были достаточно разнообразны клинически (по форме, стадии и длительности болезни, числу баллов *UPDRS-III*, возрасту и полу, виду и дозе антипаркинсониче-

Таблица 6. Значения стабилметрических параметров до и после СИ в течение курса СИ

Группа и состояние		L (мм)	V (мм/с)	S (мм ²)
СИ № 1				
Глаза открыты	До СИ	357.3 ± 311.7	12.1 ± 10.3	224.9 ± 207.7
	После СИ	294.7 ± 276.7 (0.063)	10.1 ± 9.1 (0.176)	247.1 ± 192.8 (0.612)
Глаза закрыты	До СИ	522.4 ± 364.2	17.8 ± 11.8	222.2 ± 215.6
	После СИ	396.6 ± 220.9 (0.091)	13.4 ± 7.3 (0.063)	301.6 ± 262.5 (0.612)
СИ № 4				
Глаза открыты	До СИ	311.9 ± 215.0	10.5 ± 7.1	158.9 ± 165.4
	После СИ	271.6 ± 210.2 (0.091)	10.3 ± 6.6 (0.866)	188.2 ± 143.2 (0.237)
Глаза закрыты	До СИ	516.7 ± 436.6	17.5 ± 14.4	250.1 ± 300.7
	После СИ	382.7 ± 280.1 (0.091)	14.1 ± 8.9 (0.176)	298.8 ± 307.9 (0.735)
СИ № 7				
Глаза открыты	До СИ	393.8 ± 435.0	13.1 ± 14.5	142.5 ± 97.5
		0.651	0.964	0.368
	После СИ	218.7 ± 163.5 (0.018)	8.2 ± 5.1 (0.063)	111.8 ± 78.9 (0.866)
Глаза закрыты	До СИ	0.066	0.028	0.102
		519.8 ± 474.0	17.7 ± 15.7	279.3 ± 260.5
	После СИ	0.867	0.651	0.368
Критерий Фридмана		329.0 ± 218.9 (0.091)	11.6 ± 6.9 (0.018)	230.5 ± 224.9 (0.866)
		0.276	0.066	0.180

Примечание: в скобках указано значение p при сравнении состояний “до” и “после СИ” (критерий Крускал-Уоллеса), для иммерсии № 7 также указано значение p для повторных множественных измерений (критерий Фридмана).

ской терапии). Это не позволило провести кластерный анализ, так как каждый испытуемый с БП был уникален по набору названных выше характеристик и, по сути, представлял собой отдельную группу исследования. Вместе с тем, отсутствие влияния СИ на вертикальную стойку у испытуемых ЗМ, т.е. очень однородной группы испытуемых, убеждает в том, что влияние СИ на больных с БП действительно отсутствует или является очень слабым.

Во-вторых, на результат нашей работы могли повлиять особенности проведения самой СИ — одного сеанса и всего курса. Так, наша гипотеза о возможности влияния СИ на вертикальную устойчивость у испытуемых с БП опиралась на исследование, где применялась более длительная (до 3 сут) СИ, что характерно для наземных космических экспериментов [18]. В нашей же работе применялись очень короткие (до 45 мин) однократные сеансы СИ, а между иммерсиями в курсе соблюдались перерывы до 3 дней. Таким образом, использованные нами способы применения как однократной (острой), так и курсовой СИ, могли просто оказаться недостаточными для проявления эффекта СИ.

В-третьих, на результат могли повлиять методологические факторы самой стабилметрии: 1) фактор изменения стабилметрического сиг-

нала во времени (развитие сигнала), 2) фактор сложности задания, 3) фактор выбора стабилметрических показателей. Известно, что эффект *re-weighting* (“переоценки”) вклада сенсорных систем в ориентацию в пространстве (закрывание глаз, пертурбация опоры) становится наиболее заметным в так называемые переходные моменты (эффект “транзиторности”), когда резко изменяются условия выполнения задания [11]. Например, транзиторность при проведении пробы Ромберга проявляется в момент закрывания глаз и в первые несколько секунд после этого. Также известно, что наибольшая вариабельность положения ОЦД наблюдаются в течение первых 30 с после начала стабилметрии, а затем в течение 1–2 мин положение тела при вертикальной стойке является довольно стабильным [25]. Это указывает на важность фактора времени (фактора развития состояния и, соответственно, сигнала) при проведении стабилметрии. В нашем исследовании транзиторность, как отдельный фактор, не учитывалась в силу того, что программное обеспечение стабилметра оценивало среднее значение параметров за все время теста. Это вполне могло привести к тому, что значимые изменения стабилметрического сигнала в самом начале пробы Ромберга могли остаться неучтенными.

Фактор сложности задания также мог повлиять на результат данного исследования, так как мы выбрали наиболее простой вариант функции ориентации в пространстве в виде вертикальной свободной стойки. Сложность задания могла быть усилена при помощи размещения на силовой платформе слоя мягкого материала (поролона) с использованием теста “стопная реакция” или вибрации сухожилий мышц голени.

На результат мог повлиять и выбор стабилметрических параметров. Были использованы только 3 базовых описательных параметра, при этом только длина траектории ОЦД (L) являлась непосредственно измеряемой метрикой. Скорость траектории является производной длины по времени, а площадь, внутри которой перемещается ОЦД, является геометрической величиной. Другие доступные стабилметрические параметры также являются расчетными величинами. Также, длина траектории ОЦД является результатом перемещений в двух перпендикулярных направлениях — переднезаднем (в сагиттальной плоскости) и медиолатеральном (во фронтальной плоскости). С учетом того, что у больных с БП позная нестабильность (отклонение ОЦД) характерна в основном для медиолатерального направления [15], можно было бы провести сравнение длины пути ОЦД отдельно в обеих названных плоскостях, что, однако было ограничено инструментально.

Зрение, наряду с вестибулярным аппаратом и проприоцептивной информацией, имеет большое значение в осуществлении спокойного стояния и реагировании на пертурбации [11, 26]. Удельный вес этих сенсорных входов варьирует при их выборочном выключении, на него также влияет БП и возраст человека. Так, у больных с БП функция вестибулярного аппарата считается вполне нормальной [8] и в обычных условиях больные с БП в основном полагаются именно на вестибулярную информацию [26]. Молодые испытуемые также обычно полагаются на вестибулярную сенсорную систему, но при закрытых глазах — на проприоцептивную систему [26]. Пожилые люди, не страдающие БП, полагаются не только на проприоцептивную, но и на зрительную информацию, поэтому закрытие глаз у них серьезно изменяет соотношение между этими сенсорными потоками, что собственно и составляет феномен “*re-weighting*” [11]. В настоящем исследовании влияние зрения (закрывания глаз) действительно было значимым для одного из параметров — длины траектории в точке “2 недели после курса СИ”, когда этот параметр уменьшался именно при закрытии глаз. Это указывает на то, что фактор зрения (закрывание глаз), возможно, становится менее важным после применения СИ, что требует дальнейшего инструментального исследования.

В данной работе обнаружено, что ригидность суставов конечностей согласно шкале *UPDRS-III* во время острой однократной СИ довольно серьезно снижалась — примерно на 33%, причем как в руках, так и ногах. Вместе с тем, это клиническое улучшение не реализовалось в статистически значимое изменение стабилметрических параметров, которые было небольшим (<10%) и незначимым. В целом, для БП характерно подобное несоответствие между клиническими и инструментальными данными [8, 11, 13, 27–29]. Это, возможно, объясняется тем, что клинически (субъективно) определяемая ригидность и инструментальные методы измеряют близкие, но все же разнородные сигналы. Возможно также, что на уровне высокоинтегрированной функции, например, при выполнении вертикальной стойки, задействуются более сложные нервные механизмы, нивелирующие эффект СИ, который заметен при более простых заданиях, например, при односуставном движении или измерении ригидности при пассивном сгибании сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что такой компонент позного контроля, как ориентация тела в пространстве, исследованная при помощи стабилметрии во время вертикальной стойки, у больных паркинсонизмом и здоровых молодых испытуемых практически не изменяется после применения краткосрочной однократной и курсовой СИ. Вместе с тем, влияние однократной СИ становится более заметным и значимым к окончанию курса СИ. Применение пробы Ромберга с закрыванием глаз не повлияло на эффект однократной СИ и курса СИ на параметры стабилметрии. Клиническое обследование больных показало, что после сеанса СИ число баллов по шкале *UPDRS-III* статистически значимо снижается на 33%, мышечная ригидность — на 37%, тремор на 27%, акинезия — на 30%. Таким образом, наблюдается несоответствие между клинметрическими и инструментально измеряемыми величинами, что требует дальнейшего исследования с применением более прицельных инструментальных тестов, в которых следует учесть: 1) развитие стабилметрического сигнала во времени, 2) вклад проприоцепторов (стопной реакции) в поддержание вертикальной стойки и 3) направление траектории стабилграммы отдельно во фронтальной и сагиттальной плоскости. Вероятно, для окончательного решения вопроса о влиянии СИ на параметры спокойного стояния потребуются не только клиническое, но и инструментальное измерение ригидности, например, при помощи ЭМГ во время пассивного сгибания—разгибания конечности [30]. Также, можно измерить влияние

СИ на вязко-эластические свойства скелетных мышц при помощи миоэлектрометрии [31].

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом (объединенный этический комитет ПетрГУ и Министерства здравоохранения Республики Карелия, протокол № 31, 18.02.2015) (Петрозаводск, Республика Карелия).

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen N.E., Schwarzel A.K., Canning C.G. Recurrent falls in Parkinson's disease: A systematic review // *Park. Dis.* 2013. V. 2013. P. 906274.
2. Paolucci T., Iosa M., Morone G. et al. Romberg ratio coefficient in quiet stance and postural control in Parkinson's disease // *Neurol. Sci.* 2018. V. 39. № 8. P. 1355.
3. Błaszczyk J.W., Orawiec R. Assessment of postural control in patients with Parkinson's disease: sway ratio analysis // *Hum. Mov. Sci.* 2011. V. 30. № 2. P. 396.
4. Mancini M., Carlson-Kuhta P., Zampieri C. et al. Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot longitudinal study // *Gait Posture.* 2012. V. 36. № 3. P. 471.
5. Corrêa P.S., Pagnussat A.S., Cabeleira M.E.P. et al. Is the dopaminergic loss associated with gait and postural impairments in subjects with Parkinson's disease at different motor stages? // *Eur. J. Neurosci.* 2019. V. 50. № 12. P. 3889.
6. Pastor M.A., Day B.L., Marsden C.D. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease // *Brain.* 1993. V. 116. Pt. 5. P. 1177.
7. Smith P.F. Vestibular functions and Parkinson's disease // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 1085.
8. Wright W.G., Gurfinkel V.S., Nutt J. et al. Axial hypertonicity in Parkinson's disease: direct measurements of trunk and hip torque // *Exp. Neurol.* 2007. V. 208. P. 38.
9. Konczak J., Corcos D.M., Horak F. et al. Proprioception and motor control in Parkinson's disease // *J. Mot. Behav.* 2009. V. 41. № 6. P. 543.
10. Tagliafue M., Ferrigno G., Horak F. Effects of Parkinson's disease on proprioceptive control of posture and reaching while standing // *Neuroscience.* 2009. V. 158. № 4. P. 1206.
11. Feller K.J., Peterka R.J., Horak F.B. Sensory Re-weighting for Postural Control in Parkinson's disease // *Front. Hum. Neurosci.* V. 13. P. 126.
12. Hassan A., Vallabhajosula S., Zahodne L.B. et al. Correlations of apathy and depression with postural instability in Parkinson disease // *J. Neurol. Sci.* 2014. V. 338. № 1–2. P. 162.
13. Horak F.B., Frank J., Nutt J. Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone // *J. Neurophysiol.* 1996. V. 75. № 6. P. 2380.
14. Nardone A., Schieppati M. Balance in Parkinson's disease under static and dynamic conditions // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 9. P. 1515.
15. Rocchi L., Chiari L., Cappello A., Horak F.B. Identification of distinct characteristics of postural sway in Parkinson's disease: a feature selection procedure based on principal component analysis // *Neurosci. Lett.* 2006. V. 394. № 2. P. 140.
16. Meigal A., Gerasimova-Meigal L., Saenko I., Subbotina N. Dry immersion as a novel physical therapeutic intervention for rehabilitation of Parkinson's disease patients: A feasibility study // *Phys. Med. Rehab. Kuror.* 2018. V. 28. № 5. P. 275.
17. Miroshnichenko G.G., Meigal A., Saenko I. et al. Parameters of Surface Electromyogram Suggest That Dry Immersion Relieves Motor Symptoms in Patients With Parkinsonism // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 667.
18. Treffel L., Dmitrieva L., Gauquelin-Koch G. et al. Craniomandibular system and postural balance after 3-Day dry immersion // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 2. P. e0150052.
19. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 284.
20. Müller T., Benz S., Przuntek H. Choice reaction time after levodopa challenge in parkinsonian patients // *J. Neurol. Sci.* 2000. V. 181. № 1–2. P. 98.
21. Pinto C., Salazar A.P., Marchese R.R. et al. The effects of hydrotherapy on balance, functional mobility, motor status, and quality of life in patients with Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis // *PM R.* 2019. V. 11. № 3. P. 278.
22. Carroll L.M., Volpe D., Morris M.E. et al. Aquatic exercise therapy for people with Parkinson disease: A randomized controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017. V. 98. № 4. P. 631.
23. Pérez de la Cruz S. Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2017. V. 53. № 6. P. 825.
24. Nutt J.G., Burchiel K.J., Comella C.L. et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD // *Neurology.* 2003. V. 60. № 1. P. 69.
25. Din S.D., Godfrey A., Coleman S. et al. Time-dependent changes in postural control in early Parkinson's disease: What are we missing? // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2016. V. 54. № 2–3. P. 401.

26. *Peterka R.J.* Sensorimotor integration in human postural control // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. № 3. P. 1097.
27. *Rätsep T., Asser T.* The effect of subthalamic stimulation on viscoelastic stiffness of skeletal muscles in patients with Parkinson's disease // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon).* 2017. V. 44. P. 94.
28. *Pullman S.L., Watts R.L., Juncos J.L. et al.* Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease // *Neurology.* 1988. V. 38. № 2. P. 249.
29. *Nardone A., Schieppati M.* Balance in Parkinson's disease under static and dynamic conditions // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 9. P. 1515.
30. *Ruonala V., Pekkonen E., Airaksinen O. et al.* Levodopa-induced changes in electromyographic patterns in patients with advanced Parkinson's disease // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 35.
31. *Demangel R., Treffel L., Py G. et al.* Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle disuse using the dry immersion model // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 13. P. 4301.

Vertical Spatial Orientation in Patients with Parkinsonism under the State of a Single “Dry” Immersion and a Course of Immersions

A. Yu. Meigal^{a, *}, O. G. Tretjakova^a, L. I. Gerasimova-Meigal^a, I. V. Sayenko^b

^a*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia*

^b*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: meigal@petrsu.ru

This study was aimed at characterizing the vertical spatial orientation of the body in patients with Parkinson's disease (PD) and healthy young controls (YC) after a single and course action of modeled microgravity in the form of “dry” immersion (DI), with PC-based stabilometry. After a single 45-min DI, the trajectory parameters of the common center of pressure (COP) in PD ($n = 9$) and YC ($n = 12$) proved unchanged ($p > 0.05$), although there was a weak tendency to their decrease. The course of 7 DI sessions (each 45 min long, within 30 days) in PD patients ($n = 17$) did not affect the stabilometry parameters. The effect of a single DI did neither become more significant by the end of the DI course. The use of the Romberg test with eyes closing imposed no effect on the influence of DI on the stabilometry parameters. At the same time in PD patients, after the DI session the score of UPDRS-III scale decreased by 33% ($p < 0.05$), muscle rigidity – by 37% ($p < 0.05$), tremor by 27% ($p < 0.05$), akinesia by 30% ($p < 0.05$). Thus, there is a clear discrepancy between the effect of DI on clinimetrically and instrumentally measured variables, which may be associated with (1) insufficient complexity of the task used, (2) the influence of DI on the trajectory of the stabilogram separately in the frontal and sagittal planes was not considered, and (3) the development of the stabilometry signal in time was not accounted.

Keywords: Parkinson's disease, stabilometry, postural control, microgravity, “dry” immersion.

УДК 612.741

АНАЛИЗ НЕЛИНЕЙНЫХ СВОЙСТВ ЭМГ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СИНХРОНИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЕДИНИЦ ПРИ ЭКСЦЕНТРИЧЕСКОМ И КОНЦЕНТРИЧЕСКОМ РЕЖИМАХ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

© 2021 г. К. В. Сергеева¹*, Р. В. Тамбовцева¹

¹ФГБОУ ВО Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Москва, Россия

*E-mail: sergeeva_xenia@mail.ru

Поступила в редакцию 10.01.2020 г.

После доработки 31.01.2020 г.

Принята к публикации 01.06.2020 г.

Впервые с помощью рекуррентного количественного анализа данных поверхностной ЭМГ проведена косвенная оценка синхронизации импульсной активности двигательных единиц (ДЕ) четырехглавой мышцы бедра в эксцентрическом и концентрическом режимах мышечного сокращения при выполнении упражнения разгибание голени с интенсивностью 25, 50, 80 и 100% от индивидуального эксцентрического и концентрического произвольного максимума. В частности, было установлено, что % детерминизма (% *DET*), являющегося чувствительным индексом, позволяющим обнаруживать синхронизацию ДЕ, был незначительно выше во время эксцентрических сокращений. Также выявлено, что с увеличением величины отягощения степень синхронизации снижается для обоих режимов мышечных сокращений ($p < 0.05$). % *DET*, вычисляемый в ходе количественного анализа рекуррентной диаграммы, показал чувствительность к изменению режима и интенсивности сокращения и его можно использовать для оценки синхронности работы ДЕ.

Ключевые слова: рекуррентный количественный анализ, ЭМГ, эксцентрический и концентрический режимы, синхронизация.

DOI: 10.31857/S0131164621020132

Большая часть классических исследований физиологии мышечной деятельности, сформировавших основу базового понимания работы мышц, основаны на изучении двух типов мышечных сокращений: изометрическом (постоянная длина мышцы) и концентрическом (укорочение мышцы при постоянной нагрузке). К сожалению, о механике и энергетике мышц во время активного удлинения известно гораздо меньше. Этот режим представляет большой интерес и заслуживает подробного рассмотрения.

Если момент прилагаемого мышечного усилия меньше момента противодействующей силы, то мышца удлиняется под воздействием отягощения в уступающем или эксцентрическом режиме, который требует небольшого количества метаболической энергии и характеризуется высоким производством силы. Человек в состоянии опустить вес на 20–60% больше концентрического максимума [1]. Способность мышц проявлять значительную механическую силу обусловлена в значительной мере пассивными силами структурного белка титина [2]. По этой причине уступающая

фаза движения требует активации меньшего совокупного количества волокон или/и работы двигательных единиц (ДЕ) с меньшей частотой разрядов потенциалов действия (ПД) мотонейрона, что в итоге дает меньшую электромиографическую (ЭМГ) активность. Даже в условиях максимального эксцентрического сокращения, когда активность ЭМГ была сопоставима с концентрическим режимом [3, 4], импульсация мотонейронов оставалась ниже. Авторы полагают, что помимо структурных белков большая выработка силы в эксцентрическом режиме может обеспечиваться за счет избирательного рекрутирования быстрых мышечных волокон [5] и увеличения синхронизации двигательных единиц, приводящей к суммации сокращений отдельных ДЕ [4, 6]. Таким образом, важно подтвердить вероятность большей синхронной активности ДЕ в эксцентрическом режиме, как механизма, контролирующего силу мышечных сокращений. Только в одном исследовании *J.G. Semmler et al.* [7] изучалась степень синхронизации между парами ДЕ во время эксцентрических сокращений. Авторы обна-

ружили, что частота синхронных разрядов была на 50% больше во время эксцентрических сокращений по сравнению с концентрическими сокращениями первой дорсальной межкостной мышцы кисти, когда испытуемые поднимали и опускали нагрузку, не превышающую 5% от максимальной произвольной силы (МПС). Однако используемая техника кросс-корреляционного анализа активности пар ДЕ во временной области имеет ряд недостатков: 1) она инвазивна и вызывает дискомфорт, 2) записи пар произвольно активированных ДЕ могут быть достоверно получены только при слабых уровнях тонического сокращения мышц, 3) этот метод не может дать никакой информации о нелинейных особенностях сигнала [8], являющихся отличительной чертой сложных динамических систем. Между тем, за последние десятилетия набор традиционных (линейных) методов исследования временных рядов был существенно расширен нелинейными методами, полученными из теории нелинейной динамики и хаоса, которые нашли свое применение во многих сферах науки, в частности, оказались более надежным по сравнению с традиционными линейными методами в оценке степени синхронизации ДЕ для ранней диагностики болезни Паркинсона, дифференциальной диагностики похожих нейродегенеративных заболеваний, разных форм тремора [9], в том числе для оценки степени утомления мышц [10].

Наиболее перспективным в данном направлении исследования является нелинейный метод рекуррентного количественного анализа (*Recurrence Quantification Analysis, RQA*), который не требует априорных ограничений на размер данных, стационарность временных рядов и статистическое распределение [8, 11]. Физиологические сигналы характеризуются фундаментальным свойством — рекуррентностью (повторяемостью), выражающейся в том, что при введении определенного уровня энтропии в ограниченную и упорядоченную динамическую систему, она через некоторое время достигает состояния, некоторым образом близкого к предыдущему, и проходит при этом подобные этапы эволюции. *RQA* определяет количество и продолжительность повторений динамической системы, представленной траекторией фазового пространства. Рекуррентные диаграммы, предложенные в 1987 г. Экманом (*Eckmann*), позволяют отобразить фазовую траекторию любой размерности на двумерную двоичную квадратную матрицу, размер которой определяется длиной временного ряда, через ее рекуррентности [12]. Помимо мощных визуальных возможностей, существует метод количественного анализа структур, формируемых на изображении рекуррентной диаграммы, предложенные *J.P. Zbilut* и *C.L. Webber, Jr.* [13]. Так, % детерминизма (% *DET*) является чувствительным

индексом, позволяющим обнаруживать синхронизацию импульсной активности ДЕ, поскольку отражает количество подчиняющихся правилам структур в стохастическом сигнале. Эта переменная доказала свою надежность, как неинвазивного и эффективного средства для извлечения информации о синхронном поведении ДЕ наряду с кросс-корреляционным анализом [14].

Цель исследования — рекуррентный анализ данных поверхностной ЭМГ для косвенной оценки возможных различий в синхронной активности ДЕ во время эксцентрических и концентрических мышечных сокращений с различной интенсивностью.

МЕТОДИКА

В эксперименте принимали участие 9 представителей скоростно-силовых видов спорта. Экспериментальное исследование проводили в лаборатории “работоспособности НИИ спорта и спортивной медицины” на базе “Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК)” (г. Москва).

Биоэлектрическую активность четырехглавой мышцы бедра получали при 25, 50, 80 и 100% от максимального произвольного эксцентрического и концентрического максимума с использованием 16-канального электромиографа *ME6000 Bio-monitorSystem (Mega Electronics Ltd., Финляндия)* при выполнении упражнения разгибание голени в тренажере. Эксцентрический максимум соответствовал 140% от концентрического максимума. Данный процент был выбран согласно литературным экспериментальным данным в разнице максимальной эксцентрической и концентрической динамической силе [15]. Темп работы задавался метрономом. Длительность каждого сокращения составляла 2 с. Тестовое движение выполнялось по команде с фиксацией исходной и финальной позы, что отражалось на паттерне ЭМГ, по которому и определяли временные границы биоэлектрической активности исследуемых мышц. Сигнал ЭМГ записывали с помощью электродов *Ag/AgCl* (диаметр 50 мм). Частота дискретизации сигнала 1000 Гц. Полоса пропускания ЭМГ составила 3–500 Гц. Электроды располагали на средней части мышечного брюшка параллельно продольной оси мышечных волокон с межэлектродным расстоянием 20 мм. Кожу испытуемых предварительно обрабатывали спиртом. Для анализа электрической активности четырехглавой мышцы плеча находили среднеквадратическое значение (*RMS*). Расчет нелинейных динамических характеристик исследуемых временных рядов производили с помощью программного продукта 4.9.1.1 *Visual Recurrence Analysis*. Записанные временные ряды были разбиты на более

короткие окна ($N = 4000$) или эпохи, каждая длиной 0.5 с. Соседние окна были смещены на 2000 точек (50% перекрытия). Для каждого скользящего окна вычисляли % *DET*, затем значения усредняли.

Более подробная информация об этом аналитическом инструменте описана в работе [12]. Процедура была основана на внедрении миоэлектрических данных в N -мерное евклидово пространство. Дискретные данные ЭМГ $s(k)$ ($k = 0, \dots, n - 1$), $n = 4000$ задерживались во времени на число λ (“временная задержка”) между последующими временными точками. Значение временной задержки вычисляли с помощью функции средней взаимной информации, чтобы свести к минимуму взаимодействие между точками измеряемого временного ряда. В настоящем исследовании значения λ находились в диапазоне от 1 до 2.

Данные встраивались в размерное пространство (M). Оптимальные размеры вложения получали с помощью алгоритма ложного ближайшего соседа. Следующий набор M -мерных векторов (n) извлекался из исходного миоэлектрического временного ряда:

$$\begin{aligned} v(1) &= \{s(1) \ s(\lambda+1) \ \dots \ s[(M-1)\lambda]\} \\ v(2) &= \{s(2) \ s(\lambda+2) \ \dots \ s[(M-1)\lambda+1]\} \\ &\dots \quad \quad \quad \dots \quad \quad \quad \dots \quad \quad \quad \dots \\ v(N) &= \{s(N) \ s(N+\lambda) \ \dots \ s[N+(M-1)\lambda]\}, \end{aligned} \quad (1)$$

где $N = n - (M - 1)$.

Состояния рассматриваемой динамической системы представляются векторами $v(n)$, определенными в уравнении (1). Чтобы определить рекуррентность между состояниями, их близость должна быть количественно оценена. Для этого вычисляли евклидово расстояние (d) между всеми возможными векторными парами:

$$d(i, j) = \{\langle [v(i) - v(j)]^2 \rangle\}^{\frac{1}{2}}. \quad (2)$$

Совокупность нормированных расстояний дает симметричную матрицу, обозначенную как матрица расстояний $DM_{(N \times N)}$:

$$DM = \begin{bmatrix} d(1,1) & d(1,2) & d(1,N) \\ d(2,1) & d(2,2) & d(2,N) \\ \dots & \dots & \dots \\ d(N,1) & d(N,2) & d(N,N) \end{bmatrix}. \quad (3)$$

Внешний вид полученной и визуализированной матрицы дает представление о динамике встроенных сигналов в виде точек, изначально представленных в виде временного ряда. Одна точка соответствует повторению состояния при некотором времени i в некоторое другое время j , а обе координатные оси являются осями време-

ни. Две точки считаются рекуррентными, если находятся достаточно близко друг к другу, т.е. расстояние $d(i, j)$ меньше порогового значения (называемого радиус, R). В случае, когда сегмент траектории в фазовом пространстве пролегает параллельно другому сегменту, т.е. траектория повторяет саму себя, возвращаясь в одну и ту же область фазового пространства в разное время, появляются диагональные линии. Системы, обладающие детерминированной (подчиняющейся правилам) динамикой, характеризуются диагональными линиями, указывающими на повторяющиеся рецидивы внутри состояния. % *DET* измеряет долю повторяющихся точек (*Re*), образующих диагональные линии (*L*), которые состоят из 2 или более точек без пробелов:

$$\%DET = \frac{L}{Re} \times 100\%.$$

Статистическую обработку результатов исследования выполняли при помощи пакета программ *Statistica* 13.3. Для проверки значимости различий результатов проводили 2-х факторный дисперсионный анализ с повторениями. Факторы: режим (эксцентрический/концентрический) и % МПС (25, 50, 80, 100%). Для выявления значимых различий в результатах между группами были проведены апостериорные тесты с поправкой Бонферрони по факторам “режим” и “% МПС”. Корреляционный анализ между параметрами производили с помощью критерия Пирсона. Для всех тестов был установлен уровень значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для % *DET* был обнаружен значимый эффект “% МПС” ($F = 5, 4; p < 0.05$), “режима” ($F = 8, 9; p < 0.05$), но не их взаимодействия. Как видно на рис. 1 и 2, эксцентрические сокращения сопро-
вождались несколько более высокими значения-
ми % *DET*, что косвенно может отражать более
синхронный паттерн работы ДЕ, но апостериор-
ный тест выявил статистически значимые разли-
чия между группами только при интенсивности
25% МПС ($p < 0.05$).

Кроме того, с увеличением интенсивности сокращения и, как следствие, суммарной амплитуды сокращения, представленной среднеквадратическим значением (*RMS*), синхронизация снижалась в обоих режимах сокращения (рис. 1, 2). Наблюдалась значительная отрицательная корреляция (данные не показаны) между % МПС и % *DET* ($r = 0.9$ и 0.8 для эксцентрического и концентрического режима соответственно).

На рис. 3, А показан пример рекуррентной диаграммы при эксцентрическом сокращении с интенсивностью 100% МПС, где можно наблю-

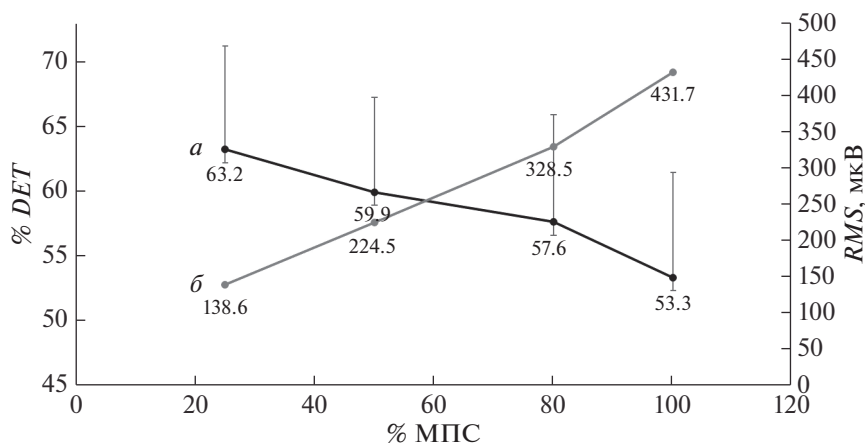


Рис. 1. Динамика процента детерминизма сигнала (% DET, кривая *a*) и среднеквадратического значения (RMS, кривая *б*) электромиограммы (ЭМГ) четырехглавой мышцы бедра при увеличении интенсивности от 25 до 100% МПС в эксцентрическом режиме мышечного сокращения. Значения представлены как среднее $\pm \sigma$.

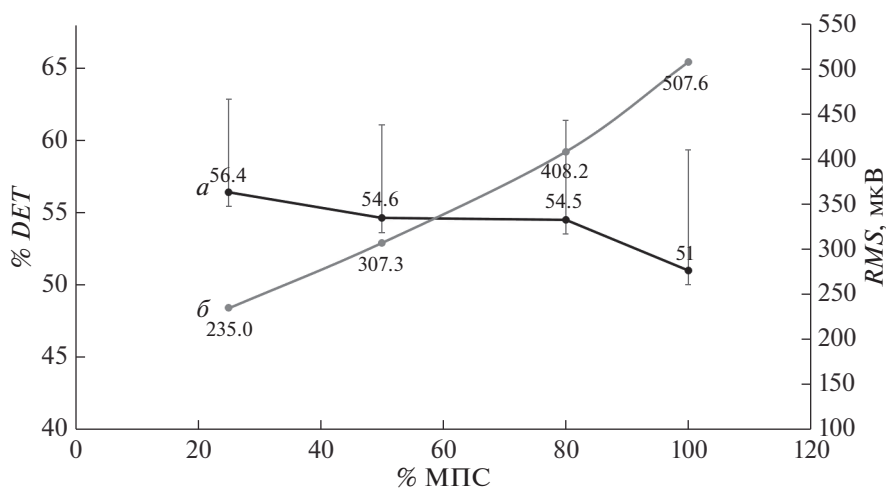


Рис. 2. Динамика процента детерминизма сигнала (% DET, кривая *a*) и среднеквадратического значения (RMS, кривая *б*) электромиограммы (ЭМГ) четырехглавой мышцы бедра при увеличении интенсивности от 25 до 100% МПС в концентрическом режиме мышечного сокращения. Значения представлены как среднее $\pm \sigma$.

дать короткие диагональные структуры, характерные для хаотических процессов, количественно выраженные низким значением % DET. На рис. 3, Б показан пример рекуррентной диаграммы при эксцентрическом сокращении, но уже с интенсивностью 25% МПС. Очевидна рекуррентная динамика, которая имеет вид более длинных диагональных линий, разделенных фиксированным расстоянием. Диагональные отрезки линий из точек, идущих близко друг к другу последовательно во времени указывают на стабильную периодичность для временного интервала, соответствующего длине диагонали и, следовательно, на более синхронную работу ДЕ.

Наши данные согласуются с результатами современных работ [16, 17], посвященных изучению произвольных изометрических сокращений с применением метода декомпозиции осцилограммы, где было установлено, что степень синхронизации уменьшается по мере увеличения интенсивности, что противоречит классическим представлениям о роли синхронизации в контроле силы мышечного сокращения. Авторы данных работ заключили, что степень синхронизации, являясь не более чем эпифеноменом паттерна импульсации ДЕ, зависит от двух параметров: одинаковой частоты импульсации ДЕ (одинаковый порог рекрутирования) и крутизны наклона кривой частоты импульсации. Другими словами,

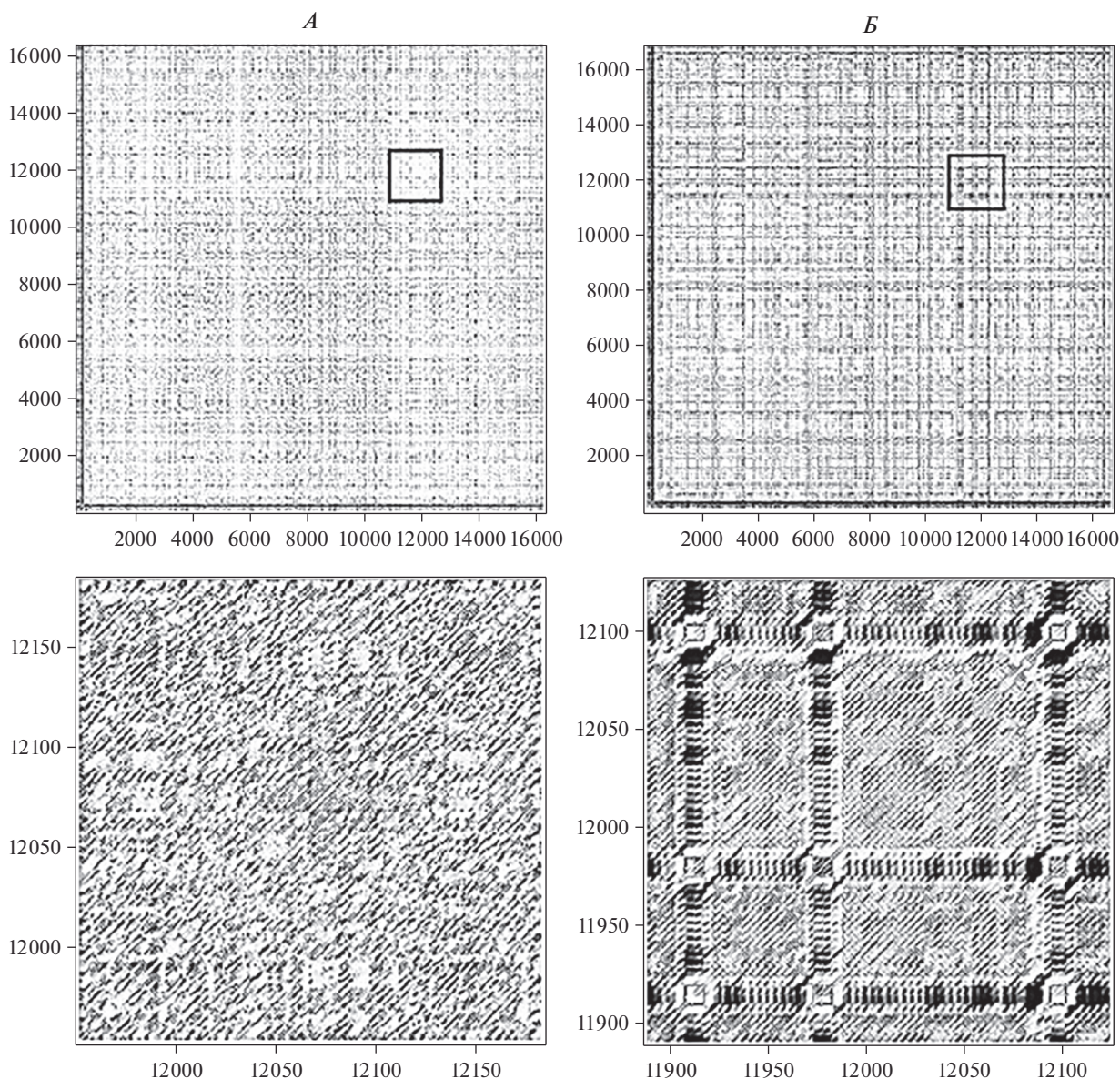


Рис. 3. Рекуррентные диаграммы ЭМГ-сигнала при эксцентрических сокращениях.

А – интенсивность – 100% от МПС; % *DET* = 49; *RMS* = 786 мкВ. *Б* – интенсивность – 25% от МПС; % *DET* = 80; *RMS* = 74 мкВ. Оси координат имеют размерность “время”, равную длине временного ряда. Участки, выделенные черными квадратами, представлены в увеличенном масштабе внизу.

совпадение во времени отдельных импульсов увеличивается, если рекрутируемые ДЕ имеют одинаковую частоту импульсации и высокую скорость нарастания частоты импульсации. Так, при мышечных сокращениях с постепенно нарастающим усилием первые вовлекаемые низкочастотные ДЕ, наиболее чувствительные к произвольному возбуждению, имеют одинаковый порог рекрутирования и одинаковую, инкрементно возрастающую частоту импульсации, что способствует увеличению вероятности совпадения во времени отдельных сократительных циклов разных ДЕ в начале движения, так как соблюдаются

оба фактора. По мере увеличения силы, создаваемой мышцей, низкочастотные ДЕ увеличивают частоту разрядов, крутой начальный наклон плавно переходит в более плоскую, линейную область, чувствительность к произвольному возбуждению и вместе с ним синхронизация снижаются [18]. При этом в работу включаются высокопороговые быстрые ДЕ с одинаковой низкой частотой импульсации, но более пологим наклоном кривой импульсации ДЕ, что приводит к относительно меньшему количеству синхронных моментов разрядов ПД. И так далее, с увеличением амплитуды сокращения все более крупные по

размеру ДЕ и меньшими углами наклона частоты импульсации вовлекаются в работу, а уже работающие ДЕ увеличивают частоту разряда и также снижают наклон [17]. Таким образом, из вышесказанного следует вывод, что, чем выше % МПС, тем ниже синхронность ДЕ.

Необходимо отметить один принципиальный момент, указанный выше, который остается предметом споров в настоящее время, а именно, различия в скорости импульсации высокопороговых и низкопороговых ДЕ. Более пяти десятилетий назад *J.C. Eccles et al.* [19] опубликовали данные экспериментов, проведенных на кошках, где сообщалось о том, что при электростимуляции фазные (высокопороговые) мотонейроны демонстрируют более короткую постгиперполяризацию, чем тонические (низкопороговые) мотонейроны, постулируя, что длительность постгиперполяризации является доминирующим фактором в определении частоты импульсации мотонейронов. Согласно этим представлениям, низкопороговые ДЕ, в отличие от высокопороговых, характеризуются низкой частотой импульсации, и с повышением силы сокращения мышцы частота разрядов медленных мотонейронов возрастает незначительно. Эти данные впоследствии были подтверждены рядом исследований [20–22]. Принципиальный момент возник, когда перешли к изучению особенностей работы ДЕ во время произвольных изометрических сокращений у людей. Многочисленные исследования, начиная с 1940 г., когда данные игольчатой ЭМГ анализировались путем визуальной оценки [23–25], и заканчивая современными исследованиями, в которых использовались различные сложные методы декомпозиции ЭМГ-сигналов [26–38], предоставляют данные об иерархической обратной зависимости между порогом рекрутирования и частотой разрядов ПД мотонейронов. Оказалось, что работы, где была обнаружена положительная связь между порогом рекрутирования и частотой импульсации [20–22], страдают ошибочной методологией измерений. В частности, в данных экспериментах возбуждение мотонейрона поддерживалось при минимальной фиксированной скорости разрядов ПД путем выполнения градуированного увеличения или уменьшения силы, не превышая при этом 5% МПС, что ни в коей мере нельзя экстраполировать на модель работы ДЕ при произвольных сокращениях. В случае с естественным переменным возбуждением, после первого срабатывания мотонейрона, поток нервных импульсов к нему возрастает до последующего срабатывания. Такое увеличение возбуждения приводит к тому, что мотонейрон срабатывает быстрее, уменьшая межимпульсный интервал и приводя к большей частоте разрядов ПД. Ранее рекрутированные (меньшего диаметра, с низким порогом возбуждения) мотонейроны имеют мень-

шую константу времени [26, 27] и, следовательно, экспоненциальная функция, описывающая частоту импульсации, увеличивается быстрее в зависимости от времени, что делает ранее рекрутированные мотонейроны более чувствительными к возрастающему возбуждению. Следовательно, ранее рекрутированные низкопороговые ДЕ имеют большую частоту импульсации и скорость ее нарастания, чем позже рекрутированные высокопороговые ДЕ при любом заданном уровне силы [26], что отражается на степени синхронизации.

В схеме регуляции силы, описанной выше, сокращения высокопороговых быстрых волокон не сливаются в тетанус, а сокращения низкопороговых медленных волокон, наоборот, тетанизируются. Данная структура регуляции мышечных сокращений обеспечивает, по крайней мере, два благоприятных аспекта, целесообразных для контроля двигательных действий в повседневной жизни. Во-первых, она оптимизирует комбинацию величины развиваемой силы и времени поддержания данной силы. Мотонейроны высокопороговых ДЕ не способны в течение продолжительного времени поддерживать относительно устойчивые разряды без значительного снижения их частоты, т.е. они быстро утомляются. Поэтому отсутствие тетанизации быстрых волокон обеспечивает способность генерировать силу и способность поддерживать ее более продолжительное время. Во-вторых, если механизм регуляции силы сокращения мышцы путем изменения частоты импульсации ДЕ наиболее выражен у медленных ДЕ, то возможности их частотного механизма в полной мере обеспечат выполнение повседневных низкоуровневых сокращений, не вовлекая дополнительное количество быстрых ДЕ.

Хотя причина синхронизации требует дальнейшего изучения, сам факт ее существования вызывает соблазн присвоить ей некоторую физиологическую и/или механическую ценность для регуляции мышечной силы. Первые попытки определить функциональную значимость синхронизации ДЕ показали, что уровень синхронизации между парами ДЕ в первой дорсальной межкостной мышце был наибольшим у тяжелоатлетов по сравнению с музыкантами и нетренированными лицами [39]. Синхронизация может также увеличиваться после участия в программе силовой тренировки [40]. Но исследователям так и не удалось предоставить убедительных эмпирических доказательств того, что увеличение синхронизации само по себе вызывает увеличение мышечной силы. Напротив, в экспериментальных условиях [16, 41] и условиях компьютерной симуляции ЭМГ и моделирования скелетной мышцы [42] зависимости между синхронизацией и флуктуациями силы не обнаружено. Характер временной взаимосвязи активности различных ДЕ не влиял на силу сокращения мышцы. Следует

обратить внимание на то, почему синхронизация активности ДЕ может увеличиваться в мышцах, подвергнутых силовому тренингу. Наиболее вероятный ответ заключается в том, что синхронизация активности ДЕ играет важную роль при быстрых сокращениях или в начале любого сокращения, так как влияет на скорость развития силы. Естественно, что, чем больше совпадают сократительные циклы разных ДЕ в начале сокращения мышцы, тем быстрее нарастает сила [42].

В нашем исследовании в эксцентрическом режиме синхронность была несколько выше, чем в концентрическом в диапазоне исследуемых интенсивностей. Так как закономерной связи между генерацией силы и синхронностью ДЕ в предыдущих исследованиях обнаружено не было, можно поставить под сомнение гипотезу о том, что синхронность может как-то влиять на суммарный механический эффект и большее производство силы, неоднократно задокументированное во время эксцентрических сокращений. Вполне логично предположить, что, если в эксцентрическом режиме работает меньшее совокупное количество волокон и в подавляющем большинстве это быстрые ДЕ, обладающие сходным порогом рекрутирования и, следовательно, частотой импульсации, то данное “подобие” может увеличивать случайную синхронизацию импульсной активности ДЕ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технологически получить биосигнал поверхностной ЭМГ просто, но интерференционная электромиограмма часто не имеет специфических признаков, напоминая хаотическую кривую. Однако применение серьезного математического аппарата для анализа ЭМГ позволяет делать серьезные выводы о состоянии и функционировании двигательной системы. В нашей работе впервые применен метод рекуррентного анализа для косвенной оценки степени синхронизации работы ДЕ в эксцентрическом и концентрическом режимах сокращения с интенсивностью от 25 до 100% от МПС. Полученные данные согласуются с работами последних лет по изучению механизмов управления движениями и подтверждают тот факт, что с увеличением интенсивности сокращения синхронизация ДЕ во времени снижается. В эксцентрическом режиме синхронность была несколько выше, чем в концентрическом в диапазоне исследуемых интенсивностей. Тем не менее, более высокая степень синхронизации, вероятно, не вносит вклад в высокое производство силы во время эксцентрических сокращений, поскольку предыдущие исследования не подтвердили связи между величиной синхронизации ДЕ и силой сокращения. Как справедливо заметили C.J. DeLuca и J.C. Kline [17, 43], синхро-

низация, вероятно, не несет конкретного физиологического смысла и является не более чем эпифеноменом паттерна импульсации ДЕ, зависящая от бесчисленных и до сих пор неизвестных нейронных взаимодействий.

Необходимо проведение дальнейших исследований с применением метода декомпозиции ЭМГ-сигнала в эксцентрическом режиме мышечного сокращения в широком диапазоне интенсивностей для понимания изучаемых физиологических процессов.

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 Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма “РГУФКСМиТ” (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. Авторы сообщают, что не получали никакого финансирования и все затраты на исследование были личными вкладами авторов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hahn D. Stretching the limits of maximal voluntary eccentric force production in vivo // J. Sport Health Sci. 2018. V. 7. № 3. P. 275.
2. Herzog W., Schappacher G., DuVall M. et al. Residual force enhancement following eccentric contractions: a new mechanism involving titin // Physiology. 2016. V. 31. № 4. P. 300.
3. Altenburg T.M., de Ruiter C.J., Verdijk P.W. et al. Vastuslateralis surface and single motor unit electromyography during shortening, lengthening and isometric contractions corrected for mode-dependent differences in force-generating capacity // Acta Physiologica. 2009. V. 196. № 3. P. 315.
4. Del Valle A., Thomas C.K. Firing rates of motor units during strong dynamic contractions // Muscle Nerve. 2005. V. 32. № 3. P. 316.
5. Friedmann-Bette B., Bauer T., Kinscherf R. et al. Effects of strength training with eccentric overload on muscle adaptation in male athletes // Eur. J. Appl. Physiol. 2010. V. 108. № 4. P. 821.
6. Aagaard P., Simonse E.B., Andersen J.K. et al. Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training // J. Appl. Physiol. V. 89. № 6. P. 2249.

7. *Semmler J.G., Kornatz K.W., Dinenna D.V. et al.* Motor unit synchronisation is enhanced during slow lengthening contractions of a hand muscle // *J. Physiol.* 2002. V. 545. № 2. P. 681.
8. *Del Santo F., Gellia F., Schmied A.* Motor unit synchronous firing as revealed by determinism of surface myoelectric signal // *J. Neurosci. Meth.* 2006. V. 155. № 1. P. 116.
9. *Мейгал А.Ю., Руссанен С.М., Зарипова Ю.Р. и др.* Возможности, открываемые использованием нелинейных параметров поверхностной электромиограммы в диагностике заболеваний и состояний двигательной системы человека // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 6. С. 119.
Meigal A.Yu., Rissanenb S.M., Zaripova Yu.R. et al. Nonlinear parameters of surface electromyogram for diagnostics of neuromuscular disorders and normal conditions of the human motor system // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 6. P. 672.
10. *Farina D., Fattorini L., Felici F. et al.* Nonlinear surface EMG analysis to detect changes of motor unit conduction velocity and synchronization // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 93. № 5. P. 1753.
11. *Fattorini L., Felici F., Filligoi G.C. et al.* Influence of high motor unit synchronization levels on non-linear and spectral variables of the surface EMG // *J. Neuroscience Methods.* 2005. V. 143. № 2. P. 133.
12. *Webber C.L., Marwan N.* Recurrence Quantification Analysis: Theory and Best Practices / *Understanding Complex Systems.* Switzerland: Springer Series, 2015. 421 p.
13. *Zbilut J.P., Webber C.L., Jr.* Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots // *Physics Letters A.* 1992. V. 171. № 3–4. P. 199.
14. *Del Santo F., Gelli F., Mazzocchio R. et al.* Recurrence quantification analysis of surface EMG detects changes in motor unit synchronization induced by recurrent inhibition // *Exp. Brain Res.* 2007. V. 178. № 3. P. 308.
15. *Hollander D.B., Kraemer R.R., Kilpatrick M.W. et al.* Maximal eccentric and concentric strength discrepancies between young men and women for dynamic resistance exercise // *J. Strength Cond. Res.* 2007. V. 21. № 1. P. 34.
16. *De Luca C.J., Roy A.M., Erim Z.* Synchronization of motor-unit firings in several human muscles // *J. Neurophysiol.* 1993. V. 70. № 5. P. 2010.
17. *Kline J.C., De Luca C.J.* Synchronization of motor unit firings: an epiphenomenon of firing rate characteristics not common inputs // *J. Neurophysiol.* 2016. V. 115. № 1. P. 178.
18. *Petersen E., Rostalski P.* A comprehensive mathematical model of motor unit pool organization, surface electromyography and force generation // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 176.
19. *Eccles J.C., Eccles R.M., Lundberg A.* The action potentials of the alpha motoneurons supplying fast and slow muscles // *J. Physiol.* 1958. V. 142. № 2. P. 275.
20. *Tracy B.L., Maluf K.S., Stephenson J.L. et al.* Variability of motor unit discharge and force fluctuations across a range of muscle forces in older adults // *Muscle Nerve.* 2005. V. 32. № 4. P. 533.
21. *Barry B.K., Pascoe M.A., Jesunathadas M. et al.* Rate coding is compressed but variability is unaltered for motor units in a hand muscle of old adults // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. № 5. P. 3206.
22. *Moritz C.T., Barry B.K., Pascoe M.A. et al.* Discharge rate variability influences the variation in force fluctuations across the working range of a hand muscle // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 5. P. 2449.
23. *Seyffarth H.* The Behavior of Motor-Units in Voluntary Contraction. University of Oslo; Jacob Dybwads, Forlag Oslo, Norway, 1940. № 4. P. 1.
24. *Person R.S., Kudina L.P.* Discharge frequency and discharge pattern of human motor units during voluntary contraction of muscle // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972. V. 32. № 5. P. 471.
25. *Tanji J., Kato M.* Firing rate of individual motor units in voluntary contraction of abductor digiti minimi muscle in man // *Exp. Neurol.* 1973. V. 40. № 3. P. 771.
26. *De Luca C.J., Contessa P.J.* Hierarchical control of motor units in voluntary contractions // *Neurophysiol.* 2012. V. 107. № 1. P. 178.
27. *De Luca C.J., Hostage E.C.* Relationship between firing rate and recruitment threshold of motoneurons in voluntary isometric contractions // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 104. № 2. P. 1034.
28. *De Luca C.J., Le Fever R.S., Mc Cue M.P. et al.* Behaviour of human motor units in different muscles during linearly varying contractions // *J. Physiol.* 1982. V. 329. P. 113.
29. *Freund H.J., Büdingen H.J., Dietz V. et al.* Activity of single motor units from human forearm muscles during voluntary isometric contractions // *J. Neurophysiol.* 1975. V. 38. № 4. P. 933.
30. *Holobar A., Farina D., Gazzoni M. et al.* Estimating motor unit discharge patterns from high-density surface electromyogram // *Clin. Neurophysiol.* 2009. V. 120. № 3. P. 551.
31. *Kamen G., Sison S.V., Du C.C. et al.* Motor unit discharge behavior in older adults during maximal-effort contractions // *J. Appl. Physiol.* 1995. V. 79. № 6. P. 1908.
32. *Masakado Y.* The firing pattern of motor units in the mono- and multidirectional muscle // *Jpn. Rehabil. Med.* 1991. V. 28. P. 703.
33. *Kanosue K., Yoshida M., Akazawa K. et al.* The number of active motor units and their firing rates in voluntary contraction of human brachialis muscle // *J. Physiol.* 1979. V. 29. № 4. P. 427.
34. *Masakado Y., Akaboshi K., Nagata M.* Motor unit firing behavior in slow and fast contractions of the first dorsal interosseous muscle of healthy men // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1995. V. 97. № 6. P. 290.
35. *McGill K.C., Lateva Z.C., Marateb H.R.* EMGLAB: an interactive EMG decomposition program // *J. Neurosci. Methods.* 2005. V. 149. № 2. P. 121.
36. *Monster A.W., Chan H.* Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man // *J. Neurophysiol.* 1977. V. 40. № 6. P. 1432.
37. *Stashuk D., de Bruin H.* Automatic decomposition of selective needle-detected myoelectric signals // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1988. V. 35. № 1. P. 1.

38. Westgaard R.H., De Luca C.J. Motor control of low-threshold motor units in the human trapezius muscle // J. Neurophysiol. 2001. V. 85. № 4. P. 1777.
39. Semmler J.G., Nordstrom M.A. Motor unit discharge and force tremor in skill- and strength-trained individuals // Exp. Brain Res. 1998. V. 119. № 1. P. 27.
40. Milner-Brown H.S., Stein R.B., Lee R.G. Synchronization of human motor units: possible roles of exercise and supraspinal reflexes // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1975. V. 38. № 3. P. 245.
41. Contessa P., Adam A., De Luca C.J. Motor unit control and force fluctuation during fatigue // J. Appl. Physiol. 2009. V. 107. № 1. P. 235.
42. Yao W., Fuglevand R.J., Enoka R.M. Motor-unit synchronization increases EMG amplitude and decreases force steadiness of simulated contractions // J. Neurophysiol. 2000. V. 83. № 1. P. 441.
43. De Luca C.J., Kline J.C. Statistically rigorous calculations do not support common input and long-term synchronization of motor-unit firings // J. Neurophysiol. 2014. V. 112. № 11. P. 2729.

Analysis of Non-Linear Properties of EMG to Detect Changes in Synchronization of Motor Units During Eccentric and Concentric Contraction

K. V. Sergeeva^{a, *}, R. V. Tambovtseva^a

^a*Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: sergeeva_xenia@mail.ru*

For the first time using Recurrence quantification analysis (RQA) of the surface EMG data we conducted an indirect assessment of motor unit (MU) synchronization of the quadriceps muscle in eccentric and concentric modes of contraction during leg extension at 25, 50, 80 and 100% of the individual eccentric and concentric repetition maximum. In particular, we found that % determinism (% DET), which is a sensitive variable that is able to detect motor unit synchronization, was slightly higher during eccentric contractions. It was also found that degree of synchronization decreased with increasing contraction intensity similarly in each contraction mode ($p < 0.05$). The % DET calculated during the quantitative analysis of the recurrent diagram showed sensitivity to changes in the mode and intensity of muscle contraction, and it can be used to assess synchronization of MUs.

Keywords: recurrent quantification analysis, EMG, eccentric and concentric contractions, synchronization.

УДК 612.172.2

ОЦЕНКА БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ РАБОТЕ С РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТЬЮ

© 2021 г. Е. А. Орлова¹, О. С. Тарасова^{1,2}, О. Л. Виноградова^{1,2}, А. С. Боровик^{1, *}

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

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

*E-mail: asbor@mail.ru

Поступила в редакцию 10.08.2020 г.

После доработки 21.10.2020 г.

Принята к публикации 25.11.2020 г.

Исследовали изменения барорефлекторной регуляции сердечного ритма у человека во время велоэргометрической нагрузки аэробного характера с использованием индекса фазовой синхронизации (ИФС) колебаний среднего артериального давления (AD_{cp}) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в частотном диапазоне барорефлекторных волн (от 0.06 до 0.12 Гц). При проведении тестов у добровольцев (молодые мужчины) непрерывно регистрировали АД (фотокомпенсационный метод) и ЭКГ, интенсивность нагрузки для каждого испытуемого устанавливали индивидуально относительно анаэробного порога (АП). В тесте со ступенчатым изменением мощности нагрузки показано, что ИФС не изменяется по сравнению со значением в покое при относительно легкой нагрузке (60% АП), но значительно снижается при ее повышении до 80% АП. Чтобы оценить время изменения ИФС, которое может характеризовать динамику перестройки барорефлекса при изменении нагрузки, проводили тест с синусоидально изменяющейся мощностью (среднее значение 50% АП, амплитуда 30% АП, период модуляции мощности от 1000 до 100 с), значения AD_{cp} , ЧСС и ИФС рассчитывали для последовательных 4-минутных интервалов, перекрывающихся на 3 мин. В таком тесте модуляция ИФС, связанная с изменениями мощности нагрузки, практически исчезала при уменьшении периода от 1000 до 500 с, тогда как модуляция АД и ЧСС сохранялась до периода 250 с. Таким образом, фазовая синхронизация колебаний АД и ЧСС на частоте барорефлекторных волн уменьшается во время интенсивных аэробных упражнений, а ее изменение при переменной нагрузке характеризуется сравнительно медленной временной динамикой.

Ключевые слова: аэробная физическая нагрузка, барорефлекс, вариабельность показателей гемодинамики, фазовая синхронизация, переходный процесс.

DOI: 10.31857/S0131164621020119

Артериальный барорефлекс является одним из ключевых механизмов нервной регуляции гемодинамики. При регуляции сердечного ритма влияние барорефлекса проявляется в снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на повышение артериального давления (АД) и, напротив, в увеличении ЧСС при его снижении, что обеспечивает поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза. Вместе с тем, при физической нагрузке повышение интенсивности кровообращения сопряжено с одновременным повышением АД и ЧСС. В этих условиях происходит перестройка барорефлекторной регуляции гемодинамики — изменяется “установочный” уровень барорефлекса и диапазон его регуляторного влияния [1, 2]. Такая перестройка необходима для поддержания адекватного уровня кровоснабжения работающих скелетных мышц. Перестройка барорефлек-

торной регуляции развивается под влиянием команд, поступающих в сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга от рецепторов работающих мышц, а также от вышележащих отделов ЦНС [3]. В экспериментах с использованием “шейной камеры” (имитация изменения давления крови в области каротидных синусов) продемонстрирован сдвиг зависимости ЧСС от АД в область более высоких значений и сужение рабочего диапазона барорефлекторных изменений ЧСС без заметного изменения чувствительности барорефлекса [1, 3].

В физиологии и медицинской практике часто используются методы оценки работы барорефлекса, основанные на анализе взаимосвязи спонтанных изменений АД и ЧСС. Обычно барорефлекторную активность оценивают по амплитудным характеристикам колебаний АД и ЧСС на

частоте барорефлекторных волн (у человека — около 0.1 Гц). Методом кросс-спектрального анализа показано, что амплитуда комплексной передаточной функции барорефлекторной зависимости ЧСС от АД в этом частотном диапазоне при физической нагрузке уменьшается [4–6]. Такое ослабление взаимосвязи амплитуд колебаний АД и ЧСС при физической нагрузке может быть связано со смещением “рабочей точки” барорефлекса в область его меньшей чувствительности, по сравнению с максимальной чувствительностью, оцениваемой в методике “шейной камеры” [1, 3].

Относительно новым подходом к оценке взаимосвязи двух показателей, характеризующей работу барорефлекторной системы регуляции, может быть анализ фазовой синхронизации их колебаний [7]. Так, ранее нами было показано, что использование индекса фазовой синхронизации (ИФС, количественный показатель степени фазовой синхронизации колебаний АД и ЧСС) позволяет оценить изменения барорефлекторной регуляции ЧСС при ортостазе и выявить изменение функционирования барорефлекса при нарушениях ортостатической устойчивости различного генеза [8, 9].

Влияние интенсивности упражнений на фазовую синхронизацию спонтанных колебаний АД и ЧСС ранее не исследовалось. Кроме того, не изучены динамические характеристики перестройки барорефлекторной регуляции ЧСС во время физической нагрузки. Поскольку ИФС является удобным инструментом для оценки взаимовлияния АД и ЧСС во время переходных процессов [10], мы использовали его в данной работе для оценки временных характеристик перестройки барорефлекса при переменной физической нагрузке.

Цель данного исследования — изучение изменений активности барорефлекса с использованием ИФС во время аэробных упражнений на велоэргометре. Основной задачей было сравнение значений ИФС в области барорефлекторных волн, полученных в покое и при постоянной нагрузке различной интенсивности. Вторая задача заключалась в оценке характерного времени перестройки барорефлекса по частотной зависимости модуляции ИФС во время упражнений с синусоидально изменяющейся мощностью нагрузки.

МЕТОДИКА

Оценка аэробной работоспособности испытуемых. Интенсивность нагрузки выбирали для каждого испытуемого в соответствии с индивидуальным уровнем анаэробного порога (АП) [11, 12]. АП определяли в тесте с непрерывно увеличивающейся мощностью нагрузки на электромагнитном велоэргометре (*Ergoselect 200, Ergoline*, Герма-

ния), который проводили за неделю до основного исследования. Начальная нагрузка, скорость увеличения нагрузки и частота педалирования составляли 0 Вт, 15 Вт/мин и 60–70 об./мин, соответственно. Во время работы каждые 2 мин из пальца брали пробы капиллярной крови (20 мкл) для определения содержания лактата (анализатор *Biosen C-line, EKF Diagnostics*, Германия). АП определяли как мощность, при которой концентрация лактата в крови достигает 4 ммоль/л [12], что является следствием повышения вклада анаэробных процессов в метаболическое обеспечение мышечной работы [13].

Тест с постоянной нагрузкой. В исследовании принимали участие шесть молодых здоровых мужчин (возраст: 26.8 ± 5.1 лет; масса тела: 73.4 ± 4.9 кг; рост: 177.8 ± 9.1 см; мощность на уровне АП: от 130 до 265 Вт). После 15-минутной записи в состоянии покоя (в положении сидя) испытуемые в течение 15 мин работали на мощности, соответствующей 60% АП, а затем после короткого (в течение 1–2 мин) периода отдыха — 15 мин на мощности 80% АП.

Тест с синусоидально изменяющейся нагрузкой. В исследовании принимали участие восемь молодых здоровых мужчин (возраст: 24.6 ± 2.7 года; масса тела: 70.8 ± 6.4 кг; рост: 177.4 ± 4.1 см; мощность при АП: от 167 до 305 Вт). После 6-минутного периода “вработывания” с нагрузкой 50% АП мощность нагрузки начинала изменяться по синусоидальному закону (среднее значение мощности 50% АП, амплитуда колебаний 30% АП, частота нагрузки увеличивалась в каждом последующем цикле от 1 до 10 мГц, что соответствовало уменьшению периода колебаний от 1000 до 100 с). Суммарная продолжительность теста составляла 60 мин.

Во время экспериментов непрерывно регистрировали ЭКГ (*PneumoCard*, МКС, Россия), АД (*Finometer, Finapres Medical Systems*, Нидерланды) и частоту дыхания (назальный термисторный датчик). Чтобы предотвратить артефакты в записях АД, предплечья испытуемых во время теста располагались на специальных подлокотниках, установленных на руле велоэргометра. Все сигналы оцифровывали с частотой 1000 Гц с помощью АЦП E14-140 (*L-Card*, Россия) и записывали на жесткий диск компьютера с использованием программы *PowerGraph 3.3 (DISoft, Россия)*.

Анализ данных. Обработку данных и вычисления ИФС проводили в режиме *off-line* с помощью программ, разработанных в среде программирования *MATLAB (MathWorks Inc., США)*. Для каждого сердечного цикла определяли среднее артериальное давление ($АД_{ср}$) и ЧСС. Путем линейной интерполяции поцикловые значения $АД_{ср}$ и ЧСС приводили к равноотстоящим по шкале времени временным рядам (частота ресэмплирования

4 Гц), из которых путем цифровой фильтрации выделяли узкополосные составляющие, которые затем представляли в виде аналитического сигнала, что позволило определить их фазы φ . Затем для каждой частоты рассчитывали нормированную разность фаз между ЧСС и АД_{ср}:

$$\Delta\varphi = (\varphi_{\text{ЧСС}} - \varphi_{\text{АД}})/2\pi \bmod 1. \quad (1)$$

После этого строили гистограмму распределения $\Delta\varphi$. Чтобы оценить степень фазовой синхронизации на определенной частоте, использовали ИФС, основанный на вычислении энтропии Шеннона [14]. Рассчитывали ИФС для каждой частоты в диапазоне от 0.02 до 0.8 Гц [8, 15] и строили спектр ИФС. Значения ИФС в низкочастотном диапазоне (от 0.06 до 0.12 Гц) рассчитывали путем усреднения соответствующих значений по группе испытуемых. Подробное описание алгоритма вычисления ИФС приведено в предыдущих работах [8, 10].

При обработке данных, полученных в тесте с синусоидальной нагрузкой, вычисления проводили для последовательных интервалов длительностью 4 мин, перекрывающихся на 3 мин. Чтобы корректно сопоставить частотные зависимости амплитуд модуляции гемодинамических показателей и ИФС, вызванные изменениями мощности нагрузки, для этих же фрагментов записи вычисляли средние значения АД_{ср} и ЧСС. Полученные значения АД_{ср} и ЧСС нормировали:

$$Y_{\text{норм}} = (Y - \text{Min})/(\text{Max} - \text{Min}), \quad (2)$$

где Y – АД_{ср} или ЧСС, Max и Min – максимальное и минимальное значения этих показателей во время теста. Такое нормирование позволило снизить влияние индивидуальной вариабельности показателей на их зависимость от мощности нагрузки.

Статистический анализ данных проводили в *GraphPad Prism 7.0*. Данные, характеризующие группы испытуемых, приведены в виде среднего и стандартного отклонения, остальные данные – в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки статистической значимости использовали критерий Вилкоксона. Статистическая значимость достигалась при $p < 0.05$; N – количество испытуемых в группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фазовая синхронизация АД_{ср} и ЧСС во время упражнений с постоянной нагрузкой различной мощности. По зарегистрированным данным были вычислены значения ИФС в частотном диапазоне барорефлекторных волн, а также значения показателей гемодинамики для трех интервалов длительностью 15 мин: в покое, при нагрузке 60% и при нагрузке 80% АП. На спектрах ИФС видны

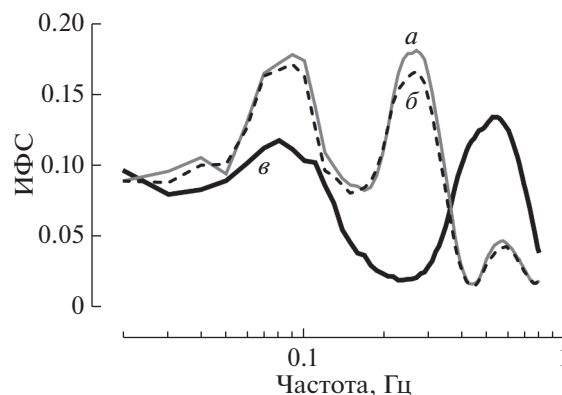


Рис. 1. Спектры индекса фазовой синхронизации (ИФС) в покое (*а*) и во время упражнений на велоэргометре с нагрузкой 60 (*б*) и 80% (*в*) от анаэробного порога (значения частоты на горизонтальной оси приведены в логарифмическом масштабе). Каждый график представляет усредненные данные для 6 испытуемых, участвовавших в исследовании.

два выраженных пика (рис. 1). Высокочастотный пик (на частоте выше 0.2 Гц) отражает фазовую синхронизацию АД_{ср} и ЧСС на частоте дыхания. Частота дыхания не повышается при низкой нагрузке (60% АП), но заметно растет при высокой (80% АП). Низкочастотный пик (около 0.1 Гц) показывает степень синхронизации АД и ЧСС на частоте барорефлекторных волн [16]. При нагрузке 60% АП среднее значение ИФС в низкочастотной области не изменилось по сравнению с условиями покоя, хотя средние значения показателей гемодинамики значительно выросли (табл. 1). Увеличение мощности нагрузки до 80% АП привело к заметному снижению ИФС в частотном диапазоне барорефлекторных волн (рис. 1, табл. 1).

Фазовая синхронизация АД_{ср} и ЧСС во время синусоидально изменяющейся нагрузки. В этой части исследования использовали протокол велоэргометрической нагрузки, которая изменялась по синусоидальному закону, причем каждый последующий период цикла был меньше предыдущего (рис. 2, *В*). При увеличении частоты (уменьшении длительности периода колебаний нагрузки) амплитуда модуляции АД_{ср} (рис. 2, *А*) и ЧСС (рис. 2, *Б*) постепенно снижается. Во время теста также происходит изменение спектра ИФС (рис. 3). Широкий высокочастотный пик, отражающий фазовую синхронизацию АД_{ср} и ЧСС на частоте дыхательных волн, выражен на протяжении всего теста, при этом наблюдаются периодические изменения частоты и амплитуды дыхательных волн, связанные с увеличением/уменьшением частоты и глубины дыхания при повышении/снижении нагрузки. Амплитуда низкочастотного пика (~0.1 Гц), который отражает фазовую синхрони-

Таблица 1. Среднее артериальное давление ($АД_{ср}$), частота сердечных сокращений (ЧСС) и среднее значение индекса фазовой синхронизации (ИФС) этих показателей в низкочастотном диапазоне (от 0.06 до 0.12 Гц) во время упражнений на велоэргометре с нагрузкой 60 и 80% от анаэробного порога (АП) ($n = 6$)

Показатели	В покое	Нагрузка 60% АП	Нагрузка 80% АП
ИФС	0.18 (0.18–0.23)	0.17 (0.14–0.21)	0.11 (0.08–0.13)*
$АД_{ср}$, мм рт. ст.	83.5 (81.7–86.1)	100.6 (96.9–110.8)*	111.2 (104.4–117.7)*
ЧСС, уд./мин	73.9 (55.7–80.5)	122.6 (106.1–136.9)*	144.2 (129.1–154.6)*

Примечание: приведены значения показателей, усредненные за 15 мин. * – $p < 0.05$ по сравнению с соответствующим значением в покое (критерий Вилкоксона).

зацию барорефлекторных колебаний $АД_{ср}$ и ЧСС, также варьирует в зависимости от интенсивности нагрузки. Однако модуляция амплитуды этого пика видна на спектре ИФС только в начале теста, т.е. степень синхронизации низкочастотных колебаний не успевает изменяться при высокой частоте изменения нагрузки.

На рис. 4 показана динамика $АД_{ср}$, ЧСС и среднего значения ИФС в частотном диапазоне от 0.06 до 0.12 Гц во время теста. В первом цикле изменения нагрузки увеличение мощности нагрузки от 50 до 80% АП (рис. 4, *Г*) сопровождается выраженным снижением ИФС (рис. 4, *В*); на 11–12 мин теста значение ИФС в группе испытуемых составило 0.13 (0.10–0.19). При последующем снижении нагрузки ИФС растет, достигая на 18–19 мин значения 0.23 (0.17–0.25) ($p < 0.05$). Чтобы сопоставить динамические характеристики ИФС и показателей гемодинамики, для тех же последовательных интервалов времени были вычислены средние значения $АД_{ср}$ и ЧСС (рис. 4, *А* и *Б*). Можно отметить, что модуляция $АД_{ср}$ и ЧСС во время переменной нагрузки видна до частоты порядка 3–4 мГц, тогда как модуляция ИФС сохраняется только до частоты 2 мГц (рис. 4, *Г*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют об изменении взаимосвязи АД и ЧСС при мышечной работе аэробного характера (мощность нагрузки ниже АП), причем выраженность этого эффекта растет при увеличении интенсивности нагрузки. Оценка функционирования барорефлекса по спонтанным колебаниям АД и ЧСС во время работы на велоэргометре с различной интенсивностью уже проводилась в нескольких исследованиях. Было показано, что у здоровых людей велоэргометрическая работа со ступенчато повышающейся интенсивностью сопровождается постепенным снижением чувствительности “спонтанного” барорефлекса [4]. Аналогичные результаты о влиянии физической нагрузки на работу барорефлекса были получены в исследованиях с участием высококвалифицированных велосипедистов и триатлонистов [5]. Эти данные

свидетельствуют об ослаблении барорефлекторного влияния на сердечный ритм. Следует отметить, что в этих работах исследовали соотношение амплитудных характеристик спонтанных колебаний АД и ЧСС. В нашем исследовании впервые изучено влияние интенсивности физических упражнений на фазовую синхронизацию колебаний АД и ЧСС, уровень которой отражает функционирование барорефлекса и состояние сердечно-сосудистой системы в целом [8, 10, 15].

Согласно полученным нами данным, фазовая синхронизация колебаний АД и ЧСС, обусловленных работой барорефлекса, сохраняется во время упражнений умеренной интенсивности, но снижается во время интенсивной нагрузки. Известно, что изменение работы кардиохронотропного барорефлекса во время упражнений обусловлено влиянием центральной команды и сигналов от мышечных механо- и метаборецепторов [2, 3]. Эти же механизмы могут определять уменьшение синхронизации таких колебаний во время высокоинтенсивных упражнений. По-видимому, центральная команда и мощные сигналы от мышечных рецепторов ослабляют барорефлекторную модуляцию симпатических и парасимпатических влияний на сердце, что и приводит к нарушению синхронизации колебаний АД и ЧСС. Можно предположить, что изменение вагусных кардиотропных влияний сказывается на синхронизации АД и ЧСС сильнее по сравнению с изменением симпатического влияния [1, 6]. Это предположение согласуется с нашими данными о преимущественно парасимпатической природе фазовой синхронизации между АД и ЧСС у лабораторных животных [10].

Следует обратить внимание на результат нашего исследования – довольно быстрое ослабление модуляции ИФС во время упражнения с синусоидально изменяющейся нагрузкой. При таком протоколе изменения нагрузки отчетливая модуляция усредненных на 4-минутных временных интервалах значений $АД_{ср}$ и ЧСС наблюдалась вплоть до частоты 3–4 мГц (период 250–333 с). Это проявлялось в увеличении гемодинамических показателей с повышением нагрузки и их уменьшении при снижении нагрузки. Ослабле-

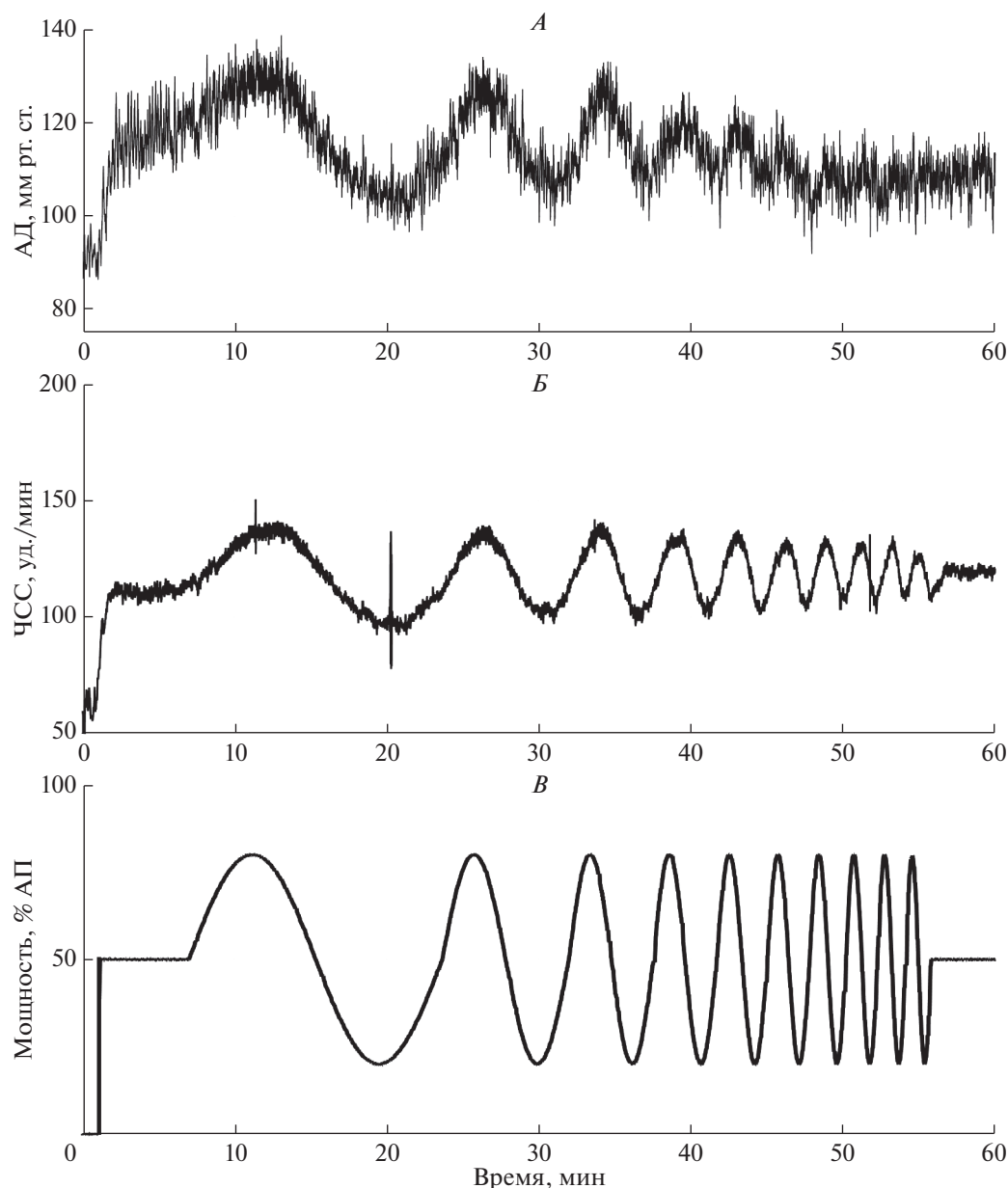


Рис. 2. Записи АД_{ср} (А) и ЧСС (Б), полученные во время упражнения на велоэргометре с синусоидально изменяющейся нагрузкой. Профиль изменения мощности нагрузки (в процентах от анаэробного порога) представлен на нижнем графике (Б). (Испытуемый Б.)

ние модуляции АД и ЧСС при более высоких значениях частоты можно объяснить “инерцией” сердечно-сосудистой системы — для изменения гемодинамических показателей до уровня, соответствующего требованиям работающей мышечной системы, требуется определенное время. При более быстром изменении интенсивности выполняемой работы сердечно-сосудистая система не успевает “приспособиться”, поэтому амплитуда модуляции гемодинамических показателей снижается. В отличие от гемодинамических показате-

лей, ИФС уменьшается с увеличением интенсивности нагрузки, т.е. демонстрирует изменения, сходные с таковыми в эксперименте со ступенчато изменяющейся нагрузкой. Следует отметить, что модуляция ИФС практически исчезает уже при сравнительно низкой частоте 2 мГц (период 500 с).

Полученные данные позволяют приблизительно оценить время, необходимое для перестройки барорефлекторной регуляции сердечно-го ритма при увеличении мощности нагрузки до

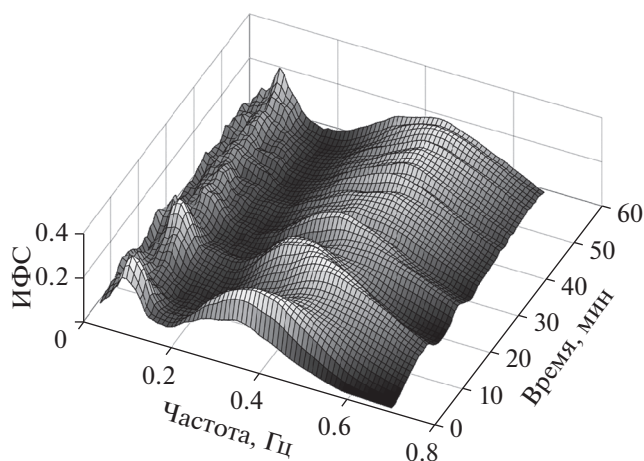


Рис. 3. Динамика спектра индекса фазовой синхронизации (ИФС) во время упражнения с синусоидально изменяющейся нагрузкой. Спектры ИФС рассчитаны для последовательных 4-мин интервалов, перекрывающихся на 3 мин, и усреднены по группе из 8 чел.

уровня, близкого к АП. Как видно на рис. 1, значение ИФС в частотном диапазоне барорефлекторных волн снижается при повышении мощности от 60 до 80% АП. В синусоидальном протоколе изменения нагрузки такое повышение мощности происходит в первой четверти периода модуляции нагрузки: за время менее чем 250 с в первом периоде (длительностью 1000 с) и менее 125 с во втором периоде (длительностью 500 с). На рис. 4, *B* в первом периоде изменения мощности можно видеть отчетливые изменения ИФС (при увеличении нагрузки его значение уменьшается, а при уменьшении — растет), однако уже во втором периоде модуляция ИФС практически исчезает. Это говорит о том, что времени 125 с (длительность четверти этого периода) заведомо недостаточно для перестройки барорефлекторной регуляции сердечного ритма. Следует подчеркнуть, что отсутствие модуляции ИФС не является следствием низкого временного разрешения, связанного с эффектом усреднения, — модуляция гемодинамических показателей, вычисленных для этих же фрагментов записи, наблюдается и при более высокой частоте изменения мощности нагрузки. Таким образом, перестройка работы барорефлекса при изменении мощности нагрузки происходит достаточно медленно, в течение 1–2 мин. Наши результаты подтверждаются данными о медленной динамике перестройки барорефлекторной регуляции симпатической нервной активности при мышечной работе: такая перестройка длится несколько минут при переходе от условий покоя к выполнению статического [17] или динамического [18] упражнения. Следует отметить, что динамические характеристики пе-

рестройки барорефлекторной регуляции сердечного ритма при физической нагрузке исследованы нами впервые.

Хорошо известно, что скорость развития многих физиологических процессов изменяется в зависимости от функционального состояния организма. Например, у тренированных спортсменов многие регуляторные процессы в системах вегетативного обеспечения мышечной работы протекают быстрее [19, 20]. Напротив, старение организма [19] и различные сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия [21], легочная гипертензия [22], сердечная недостаточность [23] и др.) характеризуются более медленными изменениями показателей сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке. Ранее мы показали, что использование протокола нагрузки с синусоидально изменяющейся мощностью является информативным подходом к оценке функционального состояния людей с различным уровнем аэробной физической работоспособности: временная задержка изменения ЧСС в ответ на изменение нагрузки находится в обратной зависимости от индивидуального уровня аэробной физической работоспособности человека [24]. С другой стороны, у людей с нарушениями работы кардиореспираторной системы (нейроциркуляторная дистония) наблюдается увеличение времени реакции ЧСС на изменение нагрузки по сравнению со здоровыми людьми того же возраста [24]. Можно предположить, что одной из причин изменения скорости реакции сердечно-сосудистой системы на возмущающие стимулы является изменение времени перестройки барорефлекторной регуляции. Таким образом, характерное время перестройки барорефлекса может служить показателем функционального состояния сердечно-сосудистой системы при проведении функциональных тестов в спорте и восстановительной медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фазовая синхронизация барорефлекторных колебаний АД_{ср} и ЧСС уменьшается во время интенсивных аэробных упражнений. Изменения ИФС, связанные с изменением мощности нагрузки, развиваются в течение 1–2 мин, что отражает сравнительно медленную динамику перестройки барорефлекса при изменении интенсивности физической нагрузки. Подходы, примененные в данном исследовании, могут использоваться для анализа изменений барорефлекторной активности под влиянием других физиологических или патологических воздействий.

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

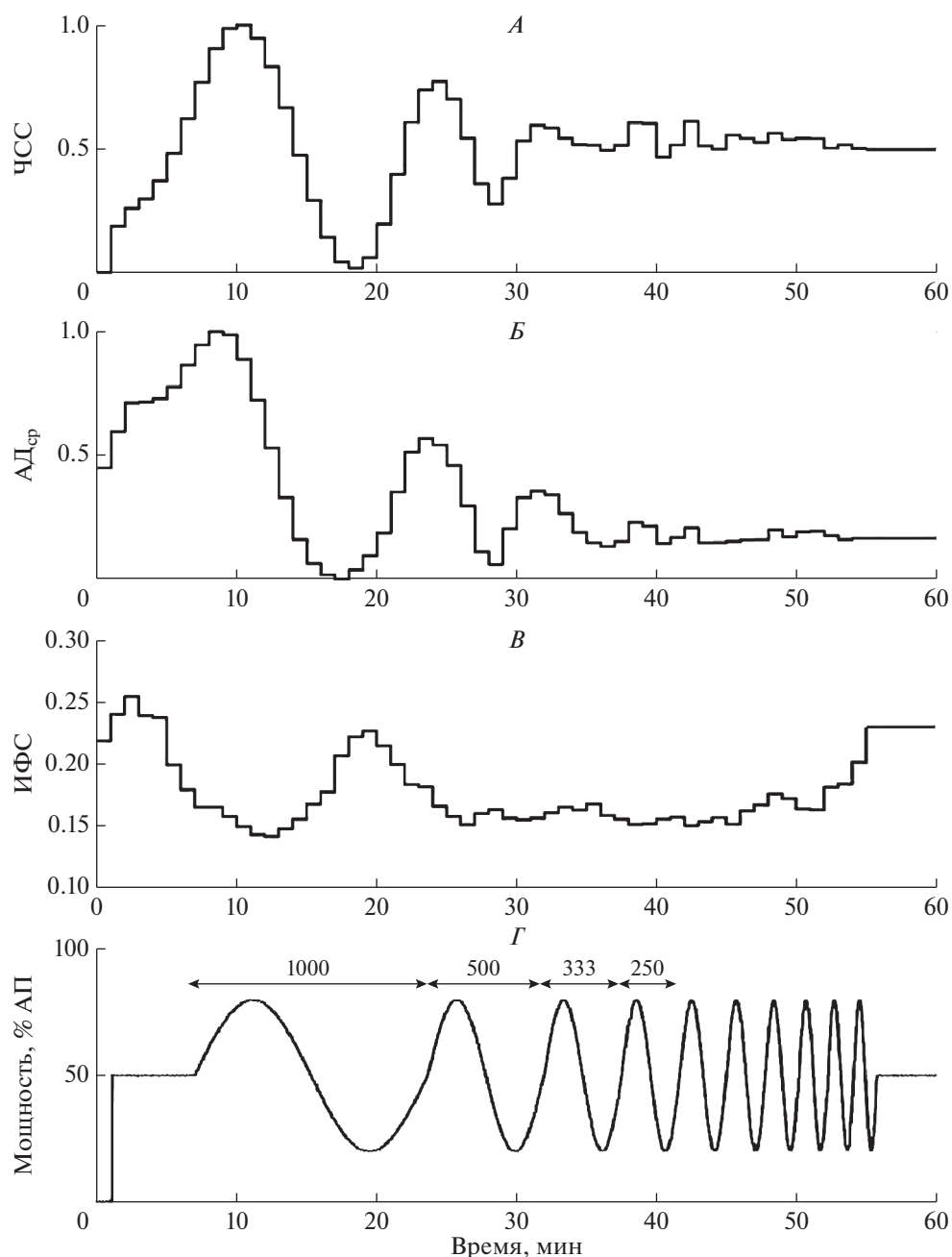


Рис. 4. Модуляция среднего артериального давления ($АД_{ср}$, *А*), частоты сердечных сокращений (ЧСС, *Б*) и индекса фазовой синхронизации в частотном диапазоне от 0.06 до 0.12 Гц (ИФС, *В*) в тесте с синусоидально изменяющейся нагрузкой ($n = 8$).

Значения $АД_{ср}$, ЧСС и ИФС рассчитаны для последовательных 4-минутных эпизодов, перекрывающихся на 3 мин, а затем усреднены по группе испытуемых. Значения $АД_{ср}$ и ЧСС нормированы на разность максимального и минимального значений, зарегистрированных во время теста. Профиль изменения мощности нагрузки (в процентах от анаэробного порога) представлен на нижнем графике (*Г*), в верхней части рисунка приведены длительности периодов “переменной” синусоиды (*с*).

комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписан-

ное им после разъяснения ему потенциальных рисков, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено по Программе фундаментальных науч-

ных исследований (тема 64.1) и поддержано грантом РФФИ (N20-015-00536).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ogoh S., Fisher J.P., Dawson E.A. et al. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans // *J. Physiol.* 2005. V. 566. № 2. P. 599.
2. Fadel P.J., Raven P.B. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise // *Exp. Physiol.* 2011. V. 97. № 1. P. 39.
3. Raven P.B., Fadel P.J., Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: A current perspective // *Exp. Physiol.* 2006. V. 91. № 1. P. 37.
4. Vallais F., Baselli G., Lucini D. et al. Spontaneous baroreflex sensitivity estimates during graded bicycle exercise: A comparative study // *Physiol. Meas.* 2009. V. 30. № 2. P. 201.
5. Cottin F., Médigue C., Papelier Y. Effect of heavy exercise on spectral baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in well-trained humans // *Am. J. Physiol.* — *Hear. Circ. Physiol.* 2008. V. 295. № 3. P. 1150.
6. Fontollet T., Pichot V., Bringard A. et al. Testing the vagal withdrawal hypothesis during light exercise under autonomic blockade: A heart rate variability study // *J. Appl. Physiol.* 2018. V. 125. № 6. P. 1804.
7. Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. М.: Техносфера, 2003. 496 с.
8. Боровик А.С., Негуляев В.О., Тарасова О.С. и др. Нарушение барорефлекторной синхронизации артериального давления и сердечного ритма при ортостазе предшествует развитию вазовагального обморока // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 4. С. 71.
Borovik A.S., Negulyaev V.O., Tarasova, O.S. et al. Disorders of synchronization of blood pressure and heart rate precede the development of vasovagal syncope during orthostasis // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 4. P. 405.
9. Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S. et al. Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. № 455. P. 1.
10. Negulyaev V.O., Tarasova O.S., Tarasova N.V. et al. Phase synchronization of baroreflex oscillations of blood pressure and pulse interval in rats: the effects of cardiac autonomic blockade and gradual blood loss // *Physiol. Meas.* 2019. V. 40. № 5. P. 054003.
11. Faude O., Kindermann W., Meyer T. Lactate threshold concepts: How valid are they? // *Sport. Med.* 2009. V. 39. № 6. P. 469.
12. Kindermann W., Simon G., Keul J. The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1979. V. 42. № 1. P. 25.
13. Попов Д.В., Кузнецов С.Ю., Орлова Е.А. и др. Валидация метода для оценки анаэробного порога в работающей мышце // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 2. С. 70.
Popov D.V., Kuznetsov S.Yu., Orlova E.A. et al. Validity of a muscle specific method to evaluate the anaerobic threshold in exercised muscles // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 2. P. 174.
14. Tass P., Rosenblum M.G., Weule J. et al. Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography // *Phys. Rev. Lett.* 1998. V. 81. № 15. P. 3291.
15. Borovik A.S., Kuznetsov S.Y., Vinogradova O.L. Phase synchronization of arterial pressure and heart rate as a measure of baroreflex activity. *IEEE Xplore*, 2014. P. 217.
16. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models // *Cardiovasc. Res.* 2006. V. 70. № 1. P. 12.
17. Ichinose M., Saito M., Kondo N. et al. Time-dependent modulation of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during isometric exercise in humans // *Am. J. Physiol.* — *Hear. Circ. Physiol.* 2006. V. 290. № 4. P. 1419.
18. Ogoh S., Fisher J.P., Raven P.B. et al. Arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in the transition from rest to steady-state dynamic exercise in humans // *Am. J. Physiol.* — *Hear. Circ. Physiol.* 2007. V. 293. № 4. P. H2202.
19. Fukuoka Y., Nakagawa Y., Ogoh K. et al. Dynamics of the heart rate response to sinusoidal work in humans: Influence of physical activity and age // *Clin. Sci.* 2002. V. 102. № 1. P. 31.
20. Тарасова О.С., Боровик А.С., Кузнецов С.И. и др. Динамика физиологических показателей при изменении интенсивности физической нагрузки // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 2. С. 70.
Tarasova O.S., Borovik A.S., Kuznetsov S.Y. et al. The pattern of changes in physiological parameters in the course of changes in physical exercise intensity // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 2. P. 171.
21. Best S.A., Bivens T.B., Palmer M.D. et al. Heart rate recovery after maximal exercise is blunted in hypertensive seniors // *J. Appl. Physiol.* 2014. V. 117. № 11. P. 1302.
22. Lador F., Bringard A., Bengueddache S. et al. Kinetics of cardiac output at the onset of exercise in precapillary pulmonary hypertension // *Biomed Res. Int.* 2016. V. 2016. P. 1.
23. Kriatselis C.D., Nedios S., Kelle S. et al. Oxygen kinetics and heart rate response during early recovery from exercise in patients with heart failure // *Cardiol. Res. Pract.* 2012. V. 1. № 1. P. 1.
24. Боровик А.С., Тарасова О.С., Ростовский А.Д. и др. Фундаментальные науки — медицине — Биофизические медицинские технологии. М.: МАКС Пресс, 2015. Т. 2. С. 270.

Estimation of Heart Rate Baroreflex Control During Bicycle Exercise with Various Power

E. A. Orlova^a, O. S. Tarasova^{a, b}, O. L. Vinogradova^{a, b}, A. S. Borovik^{a, *}

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

^b*Moscow State University, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: asbor@mail.ru*

The changes in heart rate baroreflex control in humans during aerobic bicycle exercise were studied using the phase synchronization index (PSI) of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) oscillations in the frequency range of baroreflex waves (from 0.06 to 0.12 Hz). During the tests, blood pressure (photo-compensation method) and ECG were continuously recorded in volunteers (young men), the intensity of the load was set individually for each subject relative to his anaerobic threshold (AP). In the test with a stepwise change in the load power, PSI did not change in comparison with the value at rest at a moderate load (60% AP), but significantly decreased when the load increased to 80% AP. To estimate the time of the PSI change with a change in the load, which can characterize the dynamics of the baroreflex resetting, we used the test with sinusoidally varying power (average value of 50% AP, amplitude 30% AP and power modulation period from 1000 to 100 s), the values of MAP, HR and PSI were calculated for consecutive 4 minute intervals overlapping by 3 minutes. In such a test, the PSI modulation associated with changes in the load power almost disappeared with a decrease in the period from 1000 to 500 s, while the modulation of MAP and HR persisted up to the period of 250 s. Thus, the phase synchronization of MAP and HR oscillations at the frequency of baroreflex waves decreases during intense aerobic exercise, and its change under variable load is characterized by a relatively slow time-dynamics.

Keywords: aerobic exercise, baroreflex, variability of hemodynamic parameters, phase synchronization, transition process.

РОЛЬ СИГМА-1 РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА. ЧАСТЬ 1. СТРУКТУРА, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИГМА-1 РЕЦЕПТОРОВ В КАРДИОМИОЦИТАХ

© 2021 г. С. А. Крыжановский^{1,*}, И. А. Мирошкина¹

¹ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

*E-mail: sak-538@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.05.2020 г.

После доработки 09.06.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

В 1-ой части обзора подробно рассмотрена структура сигма-1 рецепторов, особенности их внутриклеточной локализации и транслокации. Приведены литературные данные, свидетельствующие о том, что сигма-1 рецепторы, находящиеся в составе так называемой липидной везикулы, не только стационарно располагаются на наружной мембране саркоплазматического ретикулума, но транслоцируются к внутренней поверхности клеточной мембраны и/или к наружной мембране ядра клетки. Также подробно рассмотрена роль сигма-1 рецепторов в регуляции функциональной активности кардиомиоцитов.

Ключевые слова: сигма-1 рецепторы, шапероны, саркоплазматический ретикулум, IP3-рецепторы 3-го типа, рианодиновые рецепторы 2-го типа, ионы Ca^{2+} .

DOI: 10.31857/S0131164621020053

Открытые *W.R. Martin* в 1976 г. сигма рецепторы (σR) изначально рассматривали как один из подтипов опиоидных рецепторов [1]. Однако позднее было показано, что σR , в отличие от канонических опиоидных рецепторов, имеют крайне низкий аффинитет к налксону и налтрексону, что позволило *T.P. Su et al.* в 1982 г. выделить σR в самостоятельную группу [2]. В настоящее время идентифицировано 2 подтипа σR — $\sigma 1\text{R}$ и $\sigma 2\text{R}$, отличающиеся друг от друга по молекулярной массе, аффинитету к лигандам, а также распределением по тканям и органам [3, 4]. $\sigma 1\text{R}$ были выделены из микросом печени морской свинки в 1996 г. группой американских исследователей под руководством проф. *M. Hanner* [5]. Было показано, что $\sigma 1\text{R}$ не являются гомологами каких-либо других белков млекопитающих и представляют собой самостоятельный класс цитозольных рецепторов. Впоследствии $\sigma 1\text{R}$ были выделены также из тканей человека, мышей и крыс [6–10]. В 2007 г. *T. Hayashi et al.* показали, что $\sigma 1\text{R}$ являются шаперонами [11], а в 2011 г. *E. Laurini et al.* методом гомологичного моделирования создали трехмерную пространственную модель σR [12]. В 2014 г. *K.A. Gromek et al.* установили, что $\sigma 1\text{R}$ в наиболее активном состоянии имеет олигомерную конформацию [13], а в 2016 г. *H.R. Schmidt et al.* впервые описали кристаллическую структуру $\sigma 1\text{R}$ [14]. Показано, что $\sigma 1\text{R}$ экспрессируются

в нейронах ЦНС (кора головного мозга, полосатое тело, гиппокамп), в клетках печени, почек, грудного отдела аорты и кардиомиоцитах [15]. На современном этапе $\sigma 1\text{R}$ рассматривают как эволюционно сформировавшийся “ремонтный комплекс”, обеспечивающий гомеостаз клетки и тем самым поддерживающий ее жизнедеятельность [16].

Если структура и биологическая роль $\sigma 1\text{R}$ в настоящее время достаточно хорошо изучены, то структура и биологическая роль $\sigma 2\text{R}$ до последнего времени оставалась неясной. $\sigma 2\text{R}$, идентифицированные *S.B. Hellewell, W.D. Bowen* в 1990 г. в клетках феохромоцитомы (PC12) крысы, были определены как сайт связывания с высоким сродством к галоперидолу, умеренным к фенциклидину, но не к бензоморфам [4]. Авторы данного исследования показали, что $\sigma 2\text{R}$ представляет собой внутриклеточный мембранный белок 18–22 кДа, однако ген, кодирующий $\sigma 2\text{R}$, до последнего времени оставался неизвестным, что являлось главным препятствием для изучения его биологической роли. В 2011 г. *J. Xu et al.* высказали предположение, что $\sigma 2\text{R}$ является компонентом мембранного рецептора прогестерона 1 (PGRMC1) [17]. Однако в более поздних исследованиях было показано, что соответственно нокдаун PGRMC1 по siRNA [18] и нокаут PGRMC1 по CRISPR [19] генов мышиного и человеческого PGRMC1 не

оказывают влияния на связывание $\sigma 2R$. Лишь в 2017 г. *A. Alon et al.* с помощью метода аффинной хроматографии окончательно идентифицировали $\sigma 2R$ как TMEM97 [20]. Показано, что $\sigma 2R$ экспрессируются в нейронах ЦНС (мозжечок, моторная кора, черная субстанция, гиппокамп) [21], в клетках печени, почек и легких [22], а также в злокачественных клетках [17]. Убедительные данные, свидетельствующие о том, что $\sigma 2R$ экспрессируются в кардиомиоцитах, отсутствуют. В литературе представлена только одна работа, опубликованная в 2007 г., из результатов которой следует, что агонисты $\sigma 2R$ (трео-ифенпродил, LNP250A и 1,3-ди(2-толил)гуанидин) блокируют активность встроенных в клеточную мембрану кардиомиоцитов K^+ каналов – hERG (Kv11.1), через которые протекает быстрый выходящий K^+ ток замедленного выпрямления (IKr) [23]. Однако авторы данного исследования сообщают, что остается не выясненным вопрос, блокируют ли K^+ каналы собственно активированные $\sigma 2R$ или блокада каналов осуществляется непосредственно использованными агонистами. В настоящее время $\sigma 2R$ рассматривают как перспективную биомаркеры для создания психотропных лекарственных средств [24], а также средств для диагностики и лечения злокачественных новообразований [25].

Первая часть настоящего обзора посвящена описанию структуры, внутриклеточной локализации и функциональной активности $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах.

Структура $\sigma 1R$

Показано, что $\sigma 1R$ представляет собой интегральный мембранный белок, преимущественно экспрессируемый в саркоплазматическом ретикулуме (СПР). Ген $\sigma 1R$ у человека локализован в коротком плече 9-й хромосомы, в положении 9p13.3 и кодирует 7 изоформ данного белка [26, 27]. Каноническая изоформа 1 $\sigma 1R$ имеет небольшие размеры (223 аминокислотных остатка с общей молекулярной массой 25250 Да). Аминокислотные последовательности данных сигнальных белков у человека, морских свинок, мышей и крыс совпадают на 90% [6, 15], т.е. σR является высококонсервативным белком млекопитающих [5, 28].

Единого мнения о пространственном строении $\sigma 1R$ не существует. До 2016 г. общепризнанной считалась модель $\sigma 1R$ с двумя трансмембранными доменами, располагающимися на N-терминале (аминокислотные остатки 81–101) и в центре белка (аминокислотные остатки 1–30) [11]. Особенностью трансмембранного домена является мотив GXXXG (Gly-87–Gly-88–Trp-89–Met-90–Gly-91), участвующий в олигомеризации белка из мономерного состояния, что приводит к

изменению функциональной активности $\sigma 1R$. Постулируется, что трансмембранный домен содержит лиганд-связывающий фармакофор [29]. Эта трансмембранная область $\sigma 1R$ по своему строению более чем на 80% идентична стероид-связывающему “карману” изомеразы стерола, что подтверждает предположение о том, что $\sigma 1R$ является стероид-связывающим белком, использующим встроенный в мембрану домен для ассоциации с липидными лигандами [5].

C-домен, состоящий из β -спирали и фланговых α -спиралей, обладает шаперонной активностью, препятствующей агрегации белка. Полагают, что этот домен $\sigma 1R$, находящийся в просвете СПР, локализуется таким образом, что стабилизирует СПР-люменальные и/или СПР-мембранные белки [12]. Шаперонная активность этого домена $\sigma 1R$ регулируется прямым белково-белковым взаимодействием с другим шапероном (белок, связывающий иммуноглобулин или глюкозо-регулируемый белок теплового шока 78 kDa [BiP/GRP-78]), также расположенным в СПР [12].

В 2016 г. с помощью рентгеноструктурного анализа было показано, что $\sigma 1R$ является олигомером и представляет собой тримерную структуру с тройной некристаллографической осью симметрии, перпендикулярной к плоскости мембраны СПР (рис. 1) [14]. В отличие от большинства мембранных рецепторов, каждый из 3-х его протомеров содержит не два, а один трансмембранный домен. Трансмембранные домены $\sigma 1R$ отделены друг от друга и располагаются в каждом углу треугольного тримера (рис. 1, А). Мембранно-проксимальная сторона цитозольных доменов представляет собой чрезвычайно плоскую гидрофобную поверхность, которая прилежит/встроена в тело мембраны (рис. 1, Б). Цитозольный домен каждого из трех протомеров образует окруженную четырьмя α -спиралями β -бочкообразную складку, в центре которой центр $\sigma 1R$. Лиганд-связывающий домен $\sigma 1R$ высоко консервативен и сохраняет свою аминокислотную последовательность как у млекопитающих, так и у человека [14]. Авторы этого и других подобных исследований полагают, что необычное пространственное расположение $\sigma 1R$ является уникальным среди других известных белковых структур.

Внутриклеточная локализация и транслокация $\sigma 1R$

Согласно современным представлениям, $\sigma 1R$ локализуется в цитозоле клетки в сильно кластеризованных глобулярных структурах, содержащих умеренное количество свободного холестерина и нейтральных липидов, образующих детергентно-нерастворимые липидные микродомены

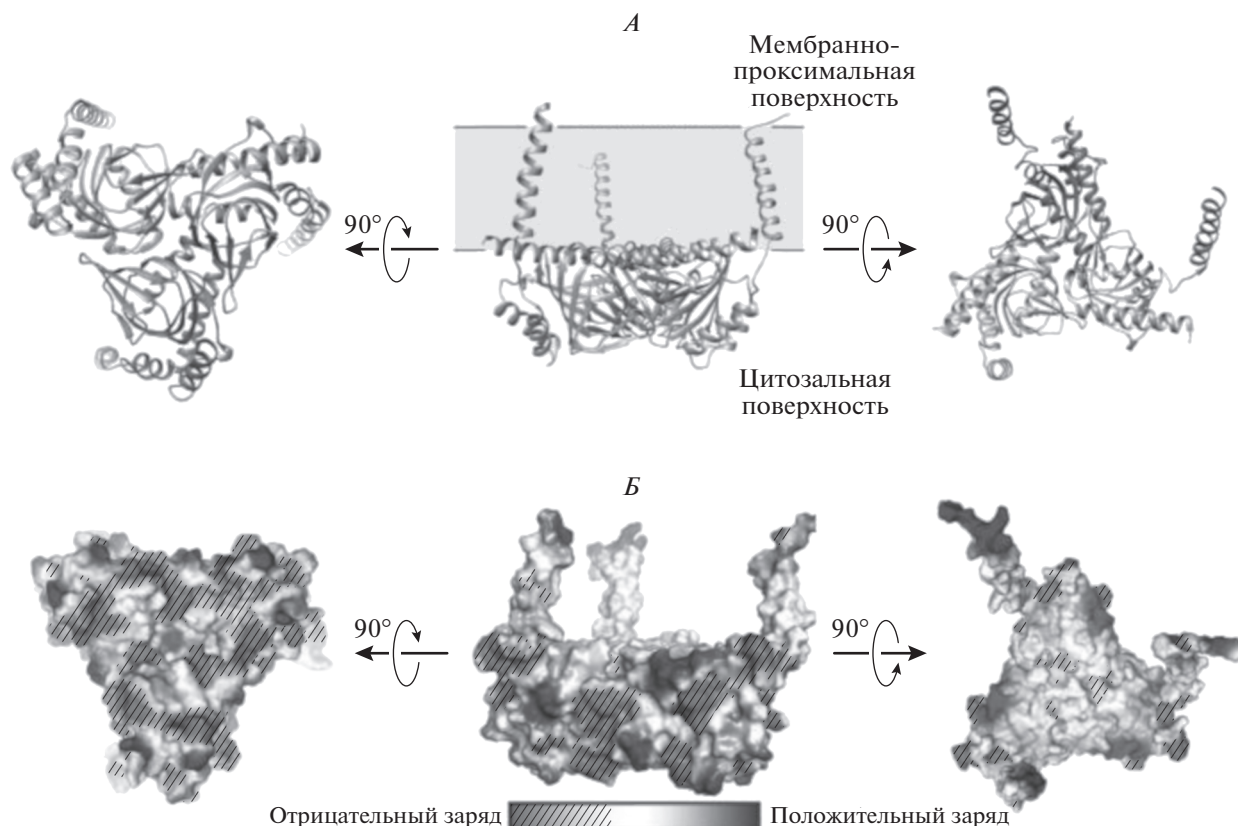


Рис. 1. Тримерная структура $\sigma 1R$ (по [11]).
Объяснения в тексте.

(липидные плоты), называемые “липидной везикулой” (lipid droplet) [30]. В состав липидной везикулы, помимо собственно $\sigma 1R$, входит IP3-рецептор 3-го типа (IP3R-3) и адаптерный якорный белок цитоскелета анкирин-В 220. Также имеются данные о том, что в липидной везикуле $\sigma 1R$ колокализован с белком кавеолином-2, связывающим холестерин и сфинголипиды [31].

Липидные везикулы преимущественно локализуются на плазматической мембране СПР и располагаются в области его митохондрии-связывающего участка (МАМ), рядом с Ca^{2+} каналом. Помимо СПР, отдельные пулы $\sigma 1R$ могут располагаться на наружной ядерной мембране (NE), мембране аппарата Гольджи и плазматических мембранах ряда внутриклеточных органелл [5]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что $\sigma 1R$ локализуются не только на наружной ядерной мембране, но и во внутриядерном пространстве. Авторы показали, что $\sigma 1R$ располагаются в нуклеоплазматическом ретикулуме — специализированном ядерном отсеке, образованном путем инвагинации NE в нуклеоплазму (рис. 2) [32].

В области МАМ $\sigma 1R$ в составе липидной везикулы имеют стационарную локализацию, по всей

видимости, из-за их тесной связи с богатыми холестерином/церамидами липидными микродоменами [33]. Помимо стационарных пулов $\sigma 1R$ на плазматической мембране СПР и внутриклеточных органелл, представлены высокомобильные пулы $\sigma 1R$, которые после активации рецептора могут транслоцироваться к другим органеллам и/или внутренней поверхности клеточной мембраны со скоростью, которая достигает около 8–10 мкм/мин [34]. Полагают, что высокомобильные пулы $\sigma 1R$ выполняют в цитозоле клетки функцию “скорой помощи” [35]. Концентрация высокомобильных пулов $\sigma 1R$ в клетке существенно выше, чем стационарных — соответственно 70 и 30% [35].

Стационарную локализацию липидной везикулы в области МАМ, по всей видимости, определяет наличие в структуре СПР двойного аргининового удерживающего мотива. При взаимодействии с лигандами $\sigma 1R$ перераспределяются от детергентно-нерастворимых липидных микромонов к растворимым мембранным доменам [36]. В результате этого процесса $\sigma 1R$ приобретают подвижность и могут как самостоятельно, так и в составе липидной везикулы транслоцироваться от СПР к цитоплазматической мембране. Следует

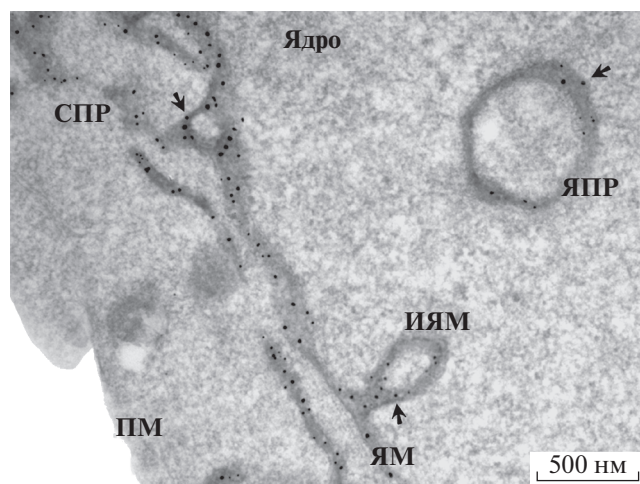


Рис. 2. Локализация $\sigma 1R$ в поперечном сечении мембраны NR (по [32]).

Электроннограмма, усиленная APEx2, с частицами золота. Шкала бар: 0.5 мкм. Обозначения: СПР — саркоплазматический ретикулум, ЯПР — ядерный плазматический ретикулум, ЯМ — ядерная мембрана, ИЯМ — инвагинация ядерной мембраны, ПМ — плазматическая мембрана. Черные точки — $\sigma 1R$ (указаны стрелкой).

отметить, что транспорт белков из СПР в цитоплазматическую мембрану представляет собой достаточно быстрый процесс, и как правило, занимает от нескольких до 30 мин [37].

В литературе приводятся данные о том, что активированные $\sigma 1R$ были обнаружены и во внеклеточном пространстве, что дало основание авторам данного исследования высказать гипотезу о том, что $\sigma 1R$ могут действовать как шапероны и за пределами клетки [36].

Можно полагать, что именно со способностью $\sigma 1R$ свободно перемещаться в цитозоле клетки и встраиваться в структуру цитоплазматических мембран связана их способность модулировать/регулировать функциональную активность ионных каналов, внутриклеточных органелл, а также контролировать разнообразные внутриклеточные сигнальные каскады [35]. Также есть мнение о том, что $\sigma 1R$ выступают в роли сигнального модулятора, координирующего взаимосвязь отдельных внутриклеточных органелл, действуя не только локально — на мембране СПР, где они контролирует СПР—митохондриальную и СПР—ядерную сигнализацию, но и “отдаленно” — в области плазмолеммы, где они регулируют функциональные белки клеточной мембраны [29].

Роль $\sigma 1R$ в регуляции функциональной активности кардиомиоцитов

Исторически $\sigma 1R$ рассматривались как внутриклеточные регуляторные белки, играющие

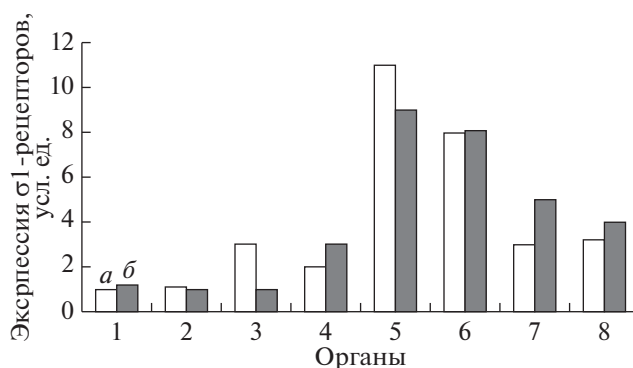


Рис. 3. Уровень экспрессии $\sigma 1R$ в различных органах крысы (по [15]).

а — крысы-самцы, б — крысы-самки. 1 — кора головного мозга, 2 — полосатое тело, 3 — гиппокамп, 4 — грудная аорта, 5 — левый желудочек сердца, 6 — правый желудочек сердца, 7 — левая почка, 8 — правая почка. Данные выражены в виде кратного экспрессии в коре головного мозга.

важную роль в регуляции функциональной активности нейронов [38, 39]. Однако после публикации результатов исследований *M.S. Bhuiyan et al.*, свидетельствующих о том, что уровень экспрессии м-РНК $\sigma 1R$ в миокарде желудочков на порядок превышает таковой в нейронах ЦНС (рис. 3) [15], возник интерес к изучению роли $\sigma 1R$ в физиологии и патологии сердечной мышцы. Также в этой работе было показано, что $\sigma 1R$ в достаточно большом количестве экспрессируются и в гладкомышечных клетках аорты.

К настоящему времени накоплен достаточно большой литературный материал, позволяющий говорить о том, что $\sigma 1R$ являются важным внутриклеточным белком, поддерживающим/регулирующим функциональную активность сердечной мышцы, а их аномальная экспрессия играет существенную роль в генезе ее патологии.

Как было отмечено выше, активированные $\sigma 1R$ в составе липидной везикулы мигрируют к внутренней поверхности клеточной мембраны, где, в частности, встраиваясь в структуру потенциалзависимых трансмембранных Na^+ , K^+ и Ca^{2+} каналов, модулируют (оптимизируют/блокируют) их функциональную активность. Такая мобильность $\sigma 1R$ обусловлена способностью входящего в состав липидной везикулы анкирина В-220 транслоцироваться по микротрубочкам из СПР в область клеточной мембраны [31].

Показано, что модуляция ионных каналов $\sigma 1R$ не зависит от взаимодействия с G-белками или фосфорилирования каналов [40], а является следствием прямого белково-белкового взаимодействия между $\sigma 1R$ и каналом [41].

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре неонатальных кардиомиоцитов

мышы, показано, что селективные агонисты $\sigma 1R$ [(+)-SKF-10047 и (+)-пентазоцин] на $\approx 50\%$ подавляют быстрый входящий Na^+ ток (I_{Na}), протекающий через быстрые трансмембранные потенциалзависимые Na^+ ($Na_v1.5$) каналы (рис. 4). Не менее важно и то, что авторы этого исследования убедительно показали, что блокада I_{Na} агонистами $\sigma 1R$ обусловлена активацией этих рецепторов, поскольку в клетках с небольшой или нулевой экспрессией $\sigma 1R$ (клетки COS-7, клетки HEK-293, кардиомиоциты мышей, нокаутных по $\sigma 1R$) (+)-SKF-10047 и (+)-пентазоцин не оказывают существенного влияния на I_{Na} [42].

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре нейронов внутрисердечных ганглиев новорожденных крыс, показано, что селективный агонист $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин вызывает дозозависимое подавление быстрого входящего I_{Na} , протекающего через Na^+ каналы, встроенные в клеточную мембрану интракардиальных нейронов [43] (рис. 3). Анализируя полученные данные, авторы приходят к заключению, что активация $\sigma 1R$ приводит к подавлению функциональной активности и увеличению латентного периода потенциалзависимых Na^+ каналов интракардиальных нейронов и способствует изменению конфигурации потенциала действия. Помимо этого, происходит смещение величины напряжения инактивации Na^+ каналов в сторону отрицательных потенциалов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению количества Na^+ каналов, доступных для активации при нормальной величине диастолического потенциала (потенциал покоя).

Впервые о способности агонистов $\sigma 1R$ блокировать трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы сообщили в 1999 г. O. Soriani *et al.* [44]. В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре меланотропных клеток гипофиза лягушки, было показано, что агонисты $\sigma 1R$ игмезин (JO 1784) и (+)-пентазоцин вызывают дозозависимую блокаду быстрого инактивируемого потенциалзависимого K^+ -тока (I_A ; син. транзиторийный выходящий K^+ ток — I_{to}), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы. Эти данные представляют интерес в контексте настоящего обзора, поскольку трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы, через которые протекает I_A , идентифицированы в кардиомиоцитах, где они обеспечивают формирование ранней фазы реполяризации и могут модулировать длительность потенциала действия [45].

В экспериментах *in vitro* показано, что агонисты $\sigma 1R$ (+)-SKF-10047, (+)-пентазоцин и дитолгуанидин (DTG) ингибируют потенциалзависимые K^+ каналы в терминалях нейронов гипо-

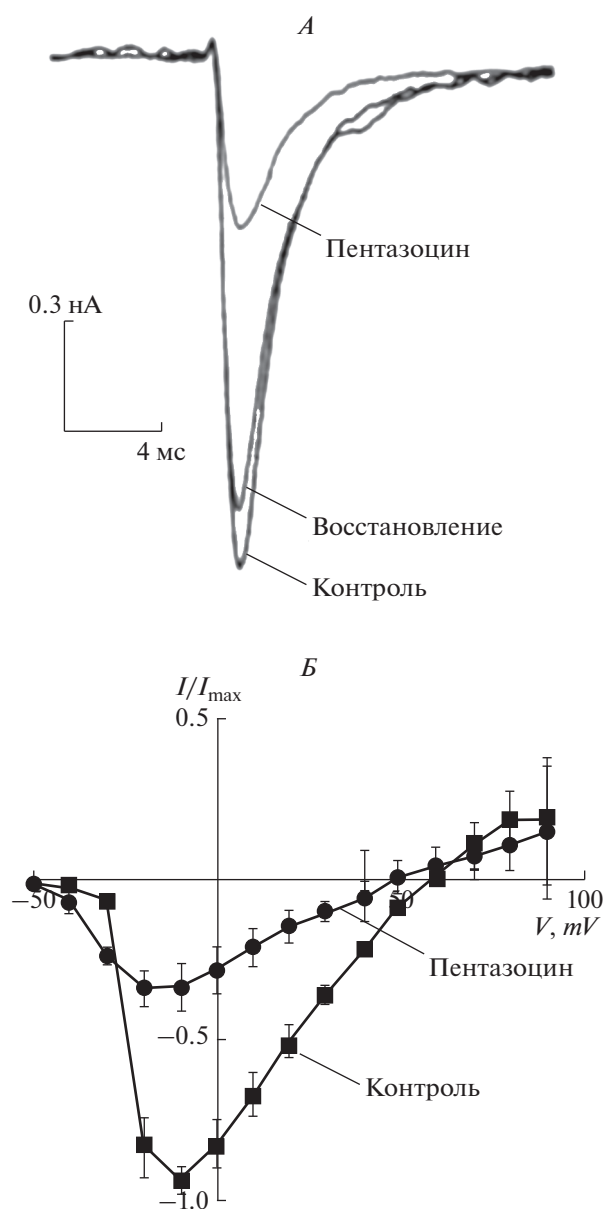


Рис. 4. Влияние агонистов $\sigma 1R$ на трансмембранный натриевый ток.

А — подавление селективным агонистом $\sigma 1R$ (+)-пентазоцином быстрого входящего Na^+ тока (I_{Na}), протекающего через быстрые трансмембранные потенциалзависимые Na^+ ($Na_v1.5$) каналы, встроенные в клеточную мембрану кардиомиоцитов мышей [42]. Б — подавление селективным агонистом $\sigma 1R$ (+)-пентазоцином быстрого входящего Na^+ тока (I_{Na}), протекающего через быстрые трансмембранные потенциалзависимые Na^+ ($Na_v1.5$) каналы, встроенные в клеточную мембрану интракардиальных нейронов [43].

физа, подавляя ($\approx$ на 50%) как быстрый, так и медленный компоненты выходящего K^+ тока задержанного выпрямления (I_K) [46]. Также в экспериментах *in vitro* продемонстрировано, что $\sigma 1R$ модулируют/блокируют K^+ ток через клеточную

мембрану ооцитов шпорцевых лягушек посредством образования комплексов с K^+ каналами $K_v1.4$ (K^+ каналы $K_v1.4$, помимо клеточной мембраны ооцитов, идентифицированы и на клеточной мембране кардиомиоцитов) и $K_v1.5$ каналами как в присутствии, так и в отсутствии лигандов [41]. Авторы данного исследования делают заключение о том, что $\sigma 1R$ служат вспомогательными субъединицами потенциалзависимых K^+ каналов и принимают участие в регуляции их функциональной активности в зависимости от наличия или отсутствия лиганда.

Помимо $K_v1.4$ и $K_v1.5$ каналов, активированные $\sigma 1R$ модулируют активность $hERG K^+$ каналов ($K_v11.1$), через которые протекает быстрый выходящий K^+ ток замедленного выпрямления (I_{Kr}), который, как известно, формирует 3-ю фазу реполяризации кардиомиоцитов. В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре K562, показано, что агонист $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин обратимо, на $40.85 \pm 2.83\%$ подавляет I_{Kr} [47].

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре нейронов внутрисердечных ганглиев новорожденных крыс, показано, что агонисты $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин, ибобаин и DTG вызывают дозозависимую блокаду позднего выходящего K^+ тока задержанного выпрямления ($I_{K(DR)}$), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы внутреннего выпрямления (K_{ir}) [48] (рис. 5). Также в этом исследовании было показано, что агонисты $\sigma 1R$ блокируют $I_{K(DR)}$ непосредственно посредством активации $\sigma 1R$, поскольку антагонист DTG — метафит (metaphit) полностью нивелировал каналотропное действие DTG. Авторы этого исследования приходят к заключению, что активированные $\sigma 1R$ подавляют активность множественных подтипов стробированных (открытых, но не активированных) K^+ каналов и тем самым снижают возбудимость внутрисердечных парасимпатических нейронов и, как следствие этого, модулируют влияние парасимпатической системы на деятельность сердца.

В экспериментах *in vitro*, выполненных на культуре клеток линии RGC-5, показано, что агонист $\sigma 1R$ (+)-SKF-10047 в значительной мере подавляет трансмембранный медленный входящий Ca^{2+} ток, протекающий через медленные потенциалзависимые Ca^{2+} каналы L-типа [49] (рис. 6). Этот эффект (+)-SKF-10047 по интенсивности сопоставим с таковым, полученным для эталонного блокатора медленных Ca^{2+} каналов нифедипина и полностью блокируется на фоне предварительного внесения в клеточную культуру BD1047 — антагониста $\sigma 1R$.

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре симпатических нейронов шейных ганглиев и интракардиальных парасимпати-

ческих нейронах новорожденных крыс, впервые было продемонстрировано, что они активно экспрессируют $\sigma 1R$ [50]. Далее было показано, что агонисты $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин, ибобаин и DTG эффективно подавляют пиковый Ca^{2+} ток, протекающий через все типы Ca^{2+} каналов (L, P, Q и R), встроенных в клеточную мембрану как нейронов шейных ганглиев, так и внутрисердечных нейронов, а также увеличивают скорость их инактивации.

На основании полученных данных авторы делают заключение о том, что активированные $\sigma 1R$, локализованные в симпатических нейронах шейных ганглиев и парасимпатических интракардиальных нейронах, модулируют межклеточную сигнализацию в вегетативных ганглиях и, следовательно, контролируют регуляцию сердечной деятельности периферической нервной системой.

Таким образом, на основании литературных данных можно говорить о том, что в кардиомиоцитах $\sigma 1R$ играют значимую роль в регуляции/оптимизации функциональной активности трансмембранных потенциалзависимых быстрых Na^+ , K^+ и медленных Ca^{2+} каналов L-типа, а агонисты $\sigma 1R$, вызывающие блокаду этих каналов, обладают свойствами антиаритмических лекарственных средств I, III и IV классов по классификации *Vaughan Williams*.

Также можно полагать, что способность активированных $\sigma 1R$ блокировать трансмембранные потенциалзависимые Ca^{2+} каналы L-типа указывает на возможность того, что их агонисты могут защищать миокард от ишемического повреждения. Не менее важно и то, что $\sigma 1R$, блокируя аномальную активность трансмембранных потенциалзависимых быстрых Na^+ , K^+ и Ca^{2+} каналов L, P, Q и R типов, встроенных в клеточную мембрану как шейных, так интракардиальных нейронов, препятствуют реализации избыточной тонической активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и тем самым уменьшают риск развития нарушений сердечного ритма и ишемических инцидентов, регулируют/оптимизируют пластичность миокарда и т.д.

Транслоцировавшиеся к клеточной мембране в составе липидной везикулы $\sigma 1R$ не только встраиваются в структуру ионных каналов, но и оптимизируют фосфолипидный состав клеточной мембраны за счет импорта в мембрану холестерина, входящего в состав липидной везикулы, и тем самым оказывают мембраностабилизирующее действие [51]. Известно, что уменьшение содержания в плазматической мембране холестерина (холестериновое истощение) приводит к снижению уровня ее плотности и развитию апоптоза (вариант апоптоза в ответ на нарушение адгезии клеток), снижению активности антиапоптотиче-

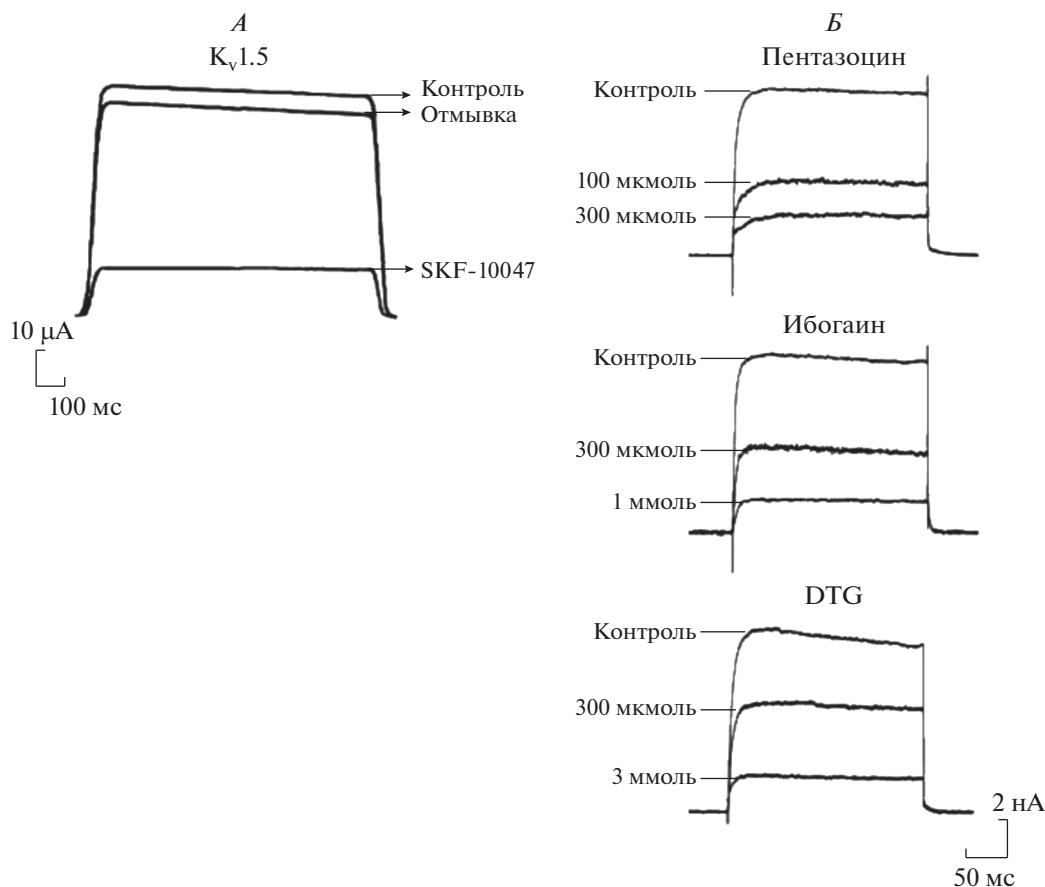


Рис. 5. Влияние агонистов $\sigma 1R$ на трансмембранные K^+ токи.

А — подавление агонистом (+)-SKF-10047 входящего K^+ тока задержанного выпрямления (I_{K1}), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые быстро инактивируемые K^+ каналы ($K_v1.4$), встроенные в клеточную мембрану ооцитов (по [41]). *Б* — подавление агонистами $\sigma 1R$ (+)-пентазоцином, ибобаином и DTG позднего выходящего K^+ тока задержанного выпрямления ($I_{K(DR)}$), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы внутреннего выпрямления (K_{ir}), встроенные в клеточную мембрану нейронов внутрисердечных ганглиев (по [48]).

ского белка Bcl-xL, инактивации протеинкиназы B (Akt) и активации каспазы-3 [52].

Уже было отмечено, что на наружной мембране СПР кардиомиоцитов локализуется стационарная форма липидных везикул, включающая в себя, помимо собственно $\sigma 1R$, якорный белок анкирин-В 220 и инозитол-1,4,5-трифосфат связанный рецептор (IP3R). В отсутствии лиганда анкирин-В 220 выступает в качестве блокатора IP3R за счет высокой аффинности (константа диссоциации K_d 0.2 нМ) к С-концевой терминали IP3R [53]. При взаимодействии $\sigma 1R$ с агонистом анкирин-В 220 дислоцируется от С-терминали IP3R и последний стробируется (другими словами, в данном контексте, рецепторный канал IP3R переходит в открытое, но не активированное состояние). Далее стробированный IP3R взаимодействует со своим агонистом 1,4,5-инозитол-трифосфатом (IP3), в результате чего IP3R активируется и инициирует выход ионов Ca^{2+} из депо СПР в цитоплазму [53].

IP3R представляет собой трансмембранный встроенный в плазматическую мембрану СПР канал-образующий белок, относящийся к суперсемейству ионных каналов с шестью трансмембранными доменами [54]. IP3R состоит из 3-х функциональных субъединиц: N-концевой лиганд-связывающей цитоплазматической субъединицы, модуляторной/связывающей субъединицы и С-концевой трансмембранной/каналообразующей субъединицы, расположенной рядом с Ca^{2+} -содержащими депо СПР [54]. IP3R является одним из самых больших из известных ионных каналов, каждая из 3-х его субъединиц содержит ≈ 2700 аминокислотных остатков. По своим размерам IP3R уступает только также встроенным в мембрану СПР трансмембранным риадиновым Ca^{2+} -регулирующим рецепторам (RyR), каждая из 4-х субъединиц которых содержит ≈ 5000 аминокислотных остатков [55]. Для активации IP3R необходимо 4 молекулы IP3.

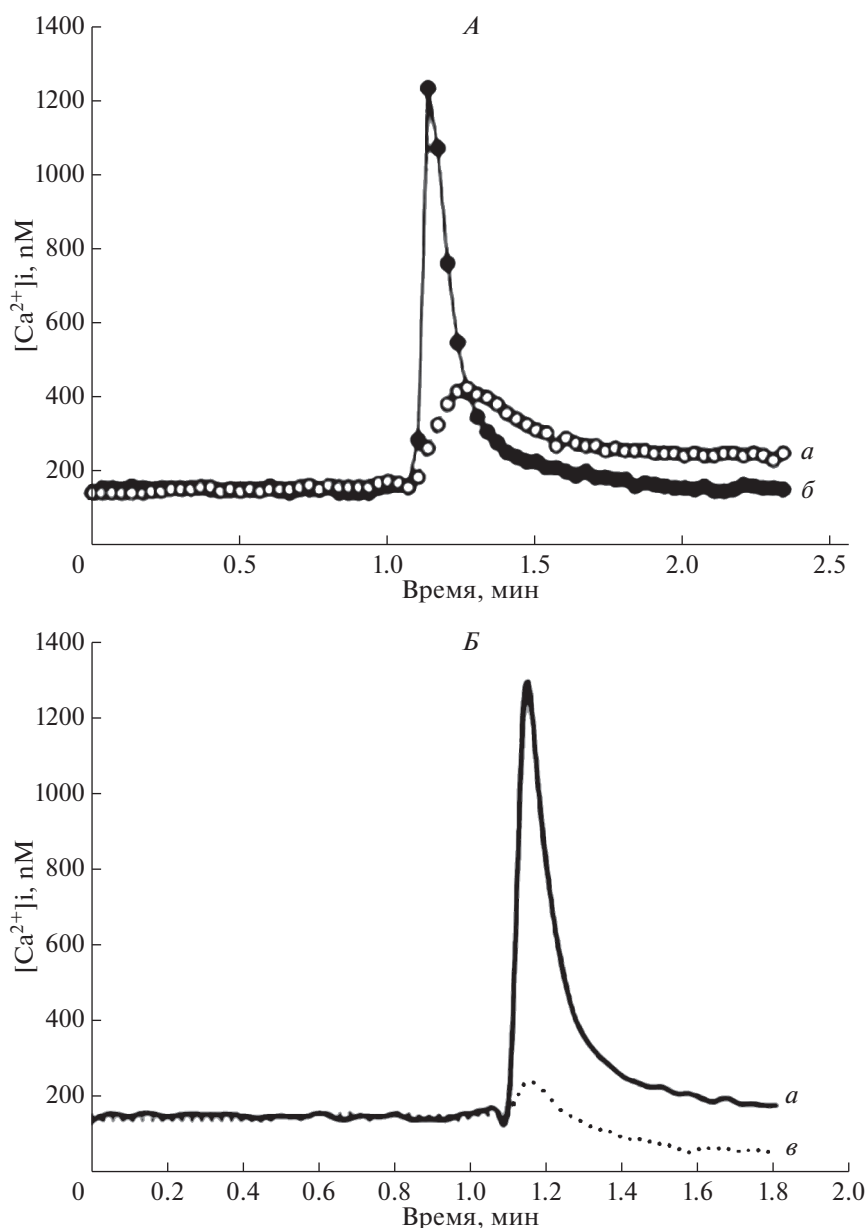


Рис. 6. Влияние агониста $\sigma 1R$ и эталонного антагониста ионов Ca^{2+} нифедипина на трансмембранный Ca^{2+} ток (по [49]).

А – подавление агонистом (+)-SKF-10047 KCl-индуцированного тока ионов Ca^{2+} , протекающего через медленные потенциалзависимые трансмембранные Ca^{2+} каналы L-типа, встроенные в клеточную мембрану клеток линии RGC-5. *Б* – подавление антагонистом ионов Ca^{2+} нифедипином KCl-индуцированного тока ионов Ca^{2+} , протекающего через медленные потенциалзависимые трансмембранные Ca^{2+} каналы L-типа, встроенные в клеточную мембрану клеток линии RGC-5. Кривые: *а* – KCl (20 мМ), *б* – KCl (20 мМ) + (+)-SKF-10047 (1 мкМ), *в* – KCl (20 мМ) + нифедипин (10 мкМ).

В настоящее время идентифицировано 3 изоформы IP3R – 1-го, 2-го и 3-го типа. Липидные везикулы, расположенные на мембране СПР нейронов, содержат в своем составе преимущественно изоформу IP3R 3-го типа (IP3R3) [11, 31, 56], экспрессия которой превалирует в нейронах ЦНС [57]. В сократительных кардиомиоцитах желудочков, в отличие от нейронов, в основном экс-

прессируется не 3-я, а 2-я изоформа IP3R (IP3R2). Согласно имеющимся литературным данным, липидная везикула, располагающаяся на плазматической мембране СПР кардиомиоцитов, содержит в своем составе IP3R рецепторы 2-го типа, которые переходят в открытое состояние при взаимодействии агониста с $\sigma 1R$ [58]. В этой работе показано, что вслед за опосредованной $\sigma 1R$

активацией IP3R2 активируются и расположенные на мембране СПР рианодиновые рецепторы 2-го типа (RyR2), которые так же, как и IP3R являются 6-ти доменными трансмембранными Ca^{2+} -проводящими каналами. RyR2 экспрессируются только в клетках сердечной мышцы [59], и в настоящее время их позиционируют в качестве ключевых игроков, регулирующих сократительную и ритмическую функцию кардиомиоцитов [60]. Несмотря на то, что RyR2 по своим размерам в 2 раза превосходят IP3R2, а их плотность на клеточной мембране СПР по сравнению с IP3R2 значительно больше — $\text{RyR2} : \text{IP3R2} \approx 100 : 1$ [61], эти два рецептора демонстрируют большое сходство в своей функции, регуляции и строении. Например, аминокислотная последовательность их трансмембранных субъединиц совпадает на 37% [62].

Механизм активации, посредством которого $\sigma 1\text{R}$ активируют RyR2, не известен, однако можно полагать, что этот эффект опосредуется через IP3R2, поскольку известно, что активация последних при связывании с IP3 может вызывать сенсibilизацию соседних с ними RyR2, что приводит к кратковременному “мощному” выбросу ионов Ca^{2+} из депо СПР — так называемому выбросу “искры Ca^{2+} ” [63]. Синхронный выброс “искры Ca^{2+} ” в цитозоль кардиомиоцитов из депо СПР через IP3R2 и RyR2 каналы обусловлен тем, что они физически и функционально связаны между собой таким образом, что активность отдельного канала координируется с соседним. Этот феномен носит название “сопряженное стробирование” [64].

Выброс ионов Ca^{2+} из депо СПР является ключевым событием, связывающим деполяризацию мембраны кардиомиоцитов и их механическую (инотропную) активность в процессе электро-механического сопряжения клеток сердца.

Поскольку концентрация ионов Ca^{2+} , депонированных в СПР, на несколько порядков превышает их концентрацию в цитоплазме, ионы Ca^{2+} диффундируют во внутриклеточное пространство, в результате чего концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме увеличивается с 10^{-7} до 10^{-6} – 10^{-5} М, что обеспечивает их взаимодействие с регуляторным глобулярным белком тропонином С (TnC). Образовавшийся комплекс $\text{Ca}^{2+}/\text{TnC}$ сдвигает фибриллярный белок тропомиозин с активного центра волокон актина, что позволяет последнему присоединиться к миозину и инициировать сокращение кардиомиоцитов. Сразу же после завершения сокращения в мембране СПР в результате сАМР-опосредованной активации протеинкиназы А (РКА) фосфорилируется ключевой ре-

гулятор расслабления кардиомиоцитов белок фосфоламбан (PLB или PLN), который активирует Ca^{2+} -зависимую АТФазу (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA2) — кальциевый насос СПР. SERCA2 стимулирует активный транспорт ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в депо СПР, где они связываются белком кальсеквестрином. По окончании работы кальциевого насоса СПР концентрация ионов Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов снижается до 10^{-8} М, а в депо СПР — возрастает до 10^{-3} М. Помимо этого, РКА, фосфорилируя нити актина, снижает их чувствительность к ионам Ca^{2+} и тем самым способствует расслаблению кардиомиоцитов.

Таким образом, $\sigma 1\text{R}$, локализованные на плазматической мембране СПР, с одной стороны, принимают участие в обеспечении гомеостаза ионов Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов, а с другой — играют важную роль в регуляции их электромеханического сопряжения и тем самым контролируют инотропную функцию сердечной мышцы.

Не исключено, что $\sigma 1\text{R}$ -опосредованная регуляция гомеостаза ионов Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов может быть, в той или иной мере, связана с их шаперонной активностью. Выше уже говорилось о том, что шаперонная активность $\sigma 1\text{R}$ обусловлена их прямым белково-белковым взаимодействием с другим СПР-резидентным шапероном BiP [11]. Известно, что шаперон BiP играет непосредственную роль в контроле выброса “искры Ca^{2+} ” из депо СПР путем закрытия трансмембранной “воронки” белкового комплекса Sec61 (син. SecYEG), встроенного в мембрану СПР, или регуляции активности SERCA2 [65].

Впервые о способности $\sigma 1\text{R}$ регулировать инотропную функцию сердца сообщили в 1994 г. *C. Ela et al.*, которые в опытах на изолированных кардиомиоцитах крысы показали, что агонист $\sigma 1\text{R}$ (+)-пентазоцин и их антагонист галоперидол индуцировали специфические изменения сократительной способности электростимулированных кардиомиоцитов [66]. Позднее это было подтверждено в целом ряде исследований [58, 67–70].

Не менее важную роль $\sigma 1\text{R}$ играют и в регуляции энергообразующей и Ca^{2+} -регулирующей функций митохондрий. Известно, что функциональная взаимосвязь между СПР и митохондриями является ключевым фактором, контролирующим Ca^{2+} -опосредованные внутриклеточные сигнальные каскады и продукцию АТФ [71]. Это взаимодействие осуществляется за счет наличия на на-

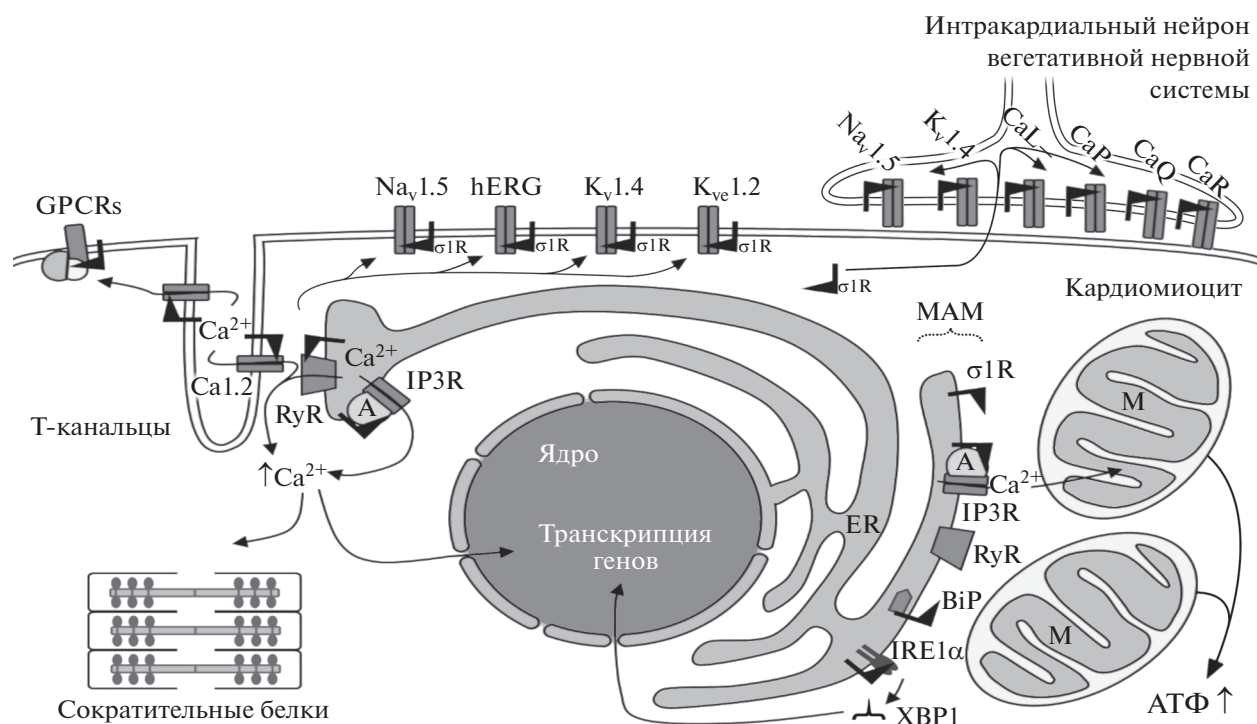


Рис. 7. Схематическое отображение точек приложения действия $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах. Объяснения в тексте.

ружной мембране СПР расположенного в области Ca^{2+} канала, образованного IP3R, высокоаффинного белкового комплекса, ассоциированного с мембраной митохондрий (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes – MAM), который опосредует транспорт ионов Ca^{2+} из СПР в митохондрии [72]. Комплекс MAM преимущественно формируется из шаперонов BiP, которые в большом количестве экспрессируются в митохондриях, и обеспечивает взаимодействие между IP3R и расположенным на наружной мембране митохондрий потенциалзависимым анионным каналом (voltage-dependent anion channel – VDAC). Шаперон BiP образует туннель, соединяющий IP3R с VDAC, по которому ионы Ca^{2+} перемещаются из депо СПР к наружной мембране митохондрий [63]. $\sigma 1R$, связанные с шапероном BiP, стабилизируют открытые IP3R и тем самым пролонгируют время перехода ионов Ca^{2+} из СПР к митохондриям (рис. 7). По мере истощения запасов ионов Ca^{2+} , депонированных в СПР, $\sigma 1R$ диссоциируют от шаперонов BiP, что влечет за собой инактивацию IP3R [72]. Как полагают авторы этой публикации, $\sigma 1R$ является ключевым белком, обеспечивающим надлежащее поступление ионов Ca^{2+} из СПР в митохондрии.

Импортированные из СПР в митохондрии ионы Ca^{2+} посредством прямого взаимодействия с такими ферментами как Ca^{2+} -зависимые пируватдегидрогеназа и фосфатаза, α -кетоглутаратдегидрогеназа и изоцитратдегидрогеназа увеличивают доступность НАДН⁺ и, следовательно, поток электронов вниз по дыхательной цепи, что влечет за собой увеличение/оптимизацию продукции АТФ [71]. Кроме того, физиологический “захват” ионов Ca^{2+} митохондриями ограничивает избыточный подъем его концентрации в цитоплазме, что, в свою очередь, подавляет процессы, инициирующие аутофагию, апоптоз и некроз клетки, а также обеспечивает быстрое затухание Ca^{2+} -опосредованных внутриклеточных сигналов [73, 74].

Помимо СПР, $\sigma 1R$ в составе липидной везикулы локализуются и на наружной поверхности ядерной мембраны. Функциональная роль $\sigma 1R$, расположенных на ядерной мембране (NE) кардиомиоцитов, в настоящее время не ясна. Однако в литературе имеются сообщения о том, что активированные IP3R, встроенные в NE, регулируют активность различных наборов транскрипционных факторов, в частности семейств транскрипционных факторов – фактора усиления миоцитов – 2 (Mef2) и ядерного фактора активированных

Т-клеток — NFAT [60]. Семейство транскрипционных факторов Mef2 состоит из 4-х транскрипционных белков: Mef2a, Mef2b, Mef2c и Mef2d, которые являются ключевыми регуляторами экспрессии сердечных генов [75]. Семейство транскрипционных факторов NFAT также состоит из 5-ти транскрипционных белков: NFATc1, NFATc2, NFATc3, NFATc4 и NFAT5, которые принимают активное участие в поддержании гомеостаза ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах, а также регулируют транскрипцию генов, ответственных за экспрессию ростовых факторов [61]. Помимо этого, высказывается предположение о том, что IP3R, встроенные в NE, модулируют трансмембранный ток ионов Ca^{2+} и тем самым защищают ядро от перегрузки ими во время систолы [60]. Кроме того, имеются данные о том, что $\sigma 1\text{R}$ контролируют в ядре экспрессию гена антиапоптотического белка Bcl-2 путем активации ядерного транскрипционного фактора κB (NF κB) [76]. Показано, что в условиях стресса СПР увеличение экспрессии $\sigma 1\text{R}$ препятствует прогрессированию апоптоза [72].

Говоря о роли $\sigma 1\text{R}$ в регуляции/оптимизации функциональной активности клеток, в частности кардиомиоцитов, необходимо отметить, что несмотря на достаточно большой литературный материал, посвященный этой проблеме, многие детали этого процесса остаются далеко не ясными в силу полифункционального влияния $\sigma 1\text{R}$ на клеточную функцию самых разнообразных белков и ионных каналов и, как следствие этого, шаперон-опосредованную модуляцию различных внутриклеточных, зачастую не сопряженных между собой, сигнальных путей.

Действительно, к настоящему времени идентифицировано более 50 внутриклеточных белков, с которыми непосредственно взаимодействуют $\sigma 1\text{R}$ (рис. 8), в том числе **20 ионных каналов**: (Na^+ канал [$\text{Na}_v1.5$], Ca^{2+} каналы L- и N-типов [$\text{Ca}_v1.2$ и $\text{Ca}_v2.2$], Ca^{2+} релиз-активированные каналы [CRAC/ ORAI1], 6 K^+ каналов [$\text{K}_v1.2$; $\text{K}_v1.3$; $\text{K}_v1.4$; $\text{K}_v1.5$; $\text{K}_v2.1$ и hERG или $\text{K}_{v11.1}$], Ca^{2+} активируемый K^+ канал [SK3 или KCNN3], кислоточувствительный ионный канал 1a [ASIC1a], зависимый от напряжения анионный канал 2 [VDAC2], 2 изоформы инозитол-трифосфатных рецепторов [IP3R2 и IP3R3], рианодиновые рецепторы 2 типа [RyR2], 3 подтипа N-метил-D-аспартатных рецепторов [NMDAR Glun1, NMDAR Glun2a и NMDAR Glun2b]); **5 G белок-связанных рецепторов** (μ опиоидный рецептор [μOPR], D1 дофаминовый рецептор [D1R], D2 дофаминовый рецептор [D2R], каннабиноидный рецептор 1-го типа

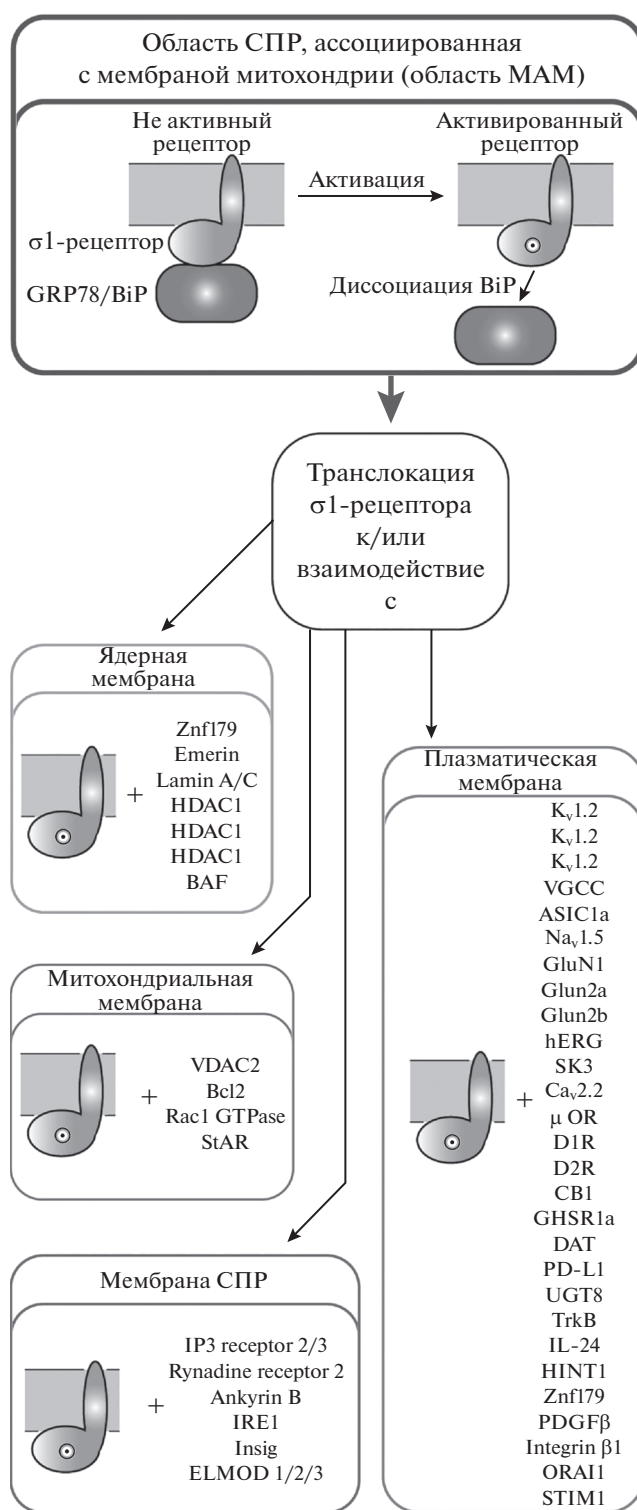


Рис. 8. Внутриклеточные эффекторы $\sigma 1\text{R}$ (по [78]).
Объяснения в тексте.

[CB1] и рецептор грелина 1a [GHSR1a]); **26 различных белков** (анкирин B [ANK2], иммуноглобулин-связывающий белок [BiP], транспортер дофамина [DAT], запрограммированный лиганд

смерти 1 [PD-L1 или CD274], цереброзид-синтаза [UGT8], сенсор стресса саркоплазматического ретикула — IRE1, тирозинкиназный рецептор В [BDNF/NT-3], интерлейкин-24 [IL-24], регулятор апоптоза Bcl2, малая GTPase Rac1, гистидин нуклеотид-связывающий белок 1 [HINT1], пинковый белок цинка 179 [Znf179], индуцированный инсулином ген 1 [INSIG1], 3 белка, содержащих домен ELMO [ELMOD1, ELMOD2 и ELMOD3], белок острой стероидной регуляции [StAR], рецептор тромбоцитарного фактора роста β [PDGFR- β], интегрин β 1 [ITGB1], эмерин [EMD], ламин А/С [LMNA], 3 деацетилазы гистонов 1-го класса [HDAC1, HDAC2 и HDAC3], барьер для фактора автоинтеграции 1 [BANF1] и сенсор ионов Ca^{2+} саркоплазматического ретикула [STIM1]) [77, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о значимой роли σ 1R в регуляции функциональной активности кардиомиоцитов: они модулируют/оптимизируют активность трансмембранных потенциалзависимых Na^+ , K^+ и Ca^{2+} каналов, встроенных в клеточную мембрану как кардиомиоцитов, так и нейронов вегетативной нервной системы — интракардиальных ганглиев; стабилизируют наружную мембрану кардиомиоцитов и поддерживают в них гомеостаз ионов Ca^{2+} ; регулируют процессы электромеханического сопряжения кардиомиоцитов и тем самым поддерживают инотропный статус сердечной мышцы; оптимизируют энергообеспечение кардиомиоцитов; обладают свойствами шаперонов; противодействуют стрессу СПР и являются ограничивающим фактором апоптоза; контролируют экспрессию ряда транскрипционных факторов и регулируют активность внутриклеточных сигнальных каскадов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность за помощь в оформлении работы н.с. В.В. Барчукову (ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A. et al. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976. V. 197. № 3. P. 517.
2. Su T.P. Evidence for sigma opioid receptor: binding of [^3H]SKF-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1982. V. 223. № 2. P. 284.
3. Quirion R., Bowen W.D., Itzhak Y. et al. A proposal for the classification of sigma binding sites // Trends Pharmacol. Sci. 1992. V. 13. № 3. P. 85.
4. Hellewell S.B., Bowen W.D. A sigma-like binding site in rat pheochromocytoma (PC12) cells: decreased affinity for (+)-benzomorphans and lower molecular weight suggest a different sigma receptor form from that of guinea pig brain // Brain. Res. 1990. V. 527. № 2. P. 244.
5. Hanner M., Moebius F.F., Flandorfer A. et al. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1996. V. 93. № 15. P. 8072.
6. Kekuda R., Prasad P.D., Fei Y.J. et al. Cloning and functional expression of the human type 1 sigma receptor (hSigmaR1) // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 229. № 2. P. 553.
7. Seth P., Leibach F.H., Ganapathy V. Cloning and structural analysis of the cDNA and the gene encoding the murine type 1 sigma receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V. 241. № 2. P. 535.
8. Pan Y.X., Mei J., Xu J. et al. Cloning and characterization of a mouse sigma1 receptor // J. Neurochem. 1998. V. 70. № 6. P. 2279.
9. Seth P., Fei Y.J., Li H.W. et al. Cloning and functional characterization of a sigma receptor from rat brain // J. Neurochem. 1998. V. 70. № 3. P. 922.
10. Mei J., Pasternak G.W. Molecular cloning and pharmacological characterization of the rat sigma1 receptor // Biochem. Pharmacol. 2001. V. 62. № 3. P. 349.
11. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival // Cell. 2007. V. 131. № 3. P. 596.
12. Laurini E., Marson D., Fermeglia M., Priol S. 3D homology model of Sigma1 receptor // Handb. Exp. Pharmacol. 2017. V. 244. P. 27.
13. Gromek K.A., Suchy F.P., Meddaugh H.R. et al. The oligomeric states of the purified sigma-1 receptor are stabilized by ligands // J. Biol. Chem. 2014. V. 289. № 29. P. 20333.
14. Schmidt H.R., Zheng S., Gurpinar E. et al. Crystal structure of the human sigma receptor // Nature. 2016. V. 532. № 7600. P. 527.
15. Bhuiyan M.S., Fukunaga K. Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection // Expert Opin. Ther. Targets. 2011. V. 15. № 2. P. 145.
16. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72. № 1. С. 3.
17. Xu J., Zeng C., Chu W. et al. Identification of the PGRMC1 protein complex as the putative sigma-2 receptor binding site // Nat. Commun. 2011. V. 2. P. 380.
18. Abate C., Niso M., Infantino V. et al. Elements in support of the ‘non-identity’ of the PGRMC1 protein with the sigma2 receptor // Eur. J. Pharmacol. 2015. V. 758. P. 16.
19. Chu U.B., Mavlyutov T.A., Chu M.L. et al. The sigma-2 receptor and progesterone receptor membrane component 1 are different binding sites derived from independent genes // EBioMedicine. 2015. V. 2. № 11. P. 1806.

20. Alon A., Schmidt H.R., Wood M.D. et al. Identification of the gene that codes for the σ_2 receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2017. V. 114. № 27. P. 7160.
21. Bouchard P., Quirion R. [3H]1,3-di(2-tolyl)guanidine and [3H](+)pentazocine binding sites in the rat brain: autoradiographic visualization of the putative sigma1 and sigma2 receptor subtypes // Neuroscience. 1997. V. 76. № 2. P. 467.
22. Hellewell S.B., Bruce A., Feinstein G. et al. Rat liver and kidney contain high densities of sigma 1 and sigma 2 receptors: characterization by ligand binding and photoaffinity labeling // Eur. J. Pharmacol. 1994. V. 268. № 1. P. 9.
23. Monassier L., Manoury B., Bellocq C. et al. Sigma(2) Receptor ligand-mediated inhibition of inwardly rectifying K(+) channels in the heart // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. V. 322. № 1. P. 341.
24. Schmidt H.R., Kruse A.C. The Molecular Function of σ Receptors: Past, Present, and Future // Trends Pharmacol. Sci. 2019. V. 40. № 9. P. 636.
25. Van Waarde A., Rybczynska A.A., Ramakrishnan N.K. et al. Potential applications for sigma receptor ligands in cancer diagnosis and therapy // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V. 1848. № 10. Pt. B. P. 2703.
26. Seth P., Leibach F.H., Ganapathy V. Cloning and structural analysis of the cDNA and the gene encoding the murine type 1 sigma receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V. 241. № 2. P. 535.
27. Prasad P.D. Exon-intron structure, analysis of promoter region, and chromosomal localization of the human type 1 sigma receptor gene // J. Neurochem. 1998. V. 70. № 2. P. 443.
28. Brune S. The sigma enigma: in vitro/in silico site-directed mutagenesis studies unveil σ_1 Receptor ligand binding // Biochemistry. 2014. V. 53. № 18. P. 2993.
29. Su T.P., Hayashi T., Maurice T. et al. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organellar signaling modulator // Trends Pharmacol. Sci. 2010. V. 31. № 12. P. 557.
30. Hayashi T., Su T.P. The potential role of sigma-1 receptors in lipid transport and lipid raft reconstitution in the brain: implication for drug abuse // Life Sci. 2005. V. 77. № 14. P. 1612.
31. Hayashi T., Su T.P. Regulating ankyrin dynamics: Roles of sigma-1 receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001. V. 98. № 2. P. 491.
32. Mavlyutov T.A., Yang H., Epstein M.L. et al. APEX2-enhanced electron microscopy distinguishes sigma-1 receptor localization in the nucleoplasmic reticulum // Oncotarget. 2017. V. 8. № 31. P. 51317.
33. Hayashi T., Fujimoto M. Detergent Resistant microdomains determine the localization of sigma-1 receptors to the endoplasmic reticulum-mitochondria junction // Mol. Pharmacol. 2010. V. 77. № 4. P. 517.
34. Hayashi T., Su T.P. Subcellular Localization and Intracellular Dynamics of Sigma-1 Receptors / Sigma Receptors: Chemistry, Cell Biology and Clinical Implications // Eds.: Su T.-P., Matsumoto R.R., Bowen W.D. Springer: New York, NY, USA, 2007. P. 151.
35. Katz J.L., Hong W.C., Hiranita T., Su T.P. A role for sigma receptors in stimulant self-administration and addiction // Behav. Pharmacol. 2016. V. 27. № 2–3 (Spec Issue). P. 100.
36. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptors (sigma(1) binding sites) form raft-like microdomains and target lipid droplets on the endoplasmic reticulum: roles in endoplasmic reticulum lipid compartmentalization and export // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. V. 306. № 2. P. 718.
37. Schroder M., Kaufman R.J. The mammalian unfolded protein response // Annu. Rev. Biochem. 2005. V. 74. P. 739.
38. Kourrich S., Su T.P., Fujimoto M., Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease // Trends Neurosci. 2012. V. 35. № 12. P. 762.
39. Tsai S.A., Su T.P. Sigma-1 Receptors Fine-Tune the Neuronal Networks // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. V. 964. P. 79.
40. Palmer C.P., Aydar E., Jackson M.B. σ Receptor modulation of ion channels / Sigma Receptors: Chemistry, Cell Biology, and Clinical Implications // Eds. Matsumoto R., Bowen W.D., Su T.P. New York, NY: Kluwer Acad, 2007. P. 127.
41. Aydar E., Palmer C.P., Klyachko V.A., Jackson M.B. The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit // Neuron. 2002. V. 34. № 3. P. 399.
42. Johannessen M.A., Ramachandran S., Riemer L. Voltage-gated sodium channel modulation by sigma receptors in cardiac myocytes and heterologous systems // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2009. V. 296. № 5. P. 1049.
43. Zhang H., Katnik C., Cuevas J. Sigma receptor activation inhibits voltage-gated sodium channels in rat intracardiac ganglion neurons // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. 2009. V. 2. № 1. P. 1.
44. Soriani O., Foll F. Le, Galas L. The sigma-ligand (+)-pentazocine depresses M current and enhances calcium conductances in frog melanotrophs // Am. J. Physiol. 1999. V. 277. № 1. Pt. 1. P. E73.
45. Nerbonne J.M. Molecular basis of functional myocardial potassium channel diversity // Card. Electrophysiol. Clin. 2016. V. 8. № 2. P. 257.
46. Wilke R.A., Lupardus P.J., Grandy D.K. et al. K⁺ channel modulation in rodent neurohypophysial nerve terminals by sigma receptors and not by dopamine receptors // J. Physiol. 1999. V. 517. Pt 2. P. 391.
47. Crottès D., Martial S., Rapetti-Mauss R. et al. Sig1R protein regulates hERG channel expression through a post-translational mechanism in leukemic cells // J. Biol. Chem. 2011. V. 286. № 32. P. 27947.
48. Zhang H., Cuevas J. Sigma Receptor activation blocks potassium channels and depresses neuroexcitability in rat intracardiac neurons // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. V. 313. № 3. P. 1387.
49. Tchédre K.T., Huang R.Q., Dibás A. Sigma-1 receptor regulation of voltage-gated calcium channels involves a direct interaction // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49. P. 4993.
50. Zhang H., Cuevas J. Sigma receptors inhibit high-voltage-activated calcium channels in rat sympathetic and parasympathetic neurons // J. Neurophysiol. 2002. V. 87. № 6. P. 2867.

51. *Takebayashi M., Hayashi T., Su T.P.* Sigma-1 receptors potentiate epidermal growth factor signaling towards neuritogenesis in PC12 cells: potential relation to lipid raft reconstitution // *Synapse*. 2004. V. 53. № 2. P. 90.
52. *Li Y.C., Park M.J., Ye S.K. et al.* Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesterol-depleting agents // *Am. J. Pathol.* 2006. V. 168. № 4. P. 1107.
53. *Wu Z., Bowen W.D.* Role of sigma-1 receptor C-terminal segment in inositol 1,4,5-trisphosphate receptor activation: constitutive enhancement of calcium signaling in MCF-7 tumor cells // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 42. P. 28198.
54. *Mikoshiha K.* IP3 receptor/Ca²⁺ channel: from discovery to new signaling concepts // *J. Neurochem.* 2007. V. 102. № 5. P. 1426.
55. *Prole D.L., Taylor C.W.* Structure and Function of IP3 Receptors // *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* 2019. V. 11. № 4. P. a035063.
56. *Ryskamp D.A., Korban S., Zhemkov V. et al.* Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 862.
57. *Sharp A.H., Nucifora F.C., Jr., Blondel O. et al.* Differential cellular expression of isoforms of inositol 1,4,5-triphosphate receptors in neurons and glia in brain // *J. Comp. Neurol.* 1999. V. 406. № 2. P. 207.
58. *Tagashira H., Bhuiyan M.S., Fukunaga K.* Diverse regulation of IP3 and ryanodine receptors by pentazocine through σ 1 Receptor in cardiomyocytes // *Am. J. Physiol.* — *Heart Circulat. Physiol.* 2013. V. 305. № 8. P. 1201.
59. *Fill M., Copello J.A.* Ryanodine receptor calcium release channels // *Physiol Rev.* 2002. V. 82. № 4. P. 893.
60. *Hohendanner F., McCulloch A.D., Blatter L.A., Michailova A.P.* Calcium and IP3 dynamics in cardiac myocytes: experimental and computational perspectives and approaches // *Front. Pharmacol.* 2014. V. 5. P. 35.
61. *Bootman M.D., Fearnley C., Smyrniak I. et al.* An update on nuclear calcium signaling // *J. Cell. Sci.* 2009. V. 122. № 14. P. 2337.
62. *Amador F.J., Stathopoulos P.B., Enomoto M., Ikura M.* Ryanodine receptor calcium release channels: lessons from structure-function studies // *FEBS J.* 2013. V. 280. № 21. P. 5456.
63. *Harzheim D., Movassagh M., Foo R.S. et al.* Increased InsP3Rs in the junctional sarcoplasmic reticulum augment Ca²⁺ transients and arrhythmias associated with cardiac hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009. V. 106. № 27. P. 11406.
64. *Marx S.O., Gaburjakova J., Gaburjakova M. et al.* Coupled gating between cardiac calcium release channels (ryanodine receptors) // *Circ. Res.* 2001. V. 88. № 11. P. 1151.
65. *Dudek J., Benedix J., Cappel S. et al.* Functions and pathologies of BiP and its interaction partners // *Cell. Mol. Life Sci.* 2009. V. 66. № 9. P. 1556.
66. *Ela C., Barg J., Vogel Z. et al.* Sigma receptor ligands modulate contractility, Ca⁺⁺ influx and beating rate in cultured cardiac myocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. V. 269. № 3. P. 1300.
67. *Fialova K., Krizanova O., Jarkovsky J., Novakova M.* Apparent desensitization of the effects of sigma receptor ligand haloperidol in isolated rat and guinea pig hearts after chronic treatment // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009. V. 87. № 12. P. 1019.
68. *Novakova M., Sedlakova B., Sirova M. et al.* Haloperidol increases expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in rat cardiac atria, but not in ventricles // *Gen. Physiol. Biophys.* 2010. V. 29. № 4. P. 381.
69. *Stracina T., Slaninova I., Polanska H. et al.* Long-term haloperidol treatment prolongs qt interval and increases expression of sigma 1 and IP3 receptors in guinea pig hearts // *Tohoku J. Exp. Med.* 2015. V. 236. № 3. P. 199.
70. *Mortl D., Agneter E., Krivanek P. et al.* Dual rate-dependent cardiac electrophysiologic effects of haloperidol. Slowing of intraventricular conduction and lengthening of repolarization // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003. V. 41. P. 870.
71. *Patron M., Raffaello A., Granatiero V. et al.* The mitochondrial calcium uniporter (MCU): molecular identity and physiological roles // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 15. P. 10750.
72. *Mammucari C., Patron M., Granatiero V., Rizzuto R.* Molecules and roles of mitochondrial calcium signaling // *Biofactors*. 2011. V. 37. № 3. P. 219.
73. *De Stefani D., Rizzuto R., Pozzan T.* Enjoy the Trip: Calcium in Mitochondria Back and Forth // *Annu. Rev. Biochem.* 2016. V. 85. P. 161.
74. *Marchi S., Patergnani S., Missiroli S. et al.* Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death // *Cell Calcium*. 2018. V. 69. P. 62.
75. *Anderson C.M., Hu J., Thomas R.* Cooperative activation of cardiac transcription through myocardin bridging of paired MEF2 sites // *Development*. 2017. V. 144. № 7. P. 1235.
76. *Meunier J., Hayashi T.* Sigma-1 receptors regulate Bcl-2 expression by reactive oxygen species-dependent transcriptional regulation of nuclear factor kappa B // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. V. 332. № 2. P. 388.
77. *Soriani O., Rapetti-Mauss R.* Sigma 1 receptor and ion channel dynamics in cancer / *Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets* // Eds. Smith S.B., Su T.P. Springer Int. Publish. AG, 2017. P. 63.
78. *Schmidt H.R., Kruse A.C.* The molecular function of σ receptors: Past, present, and future // *Trends Pharmacol. Sci.* 2019. V. 40. № 9. P. 636.

**The Role of Sigma-1 Receptors in the Heart Activities Regulation.
Part 1. The Structure, Localization and Functional Activity
of Sigma-1 Receptors in Cardiomyocytes**

S. A. Kryzhanovskii^a, *, I. A. Miroshkina^a

^aZakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

**E-mail: sak-538@yandex.ru*

The first part of the review examines in detail the structure of sigma-1 receptors, the characteristics of the intracellular localization and translocation. The presented literature data indicates that sigma-1 receptors that are a part of the so-called “lipid droplet”, are not only stationary on the outer membrane of the sarcoplasmic reticulum, but translocate to the inner surface of the cell membrane and/or to the outer membrane of the cell nucleus. The role of sigma-1 receptors in the regulation of the functional activity of cardiomyocytes is also examined in detail.

Keywords: sigma-1 receptors, chaperones, sarcoplasmic reticulum, IP3 Receptors type 3, ryanodine receptors type 2, Ca²⁺ ions.

УДК 612.12-008.331.1

АУТОПСИЯ-НЕГАТИВНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ В СПОРТЕ И ЕЕ ПРИЧИНЫ

© 2021 г. Е. А. Гаврилова^{1, *}, О. А. Чурганов¹, М. Д. Белодедова²

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

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

*E-mail: gavrilovaea@mail.ru

Поступила в редакцию 14.05.2020 г.

После доработки 10.06.2020 г.

Принята к публикации 20.08.2020 г.

В данной статье приведен анализ литературы последних лет, касающийся частоты и причин аутопсия-негативной сердечной смерти в спорте. Показано, что аутопсия-негативная смерть при структурно нормальном сердце по данным большого числа публикаций в настоящее время выходит на первое место в спорте. В данной работе рассмотрены такие ее причины как неишемические фиброзы миокарда, нарушение сократительной способности желудочков сердца, в основе которых лежит стрессорное повреждение миокарда, именуемое рядом авторов как “индуцированная физическими упражнениями аритмогенная кардиомиопатия” или “кардиомиопатия Фидиппида”.

Ключевые слова: спорт, стресс, внезапная сердечная смерть в спорте, аутопсия-негативная смерть, спортивное сердце.

DOI: 10.31857/S0131164621010045

Сегодня по частоте выявления на вскрытии атлетов на первое место выходит такая секционная находка как внезапная необъяснимая сердечная смерть или аутопсия-негативная смерть (АНС), как принято именовать ее в России. АНС — это отсутствие видимых известных заболеваний сердца при аутопсии (структурно нормальное сердце) при непосредственной причине смерти — острая сердечно-сосудистая недостаточность, в основе которой, как правило, лежит жизнеопасная аритмия или остановка сердца [1–7].

Долгое время, в основном благодаря масштабным исследованиям *B.J. Maron* [8], основной причиной смерти атлетов считалась гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). *K. Harmon* пересмотрела этот известный анализ 1866 актов вскрытия спортсменов в США, по данным которого 36% смертей произошли из-за ГКМП [7, 8]. *K. Harmon* отметила, что при формировании выборки *B. Maron* в своем исследовании большую часть актов вскрытия просто исключил из анализа из-за отсутствия структурных аномалий в сердце при посмертном осмотре. *K. Harmon* посчитала, что если эти смерти включить в анализ и интерпретировать как аутопсия-негативные, то тогда их частота составит 34% от общего числа сердечно-сосудистых смертей, и именно эта причина

станет лидирующей в одном из самых крупных регистров внезапной сердечной смерти (ВСС) в мире.

Эта цифра практически совпала с данными Национальной коллегии атлетических ассоциаций США (NCAA), опубликованными в 2014 г. [9], где в структуре ВСС аутопсия-негативная сердечная смерть составила 31%.

K.G. Harmon et al. коллегиально рассмотрели все причины смерти среди спортсменов с 2003 по 2013 гг. За 10-летний период наиболее распространенным диагнозом при вскрытии внезапно умерших атлетов также был диагноз АНС (25%) [7].

E. Marijon et al. провели исследование во Франции, охватив случаи ВСС у спортсменов и лиц моложе 35 лет [10], регулярно занимающихся физической активностью. По данным авторов, в общей структуре смертности на долю АНС пришлось 36% [10].

В отчете британского регистра ВСС в спорте из 357 умерших спортсменов диагноз АНС был наиболее распространенным и составил 149 смертей (42%) [11].

Таким образом, в последние годы отмечается пересмотр доли АНС в структуре ВСС спортсменов (табл. 1).

Таблица 1. Частота (в %) аутопсия-негативной смерти (АНС) в структуре внезапной сердечной смерти по данным разных авторов

Автор	Год издания работы	Доля АНС (в %)
<i>M.N. Sheppard</i>	2012	23
<i>E. Marijon et al.</i>	2015	36
<i>K.G. Harmon et al.</i>	2015	25
<i>G. Finocchiaro et al.</i>	2016	42 (28–56)
<i>M.S. Emery, R.J. Kovacs</i>	2018	31
В среднем	6 лет	31.4

Как видно из табл. 1, по данным пяти авторов, в среднем каждая третья сердечная смерть в спорте происходит у спортсменов со структурно нормальным сердцем.

При этом *G. Finocchiaro et al.* отметили возрастную динамику причин ВСС. Так в группе спортсменов старше 35 лет АНС составила 28%. В возрасте 18–35 лет доля АНС возросла до 44%. В самой молодой группе (менее 18 лет) частота АНС была максимальной – 56% [11, 12].

АНС часто именуют как синдром внезапной аритмической смерти (*sudden arrhythmic death syndrome – SADS*) [12]. Сегодня высказываются предположения о роли каналопатий (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия) в развитии синдрома внезапной аритмической смерти. Однако доказательных исследований по молекулярному вскрытию спортсменов, подтверждающих наличие у умерших атлетов скрытой генетической патологии – каналопатий, в доступной литературе на момент написания данной статьи не представлено.

В то же время *E. Guasch* и *L. Mont* в своем обзоре обобщили данные 148 работ, указывающих на существование аритмий, вызванных физическими упражнениями (*exercise-induced arrhythmias*) [13].

Сегодня все больше данных свидетельствуют о том, что фибрилляция предсердий и правожелудочковая аритмия могут быть результатом интенсивных тренировок у высококвалифицированных спортсменов [14–16]. *A.V. Sorokin et al.* показали, что увеличение риска фибрилляции предсердий (ФП) у атлетов, тренирующих выносливость, в пять раз выше по сравнению с популяцией, в основном – у мужчин [17]. Среди участников исследования “*Physicians Health*” риск ФП увеличивался с ростом числа дней в неделю интенсивной физической активности [18].

Из 52755 участников лыжной гонки на 90 км (*Vasaloppet*) в 1989–1998 гг. 919 были госпитализированы до 2005 г. с нарушением ритма сердца. Те, кто участвовал в пяти и более гонок с лучшими

результатами чаще имели различные нарушения ритма сердца (НРС), в основном – ФП и различные брадиаритмии, по сравнению с теми, кто принимал участие только в одной гонке [19].

По данным проспективного исследования *S. Baldesberger et al.* у бывших велосипедистов гонки *Tour de Suisse* в связи с дисфункцией синусового узла был установлен кардиостимулятор у 16% против 2% игроков в гольф, сопоставимых по возрасту, весу, артериальному давлению и приему сердечных препаратов ($p = 0.006$) [20].

Взаимосвязь между физической активностью и аритмиями правого желудочка, является сложной и включает как генетические, так и физические факторы, которые у некоторых спортсменов в итоге приводят к дилатации правого желудочка с последующим фиброзом миокарда и летальными желудочковыми аритмиями [4].

H. Heidbüchel в 2003 г. предложил термин – “индуцированная физическими упражнениями аритмогенная кардиомиопатия” (“*exercise-induced arrhythmogenic cardiomyopathy*”) [21]. В 2012 г. *H. Heidbüchel et al.* опубликовали наблюдение за 46 спортсменами, интенсивно тренирующими выносливость (80% велосипедистов), которые были направлены в клинику для оценки жалоб на сердцебиение и головокружение, что позже было связано с желудочковыми аритмиями (86% имели правожелудочковое происхождение) [21]. Помимо желудочковых аритмий у большинства спортсменов отмечались глубокие отрицательные Т-волны в прекардиальных отведениях ЭКГ и наличие поздних потенциалов на усредненном сигнале ЭКГ. После наблюдения за этими спортсменами сроком 4.7 лет, 18 из 46, по-прежнему, имели нарушения ритма сердца, 9 из которых к этому времени внезапно скончались, в среднем через три года после первого обследования. Все они имели дегенеративные изменения миокарда, однако меньшей выраженности, чем при известных КМП. Авторы отметили, что только один из 46 спортсменов имел семейную историю заболевания.

По мнению *H. Heidbüchel et al.*, причина развития “индуцированной физическими упражнениями аритмогенной кардиомиопатии” – это чрезмерно высокое напряжение в правом желудочке, вызванное интенсивными нагрузками на выносливость, что со временем может привести к проаритмическому состоянию, напоминающему правую или реже – левожелудочковую кардиомиопатию [21]. Авторы отмечали после острых нагрузок увеличение натрийуретического пептида и сердечного тропонина I как отражение повреждения кардиомиоцитов, рост которых коррелировал с уменьшением фракции выброса правого желудочка. Поначалу это может проходить бессимптомно. Однако рост цитолиза и незначи-

тельная желудочковая дисфункция после отдельных тренировок, по мнению исследователей, имеет стрессорный кумулятивный эффект как повторяющаяся микротравма миокарда. В долгосрочной перспективе это может привести к дегенеративным изменениям, дисфункции правого желудочка и появлению в нем фиброзных аритмогенных субстратов.

J.E. Trivax и *P.A. McCullough* предложили для описания множественных сердечных аномалий у спортсменов — фиброза миокарда, выраженного расширения камер сердца, гипертрофии левого желудочка, предсердных и желудочковых аритмий и ВСС, связанных с тренировкой выносливости, при исключении других нозологий термин “кардиомиопатия Фидиппида” (*Phidippides cardiomyopathy*) [22] — заболевание, возникающее у интенсивно тренирующихся людей, приводящее к внезапной сердечной смерти без клинических проявлений ишемической болезни сердца, клапанных заболеваний или врожденных заболеваний сердца, таких как ГКМП [23]. Данная патология, по описанию авторов, возникает как ответ на объемную перегрузку и перенапряжение сердца при интенсивных нагрузках. Авторы связывают развитие заболевания с аритмогенным ремоделированием сердца, развитием его повреждения и миокардиального фиброза как следствие неблагоприятного воздействия интенсивных тренировок на миокард спортсменов [22]. В ответ на повторяющиеся, устойчивые повышения сердечного выброса у предрасположенных индивидуумов возникает усталостное разрушение волокон эластина, развитие гипертрофии левого желудочка, расширение предсердий, что приводит к отложению коллагена и развитию фиброза миокарда [22]. Это способствует ишемии миокарда, развитию предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца и повышению риска ВСС. Самым важным методом для диагностики этой патологии является МРТ сердца с поздним контрастным усилением с гадолинием для определения пятнистого фиброза миокарда [23–26].

Еще в 1944 г. *H. Selye* были описаны “некротизирующие кардиопатии”, в основе которых лежат стрессорные механизмы повреждения миокарда, в том числе, при мышечных нагрузках [27]. Сегодня, когда в спортивную медицину все больше внедряется использование МРТ сердца, этот тезис полностью подтверждается.

Появляется все больше литературных источников, показывающих, что фенотип миокардиального фиброза у спортсменов делится на две основные категории: неишемический и ишемический рубец. Неишемический миокардиальный фиброз (НМФ) у спортсменов, выявленный с поздним контрастным усилением при исследовании с гадолинием, отличается от такового в об-

щей популяции населения [28, 29]. Речь идет о фиброзе, не связанном с какими-либо известными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Фиброз миокарда у спортсменов выявляется преимущественно в межжелудочковой перегородке и в месте, где правый желудочек соединяется с перегородкой [28, 29].

Однако известно, что миокардиальный фиброз является важным фактором риска неблагоприятных сердечных исходов в клинике. Некоронарогенный некроз и развившийся после него фиброз могут стать причиной фатальных нарушений ритма, остановки сердца и острой сердечной недостаточности [30], в том числе, и у спортсменов [31].

При этом данное явление нельзя назвать редким. *M. Merghani et al.* выявили НМФ у 14% спортсменов-ветеранов мужского пола [32], *E. Tahir et al.* — у 17% триатлетов [33]. Систематический обзор *F.R. Van de Schoor* выявил признаки фиброза миокарда у 30 из 509 обследованных спортсменов (5.9%) [34]. НМФ был обнаружен у 12 из 102 немецких марафонцев (12%) по сравнению только с 4 из 102 сопоставимых по возрасту лиц контрольной группы неспортсменов (4%) [35]. Но при этом НМФ не был выявлен ни у одной женщины — спортсменки. Следует напомнить, что более 90% внезапно умерших спортсменов — это мужчины.

Прогностическая ценность НМФ в спортивной популяции пока не была широко изучена [28], тем не менее, уже появились исследования, в которых выявлена связь НМФ со снижением систолической функции правого желудочка при длительной нагрузке [21], а также связь НМФ левого желудочка с желудочковой тахикардией при отсутствии известных заболеваний сердца. *A. Cipriani et al.* отметили [36], что очаги фиброза в миокарде на МРТ сердца наблюдались значительно чаще у молодых спортсменов с желудочковыми аритмиями, связанными с физическими нагрузками (*exercise-induced ventricular arrhythmias*), чем у спортсменов без таковых. Стратегией выбора для лечения таких спортсменов является катетерная абляция [13].

Наибольшая вероятность фиброзных очагов на МРТ сердца отмечалась у атлетов при следующих изменениях на ЭКГ: нарушения реполяризации на ЭКГ покоя, сочетающиеся с полной блокадой правой ножки пучка Гиса или с изменением морфологии, фрагментацией комплекса *QRS* с его уширением [31, 36].

Другой возможной причиной АНС может стать снижение сократительной способности миокарда. Метаанализ, включающий 294 случая из 23 исследований, показал относительное снижение фракции выброса левого желудочка у спортсменов, тренирующих выносливость более 6 ч в день [37]. Однако острый эффект длительной

физической нагрузки отражается в большей степени на функции правого, чем левого желудочка [21].

J.E. Trivax et al. указывают на снижение функции правого желудочка, не связанного с сердечной патологией, у бессимптомных спортсменов исключительно мужского пола [22]. Это также может служить объяснением более частой ВСС у атлетов-мужчин по сравнению с женщинами.

Механизмы, приводящие к снижению сократимости сердца после тренировки, не до конца ясны. Однако в качестве одной из причин снижения систолической функции левого желудочка указывается дисфункция миокарда [38–41]. Патогенез данной дисфункции связывают со снижением чувствительности β -адренорецепторов миокарда после длительной физической нагрузки. Возможными объяснениями острого снижения сократительной функции миокарда являются повреждение сердца и увеличение окислительного стресса [42, 43]. Сердце имеет предел для поддержания увеличения сердечного выброса и с ростом стажа спортивной деятельности может отмечаться снижение его сократительной способности и повреждение миокарда. Повторные транзиторные расширения камер сердца из-за крайнего истощения могут привести к появлению очагов фиброза, становясь субстратом для желудочковых тахикардий (так называемого аритмогенного ремоделирования) и причиной внезапной аритмической смерти [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что некоторые морфологические и электрические изменения в миокарде у спортсменов связаны с интенсивными нагрузками и встречаются достоверно чаще, чем в популяции ровесников [22, 36]. В то же время, эти изменения не являются проявлением физиологического, в том числе, электрофизиологического ремоделирования сердца атлета.

Рост внезапных смертей в спорте и, особенно, выход на первое место на вскрытии спортсменов такой причины как АНС, ставит на повестку дня решение проблемы патологического спортивного сердца [7]. С ростом рекордов и интенсивности тренировок эта проблема будет возникать все чаще. Только признание существования стрессорного повреждения сердца при физических и соревновательных нагрузках позволит решить эту проблему. Тем более, что по МКБ X данная этиология ВСС представлена под кодом X57.30: *перенапряжение и лишения, место происхождения — спортивные площадки и атлетические залы, вид деятельности — во время спортивных занятий*. Тем не менее, несмотря на МКБ X, ни в одну из из-

вестных классификаций кардиомиопатий данная патология не вошла по сей день.

Безусловно, определенный вклад в аутопсия-негативную ВСС вносят каналопатии и развитие генетического скрининга спортсменов расширит наши представления об этих причинах. Однако о каналопатиях как лидирующих причинах АНС говорить пока рано.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Holst A.G., Winkel B.G., Theilade J. et al.* Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark-implications for preparticipation screening // *Heart Rhythm*. 2010. V. 7. № 10. P. 1365.
2. *Margey R., Roy A., Tobin S. et al.* Sudden cardiac death in 14- to 35-year-olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry // *Europace*. 2011. V. 13. P. 1411.
3. *Eckart R.E., Shry E.A., Burke A.P. et al.* Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. V. 58. № 12. P. 1254.
4. *Meyer L., Stubbs B., Fahrenbruch C. et al.* Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review // *Circulation*. 2012. № 126. P. 1363.
5. *Wilson M.G., Drezner J.A., Sharma S.* IOC Manual of Sports Cardiology. International Olympic Committee. John Wiley & Sons, Ltd., 2017. 511 p.
6. *Asif I.M., Harmon K.G.* Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Death: New Updates for Athletic Departments // *Sports Health*. 2017. V. 9. № 3. P. 268.
7. *Harmon K., Asif I., Maleszewski J. et al.* Incidence, etiology and comparative frequency of sudden cardiac death in NCAA athletes: a decade in review // *Circulation*. 2015. V. 132. №1. P. 10.
8. *Maron B.J., Pelliccia A.* The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death // *Circulation*. 2006. V. 114. № 15. P. 1633.
9. *Emery M.S., Kovacs R.J.* Sudden Cardiac Death in Athletes // *JACC Heart Fail.* 2018. V. 6. № 1. P. 30.
10. *Marijon E., Tafflet M., Celermajer D.S. et al.* Sports-related sudden death in the general population // *Circulation*. 2011. V. 124. № 6. P. 672.
11. *Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J. et al.* Etiology of sudden death in sports: Insights from a United Kingdom Regional Registry // *J. Am. Col. Cardiol.* 2016. V. 67. № 18. P. 2108.
12. *Finocchiaro G., Dhutia H., D'Silva A. et al.* Effect of sex and sporting discipline on LV adaptation to exercise // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017. V. 10. № 9. P. 965.
13. *Guasch E., Mont L.* Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias // *Nat. Rev. Cardiol.* 2017. V. 2. № 14. P. 88.

14. *Abdulla J., Nielsen J.R.* Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis // *Europace*. 2009. V. 11. № 9. P. 1156.
15. *Andersen K., Farahmand B., Ahlbom A. et al.* Risk of arrhythmias in 52755 long-distance cross-country skiers: a cohort study // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34. № 47. P. 3624.
16. *Herm J., Töpper A., Wutzler A. et al.* Frequency of exercise-induced ST-T-segment deviations and cardiac arrhythmias in recreational endurance athletes during a marathon race: results of the prospective observational Berlin Beat of Running study // *BMJ Open*. 2017. V. 7. № 8. P. e015798.
17. *Sorokin A.V., Araujo C.G., Zweibel S., Thompson P.D.* Atrial fibrillation in endurance-trained athletes // *Br. J. Sports. Med.* 2011. V. 45. № 3. P. 185.
18. *Aizer A., Gaziano J.M., Cook N.R., Manson J.E.* Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2009. № 103. P. 1572.
19. *Andersen K., Farahmand B., Ahlbom A. et al.* Risk of arrhythmias in 52755 long-distance cross-country skiers: a cohort study // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34. № 47. P. 3624.
20. *Baldesberger S., Bauersfeld U., Candinas R. et al.* Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29. № 1. P. 71.
21. *Heidbuchel H., Prior D.L., La Gerche A.* Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? // *Br. J. Sports Med.* 2012. V. 46. Suppl. 1. P. 44.
22. *Trivax J.E., McCullough P.A.* Phidippides cardiomyopathy: a review and case illustration // *Clin. Cardiol.* 2012. V. 35. № 2. P. 69.
23. *Androulakis E., Swoboda P.P.* The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Sports Cardiology; Current Utility and Future Perspectives // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2018. V. 20. № 10. P. 86.
24. *Mavrogeni S.I., Tsarouhas K., Spandidos D.A. et al.* Sudden cardiac death in football players: Towards a new pre-participation algorithm // *Exp. Ther. Med.* 2019. V. 17. № 2. P. 1143.
25. *Trivax J.E., McCullough P.A.* Phidippides cardiomyopathy: a review and case illustration // *Clin. Cardiol.* 2012. V. 35. № 2. P. 69.
26. *Heffernan K.S.* How healthy were the arteries of Phidippides? // *Clin. Cardiol.* 2012. V. 35. № 2. P. 65.
27. *Selye H.* Conditioning by cortisol for the production of acute massive myocardial necroses during neuromuscular exertion // *Circ. Res.* 1958. V. 6. № 2. P. 168.
28. *Eijssvogels M.H., Fernandez A.B., Thompson P.D.* Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? // *Physiol. Rev.* 2016. V. 96. № 1. P. 99.
29. *Androulakis E., Swoboda P.P.* The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Sports Cardiology; Current Utility and Future Perspectives // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2018. V. 20. № 10. P. 86.
30. *Shavit R., Glikson M., Constantini N.* Athletes heart – the more the merrier? // *Harefuah*. 2016. V. 155. № 9. P. 531.
31. *Carbone A., D'Andrea A., Riegler L. et al.* Cardiac damage in athlete's heart: When the "supernormal" heart fails! // *World J. Cardiol.* 2017. V. 9. № 6. P. 470.
32. *Mergani A., Maestrini V., Rosmini S. et al.* Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile // *Circulation*. 2017. V. 136. № 2. P. 126.
33. *Tahir E., Starekova J., Muellerleile K. et al.* Myocardial fibrosis in competitive triathletes detected by contrast-enhanced CMR correlates with exercise-induced hypertension and competition history // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017. V. 11. № 9. P. 1260.
34. *Van de Schoor F.R., Aengevaeren V.L., Hopman M.T. et al.* Myocardial fibrosis in athletes // *Mayo Clin. Proc.* 2016. V. 91. № 11. P. 1617.
35. *Breuckmann F., Mohlenkamp S., Nassenstein K. et al.* Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners // *Radiology*. 2009. V. 251. № 1. P. 50.
36. *Cipriani A., Zorzi A., Sarto P. et al.* Predictive value of exercise testing in athletes with ventricular ectopy evaluated by cardiac magnetic resonance // *Heart Rhythm*. 2019. V. 16. № 2. P. 239.
37. *Middleton N., Shave R., George K. et al.* Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis // *Med. Sci. Sports Exercise*. 2006. V. 38. № 4. P. 681.
38. *Nottin S., Menetrier A., Rupp T. et al.* Role of left ventricular untwisting in diastolic dysfunction after long duration exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 2. P. 525.
39. *Shave R., Oxborough D.* Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2012. V. 54. № 5. P. 407.
40. *Christensen D.L., Espino D., Infante-Ramírez R. et al.* Transient cardiac dysfunction but elevated cardiac and kidney biomarkers 24 h following an ultra-distance running event in Mexican Tarahumara // *Cervantes-Borunda Extrem. Physiol. Med.* 2017. V. 6. P. 3.
41. *Арутюнов Ю.А., Комаревцев В.Н., Оганнисян М.Г. и др.* Моделирование сердечно-сосудистой системы на основе новых представлений об анатомии и морфологии миокарда для исследования внезапной сердечной смерти / "Безопасный спорт-2017". Материалы конференции. СПб.: Изд-во СЗГМУ И.И. Мечникова, 2017. С. 10.
42. *Vitiello D., Boissiere J., Doucende G., Gayrard S.* Beta-Adrenergic receptors desensitization is not involved in exercise-induced cardiac fatigue: NADPH oxidase-induced oxidative stress as a new trigger // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 5. P. 1242.
43. *Le Meur Y., Hausswirth C., Natta F. et al.* A multidisciplinary approach to overreaching detection in endurance trained athletes // *J. Appl. Physiol.* 2013. V. 3. № 114. P. 411.

Autopsy-Negative Cardiac Death in Sports and its Causes**E. A. Gavrilova^{a,*}, O. A. Churganov^a, M. D. Belodedova^b**^a*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia*^b*Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia***E-mail: gavrilovaea@mail.ru*

The article devoted of analysis of recent literature sources regarding the frequency and causes of autopsy-negative cardiac death in sports. It has been shown that autopsy-negative death with a structurally normal heart, according to a large number of publications, currently ranks first in sports. The article considers such causes as non-ischemic myocardial fibrosis, impaired contractility of the ventricles of the heart, which are based on stressful damage to the myocardium, referred to by several authors as exercise-induced arrhythmogenic cardiomyopathy and Phidippides cardiomyopathy.

Keywords: sports, stress, sudden cardiac death in sports, autopsy-negative death, athletic heart.

ПОВЕРХНОСТНАЯ ЭМГ: ПРИМЕНИМОСТЬ В БИОМЕХАНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ДВИЖЕНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

© 2021 г. А. М. Котов-Смоленский¹, А. Е. Хижникова¹, А. С. Ключков^{1, *},
Н. А. Супонева¹, М. А. Пирадов¹

¹ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

*E-mail: anton.s.klochkov@gmail.com

Поступила в редакцию 16.01.2020 г.

После доработки 17.03.2020 г.

Принята к публикации 01.06.2020 г.

Поверхностная электромиография (ЭМГ) давно вошла в рутинную практику как клиницистов, так и исследователей, предоставляя простую и доступную количественную оценку функции мышечной и периферической нервной системы. Эта методика за все годы ее использования не стала универсальным методом, столкнувшись с рядом препятствий как в научной, так и в клинической практике. Однако развитие технологий, комбинированное использование совместно с другими методами, большое количество исследований, направленных на совершенствование метода, позволили поверхностной ЭМГ стать незаменимым инструментом в биомеханическом анализе движений и практической реабилитации. Подавляющее большинство современных высокотехнологичных реабилитационных и ассистивных технологий используют поверхностную ЭМГ в качестве источника обратной связи или контроллера приводов экзоскелета. В данном обзоре описываются основные его преимущества и недостатки, представлены результаты исследований, а также обсуждаются возможности реабилитационного применения.

Ключевые слова: поверхностная электромиография, анализ движений, анализ биомеханики, синергии, реабилитация, ассистивные технологии, биологическая обратная связь.

DOI: 10.31857/S0131164621020041

Объективная количественная оценка движений является ключевым условием для изучения механизмов организации движений в норме и при патологии, предоставляя уникальный материал для спортивных наук, фундаментальных исследований и клинической медицинской практики. Биомеханический анализ движений имеет большое прикладное значение как для практической медицины при составлении реабилитационных программ или оценке воздействия методик на восстановление двигательных функций, так и для биомедицинской инженерии при разработке медицинских роботов, протезов и ассистирующих устройств.

Для изучения двигательной функции в настоящее время существует достаточно широкий выбор инструментальных методик. По методу получения данных их можно разделить на 4 основных типа: 1) оптико-электронные системы (видеоанализ движений, инфракрасные сенсоры); 2) акселерометрические устройства; 3) электромагнитные системы; 4) электромиография (ЭМГ). Первые три позволяют регистрировать движения

человека, на основании чего при дальнейшей обработке строится трехмерная скелетно-мышечная модель. Методика ЭМГ, в отличие от остальных, позволяет получить данные о работе отдельных мышц и мышечных групп во время движения и достаточно редко изолировано используется при оценке биомеханики комплексных движений, но в то же время является незаменимым методом получения информации о мышечном контроле и организации движений. В современной литературе ее можно чаще встретить как составляющую комплекса оценки движений, совместно с оптико-электронными, акселерометрическими и электромагнитными системами, а также в качестве триггерного устройства для инициации движений роботизированных и ассистивных устройств.

Выделяют 3 основных типа ЭМГ: игольчатая, стимуляционная и накожная (поверхностная). Первые два используются в клинической практике для диагностики патологии периферического нейро-мышечного аппарата. Метод поверхностной (накожной) электромиографии (пЭМГ) поз-



Рис. 1. Рекомендации *SENIAM* по расположению электродов ЭМГ для регистрации активности латерального пучка двуглавой мышцы плеча (указаны анатомические ориентиры на линии, с которыми должны располагаться электроды).

воляет регистрировать электрофизиологическую активность скелетных мышц, которая при применении физико-математических алгоритмов обработки позволяет определить такие важные показатели движения, как механическая сила, работа и энергия. Однако стоит отметить, что измерение данных показателей при помощи пЭМГ имеет определенные ограничения. Прежде всего они связаны с тем, что регистрация сигналов проводится опосредованно через кожу и подкожно-жировую клетчатку, а поиск двигательной точки бывает значительно затруднен из-за близкого и послойного залегания мышц, а также индивидуальных особенностей каждого исследуемого [1].

Несмотря на определенные сложности в процессе записи и обработки данных, полученных с помощью пЭМГ, этот метод регистрации мышечной активности широко применяется в реабилитации как для диагностики и изучения движений, так и в качестве источника биологической обратной связи, робототехнике, протезировании и биоинженерии. Популярности пЭМГ способствует легкость и неинвазивность процедуры, возможность оценивать суммарную биоэлектрическую активность мышц в покое и во время различных режимов мышечного сокращения, а также при выполнении движений различной координационной сложности. Метод пЭМГ также позволяет регистрировать суммарную активность одновременно функционирующих мышц (синхронно работаю-

щих синергистов, антагонистов и агонистов) посредством отводящих электродов, располагающихся на поверхности кожи над двигательными точками мышц [2, 3].

Сигнал пЭМГ является информативно достаточно сложным, представляя собой сумму регистрируемых с кожи в проекции мышц электрических сигналов, генерируемых несколькими двигательными единицами. Зарегистрированные на поверхности кожи потенциалы действия имеют разную амплитуду, длительность, а также частоту. Анализ работ, направленных на исследование активности *m. biceps brachii*, показал довольно противоречивые результаты оценки параметров пЭМГ [4–8]. Основной причиной этому явилось отсутствие единых стандартов регистрации движений посредством пЭМГ. Все это актуализировало необходимость создания рекомендаций, которые бы регламентировали основные условия использования данной методики. Работа над такими рекомендациями велась с 1996 по 1999 гг. коллективом ученых из Голландии, Италии, Германии и Швеции [9]. В рамках проекта *SENIAM* (англ. *surface EMG for non-invasive assessment of muscles* — поверхностная ЭМГ для неинвазивной оценки мышечного аппарата) были проанализированы свыше 140 научных работ и разработаны рекомендации, являющиеся на сегодняшний день основополагающими во всех исследованиях, которые проводятся с применением метода пЭМГ [2]. Рекомендации *SENIAM* позволили стандартизировать процедуру регистрации движений с помощью пЭМГ, а также дали возможность сопоставлять результаты из разных лабораторий [10]. Согласно рекомендациям проекта *SENIAM* была определена конструкция применяемых электродов (их форма, площадь, форма поверхности, материал из которого он изготовлен), ориентация относительно мышечных волокон, положение электрода на мышце и особенности их крепления, требования к очистке кожи в месте крепления электрода. Также в рекомендациях описаны основные требования к обработке и моделированию сигналов пЭМГ (частоте, оцифровке мышечных сигналов). Помимо технических характеристик проектом *SENIAM* были определены основные мышцы туловища, нижних и верхних конечностей, которые были выбраны как наиболее информативные для исследования двигательной деятельности (рис. 1).

Проблема качества регистрации интерференционной кривой

Отдельного рассмотрения заслуживают условия, обеспечивающие качество регистрируемого ЭМГ-сигнала:

1) Степень мышечного сокращения. Величина амплитуды пЭМГ возрастает по мере увеличения

степени мышечного сокращения, так как в этот момент задействуется большее количество двигательных единиц [11].

2) Локальная мышечная утомляемость, которая выявляется на пЭМГ в виде смещения медианы частоты к нижней границе и увеличения силы сигнала [12, 13], что, вероятно, связано с синхронной активностью различных двигательных единиц и изменением электрических свойств мышечных волокон.

3) Сопротивление в зависимости от толщины кожных покровов. Увеличенная толщина тканей тела имеет особенность ослаблять высокочастотную составляющую сигнала пЭМГ. Соответственно, чем толще ткань тела, тем ниже частота и амплитуда сигнала.

4) Межэлектродное расстояние. Если расстояние между электродами увеличивается, то запись охватывает более широкую область, в результате чего записанный сигнал состоит из большего числа потенциалов действия, что снижает частоту и увеличивает амплитуду сигнала.

5) Артефакты и шумы. Свойства некоторых шумов и артефактов довольно предсказуемы, так, например, артефакты ЭКГ появляются на частоте до 60 Гц [11]. Однако несмотря на то, что артефакты ЭКГ предсказуемы их достаточно тяжело удалить из спектра пЭМГ, что в дальнейшем усложняет обработку.

6) Также немаловажное значение имеет расположение электродов относительно мышечных волокон, размер измеряемой мышцы, степень загрязнения кожи, внешние помехи и т.д. [14].

Помимо изменчивости и неустойчивости сигнала, вызванных внешними помехами, смещением электродов, потливостью кожи и утомляемостью мышц [15, 16], одной из первостепенных проблем является феномен перекрестных помех (англ. *cross-talk*), т.е. помехи, возникающие вследствие “наложения” физиологической активности других мышц, находящихся в непосредственной близости с мышцей, на которую наложены электроды. Потенциальное присутствие феномена перекрестных помех является основным недостатком пЭМГ в оценке комплексной мышечной деятельности и ограничивающим фактором при проведении биомеханического анализа движений [17].

Помимо анатомических особенностей расположения мышц и физиологии комплексных движений, причинами возникновения перекрестных помех также могут являться различия техники регистрации пЭМГ, в частности расположение электродов относительно друг друга и относительно целевой мышцы [18].

Для решения проблемы перекрестных помех могут применяться особые протоколы регистрации, призванные снизить влияние данного фено-

мена на пЭМГ-сигнал, в частности одновременная запись поверхностной и игольчатой ЭМГ с одной мышцы. При совместной регистрации отмечается преобладание регистрируемой активности при пЭМГ по сравнению с игольчатой, что может являться признаком наличия перекрестных помех, однако игольчатая ЭМГ может быть ограничена областью регистрации (возможно оценить активность отдельных мышечных пучков в непосредственной близости от иглы, но не всей мышцы в целом) [19–22]. В дальнейшем при обработке сигнала из данных пЭМГ вычитаются данные игольчатой ЭМГ, таким образом определяется количественное значение перекрестных помех, которое позволяет очистить первичный сигнал пЭМГ.

Также существует большое количество узкоспециализированных методов снижения количества перекрестных помех в сигнале, к примеру, селективное охлаждение нецелевых мышц для снижения средней частоты ЭМГ-сигнала, регистрация пЭМГ при помощи накожных электродов высокой плотности во время процедуры транскраниальной магнитной стимуляции, что позволяет уменьшить выраженность перекрестных помех, возникающих при определении вызванного моторного ответа из-за перекрытия зон иннервации мышц в коре головного мозга [23, 24].

Для специфического анализа перекрестных помех применяется кросс-корреляционный анализ (выявление коэффициента взаимной корреляции) [25]. При обработке сигнала с помощью данного метода можно оценить схожесть двух рядов данных в зависимости от смещения одного относительно другого. Удобство данного метода заключается в том, что коэффициент находится в диапазоне от 0 до 1, где 1 – это 100% сходство между сигналами, а 0 – полное различие. В пЭМГ значения коэффициента взаимной корреляции менее 0.30 характерны для сигнала без перекрестных помех.

Помимо физических способов уменьшения выраженности перекрестных помех, заключающихся в правильном выборе электродов и места их расположения согласно рекомендациям *SENIAM*, существуют математические методы, позволяющие выделить и убрать помехи из записи. Например, независимый компонентный анализ, который позволяет разделить источники сигнала на записи пЭМГ или метод, основанный на теории нечетких множеств, позволяющий выявить индивидуальную склонность испытуемого к перекрестным помехам и рассчитать доверительное значение для их исключения [1, 26].

Благодаря адаптированным методам фильтрации, а также при соблюдении надлежащего расположения электродов, перекрестные помехи могут быть уменьшены, тем не менее, возмож-

ность их присутствия должна всегда учитываться при планировании и проведении эксперимента [27–29].

Комбинированное применение пЭМГ при анализе и восстановлении движений

Применение комбинированных с пЭМГ инструментов оценки биомеханики является основным методом изучения движений человека. Анализ движения при использовании данной методики подразделяется на два вида: первый — изучение кинематической синергии (на основе данных видеонализа движений), он включает в себя определение углов, угловых скоростей, угловых ускорений в суставах, а также их взаимодействия [30, 31]; второй — изучение мышечной синергии (на основе пЭМГ), т.е. последовательности мышечной активации и расслабления при совершении движения [32, 33].

ПЭМГ является достаточно информативным методом в оценке координационных отношений различных мышечных групп [34]. Наиболее показательными являются соотношения амплитуд мышц антагонистов (так называемый коэффициент реципрокности) и мышц синергистов (коэффициент синергии). Для оценки биоэлектрической активности мышц при ее активном сокращении во время выполнения двигательной задачи сопоставляется суммарная амплитуда колебаний и механограмма мышечного сокращения. При этом ярко выражена асимметрия активности различных мышечных групп. Для анализа полученных паттернов активации используются несколько статистических методов. Метод главных компонент применялся в ряде исследований, посвященных изучению двигательных синергий кисти при выполнении захватов предметов разного размера, формы и веса [35]. Однако из-за крайне нелинейной взаимосвязи между миоэлектрической активностью и кинематикой выполняемых движений исследователи все чаще приходят к вынужденной необходимости проводить дискретный анализ мышечной активности вместо попыток декодирования кинематики продолжительного движения.

Для анализа продолжительных движений при помощи ЭМГ используется ряд методик, таких как: 1) мышечно-скелетная модель Хилла; 2) метод пространства состояний; 3) математическая модель искусственных нейронных сетей и метод опорных векторов.

Наиболее часто используемая для непрерывного анализа ЭМГ мышечно-скелетная модель Хилла, как правило, фокусируется на ограниченном количестве степеней свободы движений в суставах, так как уравнения данной модели являются

нелинейными и присутствует большое количество неизвестных параметров для каждой мышцы.

Модели пространства состояний использовались для оценки кинематики скелетных мышц плеча и предплечья с акцентированием нестабильности сигнала ЭМГ и эволюции его качества (обусловленной утомляемостью мышц, потом и т.д.). *P.K. Artemiadis* и *K.J. Kyriakopoulos* [36] предложили методику картирования миоэлектрической активности при движениях руки, в основе которой лежало не извлечение отдельных миоэлектрических сигналов, а регистрация корреляций нескольких сигналов. Это позволило снизить количество переменных без потери данных, а также получить методику управления роботом на основе непрерывной регистрации сигналов поверхностной ЭМГ.

Метод искусственных нейронных сетей использовался *R.J. Smith et al.* при оценке непрерывного движения пальцев [37], а также для оценки содружественных изометрических усилий 10 мышц сгибателей и разгибателей плечевого и локтевого суставов.

При анализе ходьбы сигналы пЭМГ используются с целью описания связи между активацией мышечного аппарата и особенностями движений суставов. В настоящее время одним из наиболее интересных направлений исследования походки здоровых людей является изучение совместного сокращения мышц агонистов и антагонистов. Несмотря на то, что данный феномен был обнаружен еще в 80-х гг. прошлого века, он остается до конца неизученным. Так, варьирование совместного сокращения мышц в зависимости от фазы шага было показано еще в 1985 г. [38]. Однако значительно позже была показана зависимость данного феномена при ходьбе от возраста и скорости ходьбы здорового человека [39]. В исследовании *J.R. Franz et al.* в 2013 г. данный факт был подтвержден, кроме того было определено, что возрастные различия сохраняются при различных видах ходьбы (в гору, с горы и по прямой) [40]. Для более достоверной оценки пЭМГ при ходьбе была разработана методика статистического анализа походки (*statistical gait analysis — SGA*). Этот способ обработки сигнала позволяет получить усредненные данные мышечной активации, мышечных усилий, фаз шага и других параметров во время различных видов ходьбы. Однако данная методика обладает существенным недостатком, так как для реализации данного подхода необходима длительная запись процесса ходьбы, что ограничивает применение методики у пациентов [41].

Использование пЭМГ в качестве рутинного инструмента исследований функций руки после инсульта, в отличие от ноги, осложнено тем, что в

функциональном плане рука является гораздо более сложным органом для изучения [42].

Отсутствие единого стереотипного циклического движения, сложность скелетно-мышечной системы, индивидуальные особенности расположения двигательной точки мышцы, а также нелинейная взаимосвязь между миоэлектрической активностью и совершаемым движением, затрудняет использование ЭМГ для исследования движения, в котором задействовано большое количество мышц и суставов. Однако применение интерференционной (поверхностной) ЭМГ может быть использовано для оценки координационных отношений различных мышечных групп, наиболее информативны показатели соотношения амплитуд мышц антагонистов (коэффициент реципрокности) и синергистов (коэффициент синергии). Для оценки биоэлектрической активности мышц при ее сокращении во время выполнения двигательной парадигмы (задачи) применяется сопоставление суммарной амплитуды колебаний с механограммой мышечного сокращения. При этом хорошо выявляется асимметрия активности различных мышечных групп [34].

Кроме того, пЭМГ показала себя незаменимым методом для отслеживания степени мышечного напряжения в тех случаях, когда оно нежелательно.

Как известно двигательные нарушения руки после инсульта зачастую сопровождаются развитием нежелательных патологических двигательных компенсаций со стороны непораженных мышц руки и туловища [43, 44], которые могут быть устранены или снижены за счет ограничения подвижности туловища пациентов посредством использования специальных ремней или жгутов, что приводит к улучшению восстановления двигательной функции руки. Детальное рассмотрение особенностей двигательной терапии, основанной на ограничении движений, показало, что своевременное, а еще лучше раннее выявление патологических компенсаций туловища может создать предпосылки наиболее продуктивного двигательного обучения в будущем [45–47].

Для выявления подобных двигательных компенсаций успешно применяется пЭМГ, которая показала себя более точной, чем носимые инерционные датчики, а также технологии видео захвата движений [44]. Точность метода пЭМГ заключается в особенности крепления (неподвижности) электродов непосредственно на участки целевых мышц, участвующих в движениях и обуславливающих компенсацию, позволяя выявить ее наиболее достоверно. Опираясь на более точные показатели наличия двигательных компенсаций, приоритет выбора накожной миографии предоставляет исследователям возможность улучшить процесс сбора данных, однако совместное

использование пЭМГ с технологиями видео захвата движений или носимыми инерционными датчиками может позволить получить более информативную картину. При этом самостоятельно пЭМГ может служить как источник биологической обратной связи для пациентов в процессе возникновения патологических компенсаций и их сознательного контроля и подавления во время двигательных тренировок верхней конечности.

Возможности пЭМГ для практической реабилитации

Использование пЭМГ в качестве диагностического инструмента часто позволяло выявить особенности сокращения или расслабления мышц, послуживших впоследствии обоснованием терапевтических методик и подходов, многие из которых реализовывались с применением биологической обратной связи (БОС) по ЭМГ.

Так, например, в работе *J. Romkes et al.* [48] проводилась оценка изменчивости походки от воздействия обуви племени Масаи по отношению к обычной обуви. Как известно, обувь достаточно сильно влияет на стереотип ходьбы. Одним из ярких примеров является ношение обуви на каблуке, увеличение высоты каблука связано с уменьшением амплитуды пика пЭМГ с большеберцовой и латеральной головки икроножной мышцы, при этом ношение обуви с отрицательным каблуком имеет противоположный эффект (увеличивается амплитуда и длительность сигнала пЭМГ с данных мышц) [49]. Обувь Масаи имеет главную отличительную черту — изогнутую подошву, причем выпуклая часть изгиба направлена наружу, что обеспечивает плавный перекаат стопы во время ходьбы. Исследование двенадцати здоровых добровольцев, обучавшихся ходьбе в обуви Масаи, показало, что ношение такой обуви имеет прямое воздействие на изменчивость походки. Визуально испытуемые шли медленнее и с более короткими шагами, паттерн движения показал значительные увеличение угла тыльного сгибания стопы с кинематическими изменениями. Посредством пЭМГ было зафиксировано увеличение активности *m. tibialis anterior* и *m. gastrocnemius*, их совместное сокращение могло благоприятно влиять на увеличение стабильности голеностопного сустава, таким образом, авторы предположили, что обувь Масаи имеет благоприятное воздействие на изменение походки, и использование данного метода имеет определенный потенциал в физической терапии для укрепления мышц ног.

Наиболее широкое распространение в практической реабилитации пЭМГ получила, в первую очередь, как относительно простой и точный источник БОС, который позволяет измерять развиваемое мышцами напряжение и трансформирует

информацию в легко понятную визуальную или звуковую обратную связь [11]. Это позволяет пациентам улучшить сознательный мышечный контроль во время выполняемых упражнений и создает объективное взаимодействие между пациентом и сигналом пЭМГ, побуждая его к активному участию в реабилитационном процессе.

Одна из методик реабилитации с помощью БОС по ЭМГ появилась благодаря использованию пЭМГ в качестве диагностического метода, когда впервые был обнаружен феномен сгибания—расслабления, при котором поясничные мышцы полностью расслабляются при максимальном произвольном сгибании туловища. В настоящее время во многих исследованиях было обнаружено, что этот паттерн можно измерить с помощью пЭМГ у большинства здоровых субъектов, но он часто отсутствует у пациентов с хронической болью в поясничной области. Позже были предприняты попытки активно модифицировать аномальное расслабление у пациентов с болью в спине. Был описан протокол тренировок с биологической обратной связью по пЭМГ-стимулированному растяжению, который учит пациентов, как расслабиться в положении максимального произвольного сгибания и достичь расслабления поясничной мышцы [50]. Несмотря на общепринятое предположение о том, что напряжение мышц может вызывать усиление боли, большинство исследований не обнаружили существенной связи между уровнями пЭМГ-сигнала в статическом положении и субъективными сообщениями о боли. При сравнении пациентов с болью в пояснице и контрольной группы (без боли и заболеваний позвоночника) в различных статических позах результаты были неоднозначными: в некоторых исследованиях сообщалось о значительных различиях, а в других — нет [51]. Тем не менее, было установлено, что тренировка с БОС по ЭМГ поясничных мышц в статических позах связана со значительным улучшением когнитивных и поведенческих показателей пациентов с хронической болью в поясничной области.

Подобный пример использования пЭМГ далеко не единственный и в клинической практике распространены методы использования БОС по ЭМГ для лечения головных болей напряжения, фибромиалгии, а также укрепления мышц тазового дна [52–55].

В исключительно двигательной реабилитации БОС по ЭМГ чаще использует улучшение мышечного контроля в качестве основной цели.

При тренировке функции руки БОС по ЭМГ является особенно ценным методом у пациентов с нарушениями чувствительности и выраженным снижением объема активных движений, благодаря возможности регистрации минимальных произвольных усилий пациента [56, 57]. Данная функ-

ция впоследствии была успешно принята разработчиками роботизированных тренажеров, в которых ЭМГ используется как триггер или контроллер роботизированного устройства [58–61].

При тренировке такого автоматизированного и циклического двигательного акта как ходьба у пациентов после инсульта, с учетом развивающихся вследствие пареза и спастичности локомоторных постинсультных синкинезий, БОС по ЭМГ стал подходящим решением для восстановления коркового контроля. Несмотря на разрозненные данные многих исследований, мета-анализ эффективности БОС по ЭМГ при восстановлении локомоции после инсульта показал эффективность при увеличении мышечной силы ног, но в то же время лишь отдельные исследования показали увеличение качества ходьбы [62]. Использование БОС по ЭМГ для тренировки ходьбы применяется также и в детской реабилитации, преимущественно у детей с ДЦП. Опубликованный в 2016 г. *N.G. Moreau et al.* мета-анализ показал, что ЭМГ-тренировка с биологической обратной связью, направленная на улучшение произвольных движений голеностопного сустава способствует увеличению скорости ходьбы в индивидуальных исследованиях хорошего качества [63]. Отсутствие достаточной доказательной базы может быть обусловлено большой разнородностью применяемых методов, а также различием целевых мышечных групп для тренировки и сложностью интерпретации пациентом интерактивной обратной связи от нескольких мышечных групп. Однако наиболее распространенным проявлением нарушения походки у неврологических пациентов является слабость мышц разгибателей голеностопного сустава. Недостаток активного тыльного сгибания стопы часто является причиной развития патологических компенсаторных стратегий локомоции и значительно снижает качество и скорость ходьбы. Эта категория пациентов очень хорошо подходит для проведения ЭМГ-тренировок и проведенные исследования это подтверждают. Так в своем мета-анализе *J.D. Moreland et al.* выявили, что биологическая обратная связь по ЭМГ превосходит по эффективности традиционные тренировки для улучшения силы мышц голеностопного сустава [64].

При выполнении упражнений или диагностике, особое внимание уделяется уровню покоя мышцы. Повышенный уровень покоя может указывать на более высокий мышечный тонус, который в большинстве случаев приводит к усталости или появлению болезненных ощущений. В таком случае пациент будет нуждаться в обучении мышечному расслаблению, для чего хорошим подспорьем будет использование пЭМГ в качестве источника БОС, что будет способствовать улучшению субъективных кинестетических ощу-

ний и осознанию процессов мышечного напряжения и релаксации.

Одним из основных средств в реабилитации неврологических больных является выполнение специально адаптированных физических упражнений. Хорошо известно, что грамотно организованные занятия по лечебной физической культуре помогают пациентам восстанавливать не только отдельные движения, но и заново осваивать сложные моторные акты, в основе которых могут лежать бытовые и профессиональные двигательные навыки.

Помимо восстановительных процессов, чрезмерное выполнение физических упражнений может сопровождаться процессами мышечного утомления. В свою очередь мышечная усталость, вызванная физической активностью, может внести рассогласованность в работу двигательного координационного характера, например, влияя на остроту проприоцептивного чувства. *C.M. Sadler et al.*, используя пЭМГ как индикатор усталости мышечной ткани выявили, что локальное утомление мышц плеча правой руки влияет на остроту проприоцептивного чувства не только в конечности, где вызывались процессы утомления, но и в контралатеральной конечности [65]. Это явление позволило заключить, что последствия мышечного утомления вносят рассогласованность в пространственную координацию не только на периферическом уровне, но и на центральном, представляя собой довольно интересную тему в области моторного контроля.

В исследовании на здоровых людях [66] также было показано, что утомление (около 20%) мышц запястья и кисти после физических упражнений может привести к практически 200% дефициту ощущений положения запястья в пространстве, как минимум в течение 5 мин. При этом стоит отметить, что последствия применения различных протоколов (например, максимальные/субмаксимальные мышечные усилия), требуют разных временных отрезков для восстановления остроты проприоцептивного чувства. Так, например, вызванная мышечная усталость посредством однократных максимальных усилий может снижать пространственные ощущения (до полного их восстановления) примерно на 30 с, а при большом количестве повторений субмаксимальных усилий, снижение остроты пространственной координации может наблюдаться до 25 мин [65].

Двигательная тренировка для восстановления функций верхней конечности является неотъемлемой частью процесса реабилитации пациентов, перенесших инсульт, а выполнение высокоинтенсивных повторяющихся целенаправленных двигательных тренировок является одним из наиболее эффективных методов постинсультной реабилитации [67]. Выполнение высокоинтенсив-

ных упражнений и их воздействие, в том числе мышечное утомление и его последствия, к сожалению, не всегда могут быть объективно оценены самим пациентом, что может создать определенные проблемы в реализации реабилитационного потенциала. Если в процессе двигательных тренировок у здоровых, для идентификации нежелательного мышечного утомления, могут использоваться более простые инструменты, например ручной динамометр или субъективная оценка мышечной усталости по шкале Борга (*Borg Rating of Perceived Exertion*) [66], то у пациентов, перенесших инсульт, могут возникнуть определенные трудности с использованием подобных инструментов главным образом за счет выраженности пареза в кисти и пальцах при использовании динамометра или же сниженной чувствительности в пораженной конечности для адекватной субъективной оценке по шкале Борга.

Невозможность использования в частных случаях ручного динамометра или схожих инструментов оценки мышечной усталости, а также неточность субъективных ощущений больных делают пЭМГ ценным инструментом в руках реабилитолога. В работе по оценке методов целенаправленной двигательной и роботизированной тренировки [68] целью являлось исследование уровня мышечной активности и утомляемости у пациентов, перенесших инсульт при сравнении воздействия моторных тренировок разного типа. Помимо субъективных ощущений, в качестве инструментальной оценки использовалась пЭМГ. В рамках самоконтроля добровольцам предлагалось оценить степень возникающей боли и степени физической нагрузки в процессе тренировки. Добровольцы группы, занимающейся по методу целенаправленной двигательной тренировки после занятий сообщили о значительной степени проявления боли, однако добровольцы обеих групп не сообщили об увеличении степени ощущения физической нагрузки, в то время как пЭМГ зарегистрировала утомление *m. serratus anterior*, верхних пучков *m. trapezius* (в группе целенаправленной моторной тренировки), а также *m. triceps* (в обеих группах).

На основе этих данных можно сделать заключение, что невозможность субъективной оценки пациентом состояния мышечного аппарата, в процессе высокоинтенсивных моторных тренировок не всегда может приводить к ожидаемым реабилитационным исходам. Сама же пЭМГ может использоваться в качестве инструмента оценки толерантности к физическим нагрузкам каждого отдельно взятого пациента, позволяя индивидуализировать процесс реабилитации в зависимости от конкретных возможностей пациента.

Использование пЭМГ для определения тактики тренировок на основе показателей мышечной



Рис. 2. Роботизированный тренажер *MIT-Manus* (США), управляемый сигналом пЭМГ.

усталости применимо не только в отношении двигательной активности.

W.P. Sze et al. было проведено исследование, в котором одной из главных целей было определение степени утомления целевых мышц в процессе выполнения упражнений, направленных на восстановление функции глотания. Авторам с помощью пЭМГ удалось выявить, какое из упражнений оказывает большее влияние на мышцы, участвующие в акте глотания и соответственно, заключить, что его выполнение, в сравнении с другим, сможет ускорить процесс восстановления [69]. Подобное использование пЭМГ и результаты, полученные в рамках исследовательской деятельности, в дальнейшем могут помочь специалистам в создании клинических рекомендаций, которые позволят рационально строить процесс реабилитации и интенсифицировать его.

В последнее десятилетие пЭМГ получает все большее распространение в области ассистивных технологий, где не столь принципиальны некоторые недостатки метода, ограничивающие его применение в реабилитации и фундаментальных исследованиях, и заслуженно является “золотым стандартом” в качестве контроллера бионических протезов.

В управлении экзоскелетами, как правило, используется один из следующих подходов [14]:

1) Использование в качестве триггера по принципу “включения–выключения” (используется только у активных экзоскелетов или роботов), смысл их работы предполагает выполнение движения с постоянной скоростью в одном направлении [2, 70, 71]. Примером такого устройства является роботизированный экзоскелет *MIT-Manus* (США) (рис. 2), в нем отсутствует связь между интенсивностью сигнала пЭМГ и мощностью вспомогательного усилия реализующегося роботом [70, 72]. Однако данный метод имеет и ряд недостатков, главный из них — отсутствие возможно-

сти управлять более сложными движениями в режиме реального времени [73].

2) Использование модели пропорционального миоэлектрического контроля, которая подразумевает постоянный анализ сигналов пЭМГ в режиме реального времени, дает возможность управлять активными экзоскелетами более эффективно, в особенности для верхних конечностей [73–79]. Определение предполагаемого смещения конечности регистрируется посредством датчиков обратной связи. Обратная связь может базироваться на информации, получаемой от потенциометров или гониометрических датчиков (измеряющих угол), а сигнал пЭМГ используется для вычисления коррекции смещения в суставе [2, 60, 68]. В основе работы подобных устройств лежит специальный блок сбора и анализа данных пЭМГ, он позволяет не только получать данные в режиме реального времени, но и передавать на компьютер уже чистый и выпрямленный сигнал пЭМГ [80]. Последующая обработка сигналов для передачи их на роботизированное устройство осуществляется уже на компьютере, при этом используются математические алгоритмы, преобразующие сигнал от нескольких мышц в образ движения, который в свою очередь уже передается на манипулятор. За обеспечение воспроизведения необходимого движения манипулятором отвечает классификатор. Именно на этом этапе при воспроизведении сложного движения (например — ричинг) возникают наибольшие трудности работы в режиме реального времени. К самым частым проблемам относятся: не распознавание команды мышц, невозможность исполнения команды экзоскелетом, нестабильность результата классификации и необходимость обучения классификатора перед началом реабилитационных мероприятий. Однако все эти проблемы в настоящее время решаются посредством применения нейронных сетей, позволяющих идентифицировать планируемое движение по сигналу пЭМГ, и в последних исследованиях точность воспроизведения задачи экзоскелетом достигает 90–94% [80, 81]. Использование методики с анализом пЭМГ в режиме реального времени являются наиболее удобными для реабилитации пациентов с центральными парезами, так как позволяют обеспечить непрерывный контроль движения и, на основе записанного образа, обеспечить его воспроизводимость.

3) Другой подход подразумевает прямой силовой контроль внешнего устройства, т.е. сигналы пЭМГ конвертируются в силу, которая воздействует на конечность, сравниваясь со значениями силы, регистрируемой силовым датчиком, прикрепленным к конечности. Разница между этими силами транслируется на блок управления приводных устройств [2, 82]. Методика прямой конверсии полученного пЭМГ сигнала в мышечную

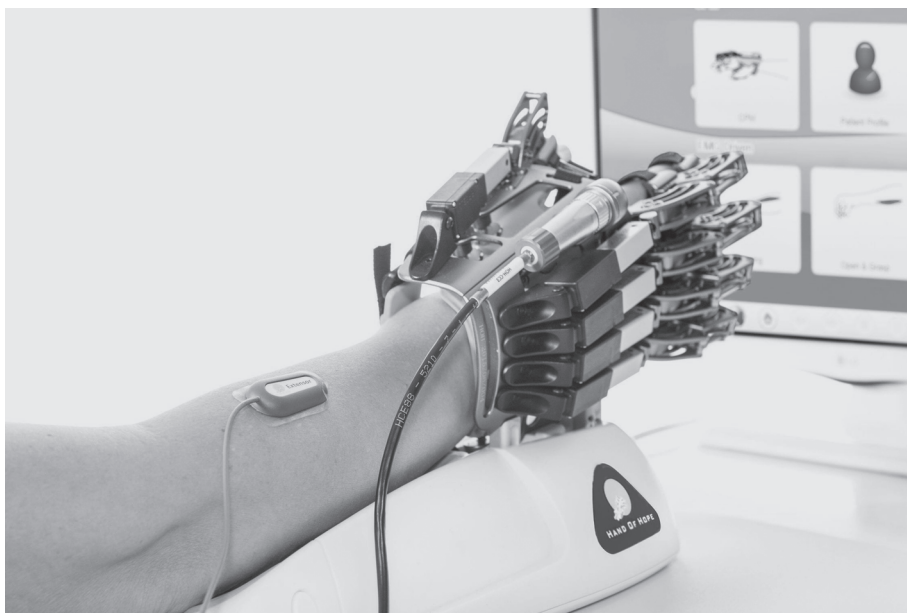


Рис. 3. Экзоскелет кисти (*Hand Of Hope*, США) с отдельными двигателями для пальцев, управляемый сигналом пЭМГ.

силу использовалась для управления экзоскелетом кисти с 16 степенями свободы (по 4 для четырех пальцев) [14]. Следует отметить, что несмотря на такую сложную на вид конструкцию экзоскелета, пациент управляет лишь двумя движениями (сгибание и разгибание пальцев), а управление экзоскелетом осуществляется за счет одного привода. Существуют и коммерческие версии экзоскелетов кисти с отдельными приводами для каждого пальца и управлением посредством ЭМГ (рис. 3).

Так же, как и в реабилитации, при клиническом анализе движений, сочетанное применение инструментов исследования кинематики и пЭМГ позволяет получить более точную картину о структуре, контроле и эффективности движения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом растущего количества пациентов, нуждающихся в реабилитации, а также некоторого переизбытка технологических и методологических решений, в последние годы особое внимание уделяется созданию алгоритмов маршрутизации пациентов для выбора наиболее эффективной технологии и объективной оценке промежуточных результатов реабилитации. В решении подобных задач оправдано сочетанное применение инструментов исследования кинематики и пЭМГ, что позволяет получить более точную картину о структуре, контроле и эффективности движения, на основе чего может быть скорректирована индивидуальная программа тренировок и разработаны новые подходы. Публикации большинства

крупных исследований и мета-анализов, посвященных эффективности БОС по ЭМГ как изолированного метода тренировки, приходится на 1980–1990-е гг. В последующие годы, следует отметить, что развитие роботизированных реабилитационных систем, снабженных высокочувствительными сенсорами, которые позволяют отслеживать с высокой точностью произвольные движения, вытесняет пЭМГ как метод тренировки. Тем не менее, как это часто происходит с техническими методиками реабилитации, БОС по ЭМГ получила второе рождение, будучи интегрируемой в роботизированные комплексы как дополнительная модальность БОС или триггер управления. Опыт применения БОС по ЭМГ в реабилитации неврологических заболеваний обладает несколько противоречивой доказательной базой. Согласно мета-анализам, эффект использования БОС по ЭМГ для восстановления объема активных и целенаправленных движений после инсульта и периферических парезов не превосходит таковой при применении традиционных реабилитационных методов [59, 67, 68]. Однако в случаях, когда целью реабилитации является обучение точному мышечному контролю при активности с низким уровнем кинестетической обратной связи, например, при дисфагии, обучении точному схвату или поддержанию равновесия за счет движений голеностопного сустава, БОС по ЭМГ является крайне полезным и эффективным инструментом [67, 69–71]. Поверхностная ЭМГ, благодаря простоте в рутинном применении и легкости интеграции с современным роботизированным и компьютерным оборудо-

дованием, является крайне важным и ценным компонентом высокотехнологичной реабилитации. Некоторые элементы субъективности, которые не имеют принципиального значения в практическом применении, все же несколько ограничивают использование метода для полноценного объективного анализа движений на периферическом уровне. Тем не менее, метод пЭМГ является очень ценным и достаточно информативным инструментом в биомеханическом анализе движений, будучи синхронизированным с методиками видеорегистрации и захвата движений. Невзирая на трудности в процессе получения и обработки сигнала, дальнейшие исследования по борьбе с феноменом перекрестных помех могут открыть новое, принципиально значимое понимание применения данного метода в двигательной оценке. Практическое применение пЭМГ способствует улучшению классических подходов, проверенных временем, открывает ряд возможностей в вопросе изучения управления экоскелетами, а также играет одну из ключевых ролей в оценке качества реабилитационных программ и мышечной диагностике.

Финансирование работы. Исследование было выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ Научного центра неврологии (Москва).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Disselhorst-Klug C., Schmitz-Rode T., Rau G. Surface electromyography and muscle force: Limits in sEMG-force relationship and new approaches for applications // *Clinical Biomechanics*. 2009. V. 24. № 3. P. 225.
2. Rukina N.N., Kuznetsov A.N., Borzjakov V.V. et al. [Surface electromyography: Its role and potential in the development of exoskeleton (review)] // *Sovrem. Tehnol. v Med.* 2016. V. 8. № 2. P. 109.
3. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. Л.: Наука, 1990. 232 с.
4. Chaffin D.B. Surface electromyography frequency analysis as a diagnostic tool // *J. Occup. Med.* 1969. V. 11. № 3. P. 109.
5. Hagberg M., Ericson B.E. Myoelectric power spectrum dependence on muscular contraction level of elbow flexors // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1982. V. 48. № 2. P. 147.
6. Muro M., Nagata A., Murakami K., Moritani T. EMG power spectral analysis of neuro-muscular disorder patients during isometric and isotonic contractions // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1982. V. 61. № 5. P. 99.
7. Rainoldi A., Galardi G., Maderna L. et al. Repeatability of surface EMG variables during voluntary isometric contractions of the biceps brachii muscle // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 1999. V. 9. № 2. P. 105.
8. Farina D., Fosciand M., Merletti R. Motor unit recruitment strategies investigated by surface EMG variables // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. № 1. P. 235.
9. Hermens H., Freriks B., Merletti R. et al. SENIAM / Eur. Recomm. Surf. Electromyogr. results SENIAM Proj. Roessingh Res. Dev. b.v. 1999. P. 4.
10. Hermens H.J., Freriks B., Disselhorst-Klug C., Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2000. V. 10. № 5. P. 361.
11. Cram J.R., Kasman G.S., Holtz J. Introduction to surface electromyography. Gaithersburg, Md.: Aspen Publishers, 1998. 408 p.
12. Basmajian J., De Luca C.J. Description and Analysis of the EMG Signal / *Muscles alive: their functions revealed by electromyography*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985. P. 561.
13. Pah N., Kumar D.K. Classification of electromyograph for localised muscle fatigue using neural networks / ANZIS 2001 – Proceedings of the 7th Australian and New Zealand Intelligent Information Systems Conference, 2001. P. 271.
14. Fleischer C., Wege A., Kondak K., Hommel G. Application of EMG signals for controlling exoskeleton robots // *Biomed. Tech.* 2006. V. 51. № 5–6. P. 314.
15. Merletti R., Avenaggiato M., Botter A. et al. Advances in surface EMG: recent progress in detection and processing techniques // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2010. V. 38. № 4. P. 305.
16. Chowdhury R.H., Reaz M.B., Ali M.A. et al. Surface electromyography signal processing and classification techniques // *Sensors (Switzerland)*. 2013. V. 13. № 9. P. 12431.
17. Kellis E. Quantification of Quadriceps and Hamstring Antagonist Activity // *Sport. Med.* 1998. V. 25. № 1. P. 37.
18. Holtermann A., Roeleveld K., Karlsson J.S. Inhomogeneities in muscle activation reveal motor unit recruitment // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2005. V. 15. № 2. P. 131.
19. Byrne C.A., Lyons G.M., Donnelly A.E. et al. Rectus femoris surface myoelectric signal cross-talk during static contractions // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2005. V. 15. № 6. P. 564.
20. Ginn K.A., Halaki M. Do surface electrode recordings validly represent latissimus dorsi activation patterns during shoulder tasks? // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2015. V. 25. № 1. P. 8.
21. Barr K.M., Miller A.L., Chapin K.B. Surface electromyography does not accurately reflect rectus femoris activity during gait: Impact of speed and crouch on vasti-to-rectus crosstalk // *Gait Posture*. 2010. V. 32. № 3. P. 363.
22. Nene A., Byrne C., Hermens H. Is rectus femoris really a part of quadriceps? // *Gait Posture*. 2004. V. 20. № 1. P. 1.
23. Gallina A., Peters S., Neva J.L. et al. Selectivity of conventional electrodes for recording motor evoked potentials: An investigation with high-density surface electromyography // *Muscle Nerve*. 2017. V. 55. № 6. P. 828.
24. Jiroumaru T., Kurihara T., Isaka T. Establishment of a recording method for surface electromyography in the

- iliopsoas muscle // J. Electromyogr. Kinesiol. 2014. V. 24. № 4. P. 445.
25. Lowery M.M., Stoykov N.S., Kuiken T.A. A simulation study to examine the use of cross-correlation as an estimate of surface EMG cross talk // J. Appl. Physiol. 2003. V. 94. № 4. P. 1324.
 26. Naik G.R., Yina Guo, Hung Nguyen. A new approach to improve the quality of biosensor signals using Fast Independent Component Analysis: Feasibility study using EMG recordings / 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2013. P. 1927.
 27. Dimitrova N.A., Dimitrov G.V., Nikitin O.A. Neither high-pass filtering nor mathematical differentiation of the EMG signals can considerably reduce cross-talk // J. Electromyogr. Kinesiol. 2002. V. 12. № 4. P. 235.
 28. Merletti R., Parker P. Electromyography: physiology, engineering, and noninvasive applications. Wiley-IEEE Press, 2004. 520 p.
 29. Hug F. Can muscle coordination be precisely studied by surface electromyography? // J. Electromyogr. Kinesiol. 2011. V. 21. № 1. P. 1.
 30. Gabiccini M., Stillfried G., Marino H., Bianchi M. A data-driven kinematic model of the human hand with soft-tissue artifact compensation mechanism for grasp synergy analysis / IEEE International Conference on Intelligent Robots and Systems. 2013. P. 3738.
 31. Tessitore G., Sinigaglia C., Prevede R. Hierarchical and multiple hand action representation using temporal postural synergies // Exp. Brain Res. 2013. V. 225. № 1. P. 11.
 32. D'Avella A., Saltiel P., Bizzi E. Combinations of muscle synergies in the construction of a natural motor behavior // Nat. Neurosci. 2003. V. 6. № 3. P. 300.
 33. Weiss E.J., Flanders M. Muscular and postural synergies of the human hand // J. Neurophysiol. 2004. V. 92. № 1. P. 523.
 34. Клочков А.С., Хиженникова А.Е., Назарова М.А., Черникова Л.А. Патологические синергии в руке у пациентов с постинсультными гемипарезами // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2017. Т. 67. № 3. С. 273.
 35. Klein Breteler M.D., Simura K.J., Flanders M. Timing of muscle activation in a hand movement sequence // Cereb. Cortex. 2007. V. 17. № 4. P. 803.
 36. Artemiadis P.K., Kyriakopoulos K.J. Teleoperation of a robot manipulator using EMG signals and a position tracker / 2005 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, IROS, 2005. P. 3480.
 37. Smith R.J., Tenore F., Huberdeau D. et al. Continuous decoding of finger position from surface EMG signals for the control of powered prostheses / Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS'08 – "Personalized Healthcare through Technology", 2008. P. 197.
 38. Falconer K. Quantitative assessment of co-contraction at the ankle joint in walking // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 1985. V. 25. № 2–3. P. 135.
 39. Hortobágyi T., Solnik S., Gruber A. et al. Interaction between age and gait velocity in the amplitude and timing of antagonist muscle coactivation // Gait Posture. 2009. V. 29. № 4. P. 558.
 40. Franz J.R., Kram R. How does age affect leg muscle activity/coactivity during uphill and downhill walking? // Gait Posture. 2013. V. 37. № 3. P. 378.
 41. Sutherland D.H. The evolution of clinical gait analysis part I: kinesiological EMG // Gait Posture. 2001. V. 14. № 1. P. 61.
 42. Kim J.H. The effects of training using EMG biofeedback on stroke patients upper extremity functions // J. Phys. Ther. Sci. Society of Physical Therapy Science (Rigaku Ryoho Kagakugakkai). 2017. V. 29. № 6. P. 1085.
 43. Cirstea M.C., Levin M.F. Compensatory strategies for reaching in stroke // Brain. 2000. V. 123. № 5. P. 940.
 44. Ma K., Chen Y., Zhang X. et al. sEMG-Based Trunk Compensation Detection in Rehabilitation Training // Front. Neurosci. Front. Media S.A. 2019. V. 13. P. 1250.
 45. Wee S.K., Hughes A.M., Warner M., Burridge J.H. Trunk restraint to promote upper extremity recovery in stroke patients: A systematic review and meta-analysis // Neurorehabil. Neural Repair. SAGE Publications Inc. 2014. V. 28. № 7. P. 660.
 46. Pain L.M., Baker R., Richardson D., Agur A.M.R. Effect of trunk-restraint training on function and compensatory trunk, shoulder and elbow patterns during post-stroke reach: A systematic review // Disabil. Rehabil. Informa Healthcare. 2015. V. 37. № 7. P. 553.
 47. Greisberger A., Aviv H., Garbade S.F., Diermayr G. Clinical relevance of the effects of reach-to-grasp training using trunk restraint in individuals with hemiparesis poststroke: A systematic review // J. Rehabil. Med. 2016. V. 48. № 5. P. 405.
 48. Romkes J., Rudmann C., Brunner R. Changes in gait and EMG when walking with the Masai Barefoot Technique // Clin. Biomech. 2006. V. 2. № 1. P. 75.
 49. Murley G.S., Landorf K.B., Menz H.B., Bird A.R. Effect of foot posture, foot orthoses and footwear on lower limb muscle activity during walking and running: A systematic review // Gait Posture. 2009. V. 29. № 2. P. 172.
 50. Neblett R., Mayer T.G., Brede E., Gatchel R.J. Correcting abnormal flexion-relaxation in chronic lumbar pain: Responsiveness to a new biofeedback training protocol // Clin. J. Pain. NIH Public Access. 2010. V. 26. № 5. P. 403.
 51. Geisser M.E., Ranavaya M., Haig A.J. et al. A meta-analytic review of surface electromyography among persons with low back pain and normal, healthy controls // J. Pain. 2005. V. 6. № 11. P. 711.
 52. Narayanan S.P., Bharucha A.E. A Practical Guide to Biofeedback Therapy for Pelvic Floor Disorders // Curr. Gastroenterol. Rep. 2019. V. 21. № 5. P. 21.
 53. Criado L., de La Fuente A., Heredia M. et al. Electromyographic biofeedback training for reducing muscle pain and tension on masseter and temporal muscles: A pilot study // J. Clin. Exp. Dent. 2016. V. 8. № 5. P. e571.
 54. Mur E., Drexler A., Gruber J. et al. Electromyography biofeedback therapy in fibromyalgia // Wien. Med. Wochenschr. 1999. V. 149. № 19–20. P. 561.

55. Kolbe L., Eberhardt T., Leinberger B., Hinterberger T. [Effectiveness of Biofeedback for Primary Headache - A Randomized Controlled Study] // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 2020. V. 70. № 7. P. 300.
56. Штарк М.Б. Биоуправление: исследовательская и практическая составляющие // *Бюл. СО РАМН.* 2004. № 3. С. 8.
57. Черникова Л.А., Иоффе М.Е., Бушенева С.Н. и др. Электромиографическое биоуправление и функциональная магнитно-резонансная томография в постинсультной реабилитации (на примере обучения точностному схвату) // *Бюллетень сибирской медицины.* 2010. Т. 9. № 2. С. 12.
58. Aprile I., Germanotta M., Cruciani A. et al. Upper Limb Robotic Rehabilitation after Stroke: A Multicenter, Randomized Clinical Trial // *J. Neurol. Phys. Ther.* 2020. V. 44. № 1. P. 3.
59. Bong J.H., Jung S., Park N. et al. Development of a Novel Robotic Rehabilitation System With Muscle-to-Muscle Interface // *Front. Neurorobot.* 2020. V. 14. P. 3.
60. Kim G.J., Taub M., Creelman C. et al. Feasibility of an electromyography-triggered hand robot for people after chronic stroke // *Am. J. Occup. Ther.* 2019. V. 73. № 4. P. 7304345040p1.
61. Meattini R., Biagiotti L., Palli G. et al. A control architecture for grasp strength regulation in myocontrolled robotic hands using vibrotactile feedback: Preliminary results / *IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics. IEEE Computer Society.* 24–28 June 2019. V. 2019. P. 1272.
62. Woodford H., Price C. EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. V. 2007. № 2. P. CD004585.
63. Moreau N.G., Bodkin A.W., Bjornson K. et al. Effectiveness of rehabilitation interventions to improve gait speed in children with cerebral palsy: Systematic review and Meta-Analysis // *Phys. Ther.* 2016. V. 96. № 12. P. 1938.
64. Moreland J.D., Thomson M.A., Fuoco A.R. Electromyographic biofeedback to improve lower extremity function after stroke: a meta-analysis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998. V. 79. № 2. P. 134.
65. Sadler C.M., Cressman E.K. Central fatigue mechanisms are responsible for decreases in hand proprioceptive acuity following shoulder muscle fatigue // *Hum. Mov. Sci.* 2019. V. 66. P. 220.
66. Karagiannopoulos C., Watson J., Kahan S., Lawler D. The effect of muscle fatigue on wrist joint position sense in healthy adults // *J. Hand Ther.* 2019. V. 33. № 3. P. 329.
67. Song G. Bin. The effects of task-oriented versus repetitive bilateral arm training on upper limb function and activities of daily living in stroke patients // *J. Phys. Ther. Sci.* 2015. V. 27. № 5. P. 1353.
68. Shahar N., Schwartz I., Portnoy S. Differences in muscle activity and fatigue of the upper limb between Task-Specific training and robot assisted training among individuals post stroke // *J. Biomech.* 2019. V. 89. P. 28.
69. Sze W.P., Yoon W.L., Escoffier N., Rickard Liow S.J. Evaluating the Training Effects of Two Swallowing Rehabilitation Therapies Using Surface Electromyography—Chin Tuck Against Resistance (CTAR) Exercise and the Shaker Exercise // *Dysphagia.* 2016. V. 31. № 2. P. 195.
70. Dipietro L., Ferraro M., Palazzolo J.J. et al. Customized interactive robotic treatment for stroke: EMG-triggered therapy // *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2005. V. 13. № 3. P. 325.
71. Chan B.S., Sia C.L., Wong F. et al. Analysis of surface electromyography for on-off control // *Adv. Mater. Res.* 2013. V. 701. P. 435.
72. Song R., Tong K.Y., Hu X., Li L. Assistive control system using continuous myoelectric signal in robot-aided arm training for patients after stroke // *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2008. V. 16. № 4. P. 371.
73. Tang Z., Zhang K., Sun S. et al. An upper-limb power-assist exoskeleton using proportional myoelectric control // *Sensors (Switzerland).* 2014. V. 14. № 4. P. 6677.
74. Vorobyev A.A., Petrukhin A.V., Krivonozhkina P.S., Pozdnyakov A.M. [Exoskeleton as a new means in habilitation and rehabilitation of invalids (Review)] // *Sovrem. Tehnol. v Med.* 2015. V. 7. № 2. P. 185.
75. Fougner A., Staudahl O., Kyberd P.J. et al. Control of upper limb prostheses: Terminology and proportional myoelectric control review // *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2012. V. 20. № 5. P. 663.
76. Pistohl T., Cipriani C., Jackson A., Nazarpour K. Adapting proportional myoelectric-controlled interfaces for prosthetic hands / *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS,* 2013. P. 6195.
77. Ferris D.P., Lewis C.L. Robotic lower limb exoskeletons using proportional myoelectric control / *Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC.* 3–6 Sept. 2009. P. 2119.
78. Guizzo E., Goldstein H. The rise of the body bots // *IEEE Spectr.* 2005. V. 42. № 10. P. 50.
79. Lenzi T., De Rossi S.M.M., Vitiello N., Carrozza M.C. Intention-based EMG control for powered exoskeletons // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2012. V. 59. № 8. P. 2180.
80. Gao B., Wei C., Ma H. et al. Real-Time Evaluation of the Signal Processing of sEMG Used in Limb Exoskeleton Rehabilitation System // *Appl. Bionics Biomech.* 2018. V. 2018. P. 1391032.
81. Lu Z., Stampas A., Francisco G.E., Zhou P. Offline and online myoelectric pattern recognition analysis and real-time control of a robotic hand after spinal cord injury // *J. Neural Eng.* 2019. V. 16. № 3. P. 036018.
82. Rosen J., Brand M., Fuchs M.B., Arcan M. A myosignal-based powered exoskeleton system // *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern. Part A Systems Humans.* 2001. V. 31. № 3. P. 210.

Surface EMG: Applicability in the Motion Analysis and Opportunities for Practical Rehabilitation

A. M. Kotov-Smolenskiy^a, A. E. Khizhnikova^a, A. S. Klochkov^a, *, N. A. Suponeva^a, M. A. Piradov^a

^a*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: anton.s.klochkov@gmail.com*

Surface electromyography (EMG) has long entered the routine of both clinicians and researchers, providing a simple and objective quantitative assessment of the function of the muscle and peripheral nervous system. The vast majority of modern high-tech rehabilitation and assistive technologies use surface EMG as a feedback source or exoskeleton drive controller. For all years of its use, surface EMG has not become a universal method, having encountered a number of obstacles, both in scientific and in clinical practice. However, the development of technologies, combined use together with other methods, a large number of studies aimed at improving the method, has allowed surface EMG to become an indispensable tool in biomechanical analysis of movements and practical rehabilitation. This review describes the main advantages and disadvantages, research results and clinical use.

Keywords: surface electromyography, motion analysis, biomechanics analysis, synergy, rehabilitation, assistive technologies, biofeedback.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на правила оформления рукописей для журнала “Физиология человека”

Общие требования: рукопись должна иметь подписи всех авторов, а также сопровождаться официальным направлением учреждения, где работают авторы.

• **Объем рукописи:** обобщающих теоретико-экспериментальных и обзорных работ — не более одного авторского листа (т.е. 40000 знаков), включая список цитированной литературы, таблицы и подписи к рисункам; экспериментальных работ — не более 0.8 авторского листа (т.е. 32000 знаков); методических и кратких сообщений — до 9000 знаков. Рукописи большого размера, присланные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

• **Оформление рукописи:** перед статьей ставится индекс УДК, после помещаются заглавие, инициалы и фамилии авторов, название учреждений. 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 исследований и их обсуждение, выводы (или заключение), список литературы. Рукопись предоставляется в формате DOC, размер шрифта 12–14, через 1.5 интервала.

Заключение этического комитета, финансирование, благодарности и др. должны быть представлены после заключения в виде отдельных рубрик и выглядеть следующим образом:

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 “*****учреждения” (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.

• **Иллюстрации:** для статьи принимается не более пяти четких и крупных рисунков с указанием под рисунком его порядкового номера. В тексте должны быть указаны только ссылки на рисунки. Рисунки присылаются отдельным файлом в формате TIF и не должны быть в тексте. **Подписи к рисункам следует давать на отдельном листе в конце рукописи.** Подпись включает: порядковый номер рисунка, его название и объяснение значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений. В тексте статьи на каждый рисунок делается ссылка. На рисунках должно быть минимальное количество слов и обозначений, все пояснения выносятся в подписи, где не допускается воспроизведение небуквенных и нецифровых знаков (квадраты, кружки и т.д.), используемых на рисунке.

Образец: на стр. 136.

• **Список литературы:** цитируемая в статье литература дается нумерацией в квадратных скобках, например [1]. Список литературы **составляется в порядке цитирования** и должен быть напечатан на отдельной странице. В списке литературы для журнальных статей указываются фамилии и инициалы авторов (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:

• 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. Второй вариант при этом следует выделить цветом.

Образец:

1. Капилевич Л.В., Ложкина М.Б., Кривошеков С.Г. Электрофизиологические характеристики нерв-

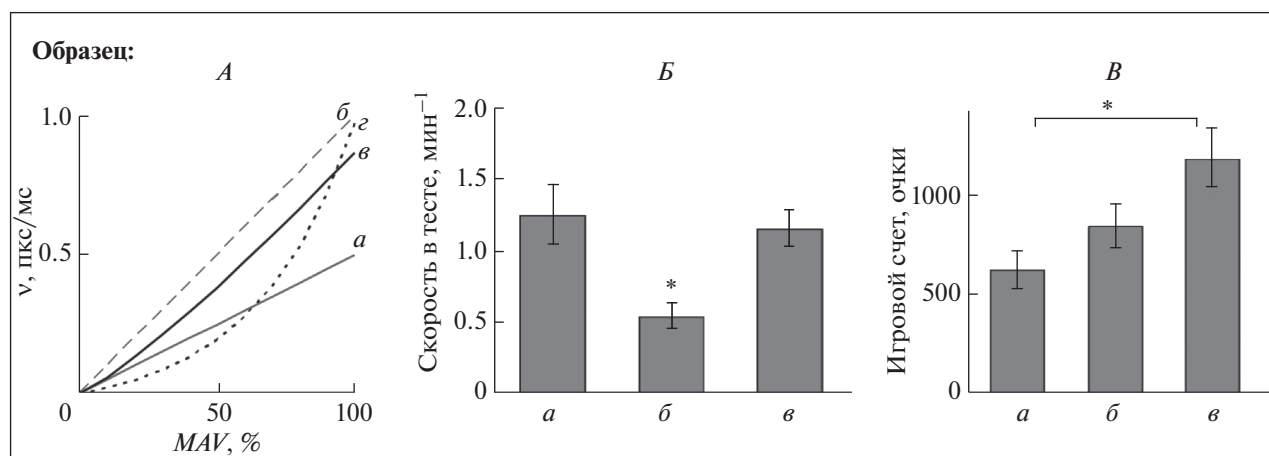


Рис. 3. Результаты оптимизации командно-пропорционального управления в прикладных приложениях.

А – зависимость скорости управляемого объекта от амплитуды ЭМГ сигнала (*MAV*), *Б* – скорость выполнения теста “калькулятор”, *В* – игровой счет в тесте “Пэкмен”; *а* – линейное преобразование с коэффициентом $k = 0.005$, *б* – линейное преобразование с коэффициентом $k = 0.01$, *в* – степенное преобразование, *з* – экспоненциальное преобразование. На графиках представлены средние значения и стандартные ошибки.

но-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.

- Для монографий и сборников указываются фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания, издательство, год, страница.

Образец:

Айзенк Г.Ю. Структура личности / Пер. с англ. СПб.: Ювента, 2009. 464 с.

- Не менее 50% цитируемой в статье литературы должно быть новой, то есть опубликованной за 5 последних лет (за исключением особых случаев, согласованных с редакцией).

- Настоятельно просим ссылаться на работы, опубликованные в журнале “Физиология человека”, но цитирование не должно превышать 15%.

- Самоцитирование (ссылки на работы авторов и соавторов статьи) не должно превышать 15%.

- В список литературы не могут быть включены рукописи, в том числе авторефераты и научные отчеты, а также патенты на изобретения.

- Ссылки на Интернет-ресурсы **не выносятся** в список литературы, а даются в тексте в круглых скобках.

- Контакты. На последней странице должны быть указаны телефоны с правильными кодами городов и адреса авторов, а также действующий адрес электронной почты для оперативной связи. Этот адрес выносится на первую страницу публикации и является адресом для связи читателей с авторским коллективом.

Несоблюдение этих требований может стать причиной отклонения или задержки выхода статьи!

<http://sciencejournals.ru/journal/chelfiz/>